

NEFROANGIOSCLEROSI: ENTITÀ CLINICA DEFINITA?

Lorenzo Malatino¹, Benedetta Stancanelli¹, Costas Giannakakis², Carmelita Marcantoni³

¹Clinica Medica e Centro Ipertensione, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università di Catania, c/o Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania

²Anatomia Patologica, Dipartimento di patologia sperimentale, Università La Sapienza di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

³Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Cannizzaro, Catania

Riassunto

Nei pazienti ipertesi che sviluppano insufficienza renale cronica viene frequentemente posta diagnosi clinica di nefroangiosclerosi, spesso senza alcun supporto di dati istologici. La nefroangiosclerosi è, invece, una diagnosi clinico-istologica che definisce il danno renale indotto da ipertensione arteriosa. Tuttavia, il nesso di causalità tra ipertensione arteriosa e nefroangiosclerosi, apparentemente diretto e lineare, non è così ovvio né facile da dimostrare. Altri fattori, come l'età, la razza afro-americana, fattori genetici e immunologici, i disturbi del metabolismo, possono contribuire allo sviluppo e alla progressione della nefroangiosclerosi in maniera indipendente dall'ipertensione arteriosa. Insieme con l'ipertensiologo ed il patologo si discutono gli elementi più interessanti della controversia.

Hypertensive nephrosclerosis: an exhaustive diagnosis?

Hypertensive nephrosclerosis is a much overused clinical diagnosis, largely unsubstantiated by biopsy data. It is in fact a clinical-pathological diagnosis implying a causal role of hypertension in the associated chronic kidney disease. However, such a simple, linear causality is often not obvious or easy to demonstrate. Further factors like age, Afro-American descent, genetic and immunological factors as well as dysmetabolic syndrome may contribute to the development and progression of arterionephrosclerosis independently of hypertension.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Carmelita Marcantoni
Dirigente Medico Divisione di
Nefrologia
Azienda Ospedaliera Cannizzaro,
Catania
Via Messina 829
95126 Catania
e-mail: marcantoni.carmelita@gmail.com

Parole chiave:

Nefroangiosclerosi,
Ipertensione arteriosa,
Arteriosclerosi

Key words:

Arteriosclerosis,
Glomerulosclerosis,
Hypertension

PREMESSA

Carmelita Marcantoni

“Nefroangiosclerosi” è il termine più generalmente utilizzato per definire il danno renale indotto da ipertensione arteriosa. Tuttavia, il nesso di causalità tra ipertensione arteriosa e nefroangiosclerosi, apparentemente diretto e lineare, non è così ovvio né facile da dimostrare.

Eppure, la cosiddetta “nefroangiosclerosi ipertensiva” rappresenta una delle cause principali di

ESRD, come riportato da tutti i registri nazionali sia in Europa (1) che negli Stati Uniti (2), paese quest'ultimo, in cui la più elevata prevalenza è legata alla maggiore frequenza di tale nefropatia nella razza afro-americana.

Nella stragrande maggioranza dei casi, la diagnosi di nefroangiosclerosi ipertensiva è clinica, di esclusione, tardiva, quasi mai sostanziata da dati istologici e si riferisce alla presenza di malattia renale cronica associata a ipertensione arteriosa, dopo aver escluso

altre cause di sottostante malattia renale o di malattie sistemiche. La sovrastima della prevalenza è stata dimostrata da numerose evidenze (3-6) ed è conseguente al raro supporto istologico. L'esecuzione della biopsia renale o l'applicazione accurata di criteri clinici restrittivi riducono di oltre il 50% la frequenza di diagnosi clinica di nefroangiosclerosi ipertensiva. L'ipertensione arteriosa, per definizione, deve precedere la comparsa di disfunzione renale: questo è il dato

anamnestico assente nel 40% dei casi in cui è stata posta diagnosi clinica di nefroangiosclerosi (6). Se da parte dei nefrologi l'indicazione alla biopsia renale, generalmente eseguita per escludere un altro tipo di patologia piuttosto che la nefroangiosclerosi, fosse uniformemente accettata, la prevalenza diversa di nefroangiosclerosi come causa di ESRD nei vari registri nazionali (USRDS 25%, EDTA 12%, Australia 9%) potrebbe essere imputata, oltre che a differenze razziali, anche all'uso di criteri clinici surrogati inadeguati, che, quindi, contribuiscono a un'erronea classificazione.

La nefroangiosclerosi rimane un'entità nosologica oggetto di controversia per diverse ragioni, legate principalmente alla definizione e all'appropriatezza della terminologia, all'inadeguatezza dei criteri clinici, alla aspecificità del quadro istologico e alla dubbia evolutività della nefropatia.

In questa "controversia", che coinvolge, oltre al nefrologo, anche l'internista ipertensiologo e il patologo, si vuole approfondire con expertise complementari gli elementi più interessanti di dibattito della nefroangiosclerosi.

I RAPPORTI TRA IPERTENSIONE ARTERIOSA E DANNO D'ORGANO RENALE DAL PUNTO DI VISTA DELL'IPERTENSILOGO

**Lorenzo Malatino,
Benedetta Stancanelli**

Diversi anni fa un editoriale di Meyrier e Simon (7) focalizzava l'attenzione su una delle controversie storiche del mondo scientifico: i rapporti tra nefroangiosclerosi e ipertensione arteriosa. Questi rapporti venivano giustamente definiti "non così semplici come si potrebbe pensare". A distanza di oltre 15 anni, la complessità del fenotipo nefroangiosclerosi ha aspetti ancora oscuri. Nefrologi e Ipertensio-

logi, infatti, non sono finora riusciti ad affrontare in maniera risolutiva i tre aspetti alla base delle controversie: 1) gli equivoci nella terminologia, 2) la non univoca interpretazione dei quadri istologici delle lesioni del parenchima renale, 3) l'attitudine, soprattutto per i non Nefrologi, a considerare la nefroangiosclerosi, sul piano fisiopatologico, come un quadro di danno istologico per definizione "secondario" all'ipertensione arteriosa e, di contro, la difficoltà a etichettare la nefroangiosclerosi, invece, come una lesione "primaria", che precede l'ipertensione stessa. Queste controversie, abbastanza dibattute negli anni '90, soprattutto tra Nefrologi (8), non hanno in realtà attratto l'attenzione convergente anche di professionisti con expertise complementare (p. es., Ipertensiologi, Cardiologi), con l'obiettivo di creare un'interfaccia capace di mettere in luce gli aspetti variegati di un fenotipo complesso come la nefroangiosclerosi. Inevitabilmente, mentre i Nefrologi hanno privilegiato una visione "glomerulo-centrica" della nefroangiosclerosi, gli Ipertensiologi hanno considerato in primo piano il panel dei principali fattori di rischio, ritenendo che l'ipertensione arteriosa fosse il *primum movens* della nefroangiosclerosi, in virtù degli effetti negativi del barotrauma sul glomerulo, a cui, in alcuni casi, potrebbe aggiungersi l'effetto aterogeno (macro- e microvascolare) e/o emboligeno di altri fattori di rischio associati (dislipidemia, diabete mellito).

Negli ipertesi, la nefroangiosclerosi viene comunemente considerata, soprattutto dai non Nefrologi, come secondaria all'ipertensione arteriosa, nonostante ci siano evidenze che altri fattori, come l'età, alcuni fattori genetici, la razza nera e i disturbi del metabolismo, contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della suddetta nefropatia in maniera indipendente dall'ipertensione arteriosa. In alcuni pazien-

ti, inoltre, questi fattori possono essere addirittura preminenti rispetto all'ipertensione arteriosa che, talvolta, può risultare moderata o del tutto assente. Quest'ultima considerazione è la "prova del concetto" che, almeno in un sottogruppo di pazienti, la nefroangiosclerosi può precedere l'ipertensione stessa.

Nell'approccio a questa problematica hanno giocato un effetto confondente i dati americani sulla nefroangiosclerosi pubblicati negli anni '90, ottenuti su casistiche miste di soggetti di razza bianca e nera, nei quali i fattori patogenetici della nefroangiosclerosi sono profondamente differenti (9), come successivamente confermato da Marcantoni et al. (10). Tale diversità patogenetica sta alla base della differente prevalenza di nefroangiosclerosi "ipertensiva" nelle due razze, con un rapporto 10:1 razza nera:razza bianca (11). Questa è una delle ragioni che hanno sollevato il dubbio che la nefroangiosclerosi nella razza nera possa essere la causa, anziché la conseguenza, dell'ipertensione arteriosa. Ancora a favore della possibilità che la nefroangiosclerosi possa svilupparsi indipendentemente dall'ipertensione arteriosa è l'osservazione che essa è presente in malattie senza ipertensione, come la sindrome di Bartter (12) e la sindrome da diarrea cronica (13). In entrambe queste malattie l'iperstimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone gioca sicuramente un ruolo di primo piano nel determinismo del danno vascolare renale, pur in assenza di ipertensione arteriosa. Analoga evenienza si verifica in alcune nefropatie, come la glomerulosclerosi focale, il rene policistico e la glomerulonefrite interstiziale, in cui le lesioni vascolari renali spesso dominano il quadro istologico pur in assenza di ipertensione arteriosa (14, 15). Il ruolo patogenetico del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare della renina, nel determinismo della nefroangio-

sclerosi, emerge anche dagli studi su topi *knock-out* per il gene dell'angiotensinogeno (16), che danno luogo ad animali ipotesi, con segni istologici di nefroangiosclerosi, associati a iper-espressione di *Platelet Derived Growth Factor Beta* (PDGF-B) e *Transforming Growth Factor Beta-1* (TGF- β 1).

Come spesso accade anche nel mondo scientifico, la contrapposizione di teorie antitetiche apre la strada alla ricerca di un'ipotesi unitaria. Potrebbero esserci, infatti, due facce della stessa medaglia, cioè la nefroangiosclerosi può essere "primitiva" se intervengono fattori genetici (razza, polimorfismi del sistema renina-angiotensina-aldosterone) o immunologici (p. es., nefroangiosclerosi associata a glomerulonefrite da IgA). La nefroangiosclerosi può anche essere secondaria all'ipertensione arteriosa, laddove si innescano simultaneamente meccanismi che danneggiano il glomerulo: barotrauma indotto dall'elevazione della pressione arteriosa sistemica, ischemia glomerulare (anche determinata attraverso emboli di colesterolo) ed eventuale innesco di meccanismi immunitari intra-renali. Tenendo conto di queste premesse, la nefroangiosclerosi dei soggetti di razza bianca non può essere accomunata alla nefroangiosclerosi dei soggetti di razza nera, a causa della diversità dei fattori genetici e dell'evoluzione clinica della malattia ipertensiva nelle due razze. Di questa ipotesi unitaria fa parte una terza opzione, che prevede la possibilità di una sovrapposizione tra fattori determinanti la nefroangiosclerosi e fattori che favoriscono l'obsolescenza glomerulare, laddove la sinergia tra fattori genetici e acquisiti rende impossibile risalire alla distinzione tra nefroangiosclerosi "primitiva" e "secondaria". Di solito, ciò si verifica in presenza di una diagnosi tardiva.

È per questo che vanno incoraggiati studi futuri che, a partire da

marcatori molto sensibili, diano indicazione più larga a una biopsia renale precoce. Per quanto la microalbuminuria rappresenti ancora oggi il *gold standard* come *marker* precoce di danno renale, in assenza di modifiche del filtrato glomerulare, la necessità di utilizzare *marker* ancora più precoci è diventata inderogabile, con l'obiettivo di interpretare meglio la patogenesi di fenotipi complessi come la nefroangiosclerosi e di focalizzare nuovi *target* di intervento terapeutico. È auspicabile che in futuro i Riceratori valutino con studi su larga scala se marcatori tubulari emergenti (17) come N-GAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), e/o marcatori proteici della funzione della barriera podocitaria (podocina, nefrina, actinina-4, CD2-associated protein), e/o marcatori della pressione intra-glomerulare e interstiziale, come il *C-type Natriuretic Peptide* (18) siano in grado di identificare precocemente pazienti candidati a un *work-up* diagnostico più approfondito, che includa la biopsia renale.

DALLA MORFOLOGIA ALLA FISIOPATOLOGIA

Costas Giannakakis

Il termine nefroangiosclerosi per l'anatomopatologo corrisponde a quel quadro morfologico caratterizzato da lesioni sclerotiche irreversibili dei glomeruli, dei vasi e del comparto tubulo-interstiziale del rene. Spesso viene utilizzato il termine angioneftrosclerosi, che non è semplicemente una variazione di terminologia, ma una descrizione precisa di eventi fisiopatologici che hanno come inizio delle lesioni vascolari e fine la scleroatrofia parenchimale del rene.

Nasce così il termine morfologico che corrisponde alle lesioni istologiche renali correlate all'iperten-

sione arteriosa, cioè l'evento emodinamico che provoca alterazioni della parete delle arterie (fibrosi dell'intima e slaminamento della lamina elastica interna) e delle arteriole (ialinosi intimale): tali lesioni istologiche instaurano, a loro volta, alterazioni emodinamiche che, mediante eventi ischemici, arrivano a produrre lesioni collassanti/sclerotiche dei glomeruli che determinano le conseguenti lesioni di atrofia dei tubuli e di fibrosi dell'interstizio.

Quindi, arterio-arteriolosclerosi sclerosi globale dei glomeruli, atrofia dei tubuli e fibrosi dell'interstizio rappresentano per il patologo una sequenza logica di eventi fisiopatologici con precisi aspetti morfologici che compongono il quadro della nefroangiosclerosi (19, 20).

Tale quadro, per essere denominato così, deve soddisfare due condizioni: una è emodinamica, cioè la presenza di ipertensione, e l'altra è morfologica, cioè la presenza di lesioni arterio-arteriolosclerotiche associate a glomeruli in sclerosi globale alternati a glomeruli normali (21).

Un quadro del genere assicura il patologo di una sequenza fisiopatologica che inizia dall'ipertensione e che arriva al quadro di nefrosclerosi e corrisponde a una condizione clinica di variabile insufficienza renale associata a lieve proteinuria.

Fin qui le cose sembrano molto logiche e lineari, quasi a livello matematico.

Il problema nasce quando:

1. non vi è evidenza clinica di ipertensione in presenza di lesioni istologiche di nefroangiosclerosi (7, 22)
2. la sclerosi glomerulare non è globale ma segmentaria

1. Nel primo caso vi è un'ampia letteratura di descrizioni di casi clinici corrispondenti anche a precise condizioni nosologiche in cui c'è morfologicamente nefroangiosclerosi in assenza di ipertensione arteriosa. Dal punto di vista anatomo-

mopatologico, le condizioni morfologicamente più intriganti, in cui ci sono lesioni sclerotiche in assenza di ipertensione, sono quelle correlate a coagulopatie, che, a livello ultrastrutturale, sono caratterizzate da lesioni endoteliali caratteristiche che portano il patologo a ipotizzare una causa di quel tipo (23).

Inoltre, lesioni collassanti/sclerotiche glomerulari e tubulo-interstiziali si possono riscontrare in caso di presenza di episodi ipotensivi con conseguenti danni ischemici parenchimali: effettivamente, se si analizza la fisiopatologia emodinamica del collasso dei glomeruli, risulta evidente l'analogia con i danni ipertensivi. Nell'ipertensione, le alterazioni dell'elasticità del vaso in combinazione con l'aumento della velocità del sangue portano alla chiusura improvvisa dell'arteriola afferente e, quindi, al collasso del glomerulo con la successiva deposizione di collagene nella capsula di Bowman; lo stesso effetto finale avviene per motivi diversi nei casi di episodi ipotensivi. Per il patologo, la diversità risiede solo nell'aspetto sclerotico dei vasi presente nell'ipertensione (24-26).

2. Quando vi è evidenza di sclerosi segmentaria, il patologo deve escludere la condizione di glomerulosclerosi focale e segmentaria primitiva e le cicatrici glomerulari segmentarie dovute a lesioni immunomediate.

Per quanto riguarda il primo quesito, è stato scritto molto sulla possibilità di associazione causa/effetto dell'ipertensione con una glomerulosclerosi focale segmentaria primitiva: la spiegazione che viene proposta è la mancanza di autoregolazione dell'arteriola afferente da ialinosi, con conseguente

dilatazione permanente e, quindi, possibilità di trasmissione dell'urto pressorio alle pareti dei capillari glomerulari che, distendendosi e diventando instabili, portano a morte i podociti arrivando, così, alla sequenza morfogenetica della glomerulosclerosi focale segmentaria classica (27).

Tale proposta (molto interessante ma altrettanto teorica e romantica) si presenta debole di fronte al dato morfologico reale di quante arteriole afferenti dilatate vede il patologo nelle biopsie renali: sicuramente poche!

La problematica della sclerosi post-necrotica in lesioni immunomediate trova una base solida di diagnosi differenziale sulla morfologia classica dell'integrità della membrana basale glomerulare: una sclerosi segmentaria con membrane basali integre sicuramente rientra nella glomerulosclerosi focale segmentaria primitiva, mentre l'evidenza di interruzioni indirizza verso la spiegazione post-necrotica immunomediata (24).

Ma, tornando alla nefroangiosclerosi o all'angionefrosclerosi pura, il quesito da affrontare nell'immediato futuro è con quali precisi meccanismi immunitari può agire, portando alle lesioni scleroatrofiche e se tali lesioni possono essere reversibili, ipotesi quest'ultima mai presa in considerazione fino a qualche anno fa (28, 29).

Studiando tali argomenti forse si arriverà a comprendere i casi in cui le lesioni scleroatrofiche parenchimali e vascolari non sono accompagnate da ipertensione.

CONCLUSIONI

Carmelita Marcantoni

È evidente che la nefroangiosclerosi può essere considerata un'entità clinica definita solo se la diagnosi clinica presuntiva è confermata dal quadro morfologico renale. Purtroppo, l'attitudine, da parte dei non Nefrologi o dei Nefrologi poco inclini a eseguire la biopsia renale, a inquadrare come nefroangiosclerosi la patologia sottostante la disfunzione renale dell'iperteso, pur in assenza di un quadro istologico, continua a generare ancora oggi molta confusione e contribuisce a valutare in maniera errata il suo peso epidemiologico. Se, da una parte, è comprensibile una certa perplessità nei confronti del significato terapeutico della biopsia renale nella nefroangiosclerosi, d'altra parte ci sono evidenze che la biopsia renale è una manovra sicura anche negli anziani (30) e che offre informazioni di tipo diagnostico e prognostico permettendo di evitare terapie empiriche potenzialmente dannose.

Il problema rimane lo stesso da anni: non si conosce la storia naturale della nefroangiosclerosi ipertensiva fin dagli stadi più precoci e ciò non contribuisce a identificare dei marcatori precoci di nefropatia o a identificare quei pazienti particolarmente suscettibili di evoluzione perché, come gli afro-americani, presentano una nefropatia microvascolare intrinseca al rene, verosimilmente su base genetica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. ESPN/ERA-EDTA Registry website: www.espn-reg.org.
2. US Renal Data System. <http://www.usrds.org>.
3. Zucchelli P, Zuccalà A. Recent data on hypertension and progressive renal disease. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 679-82.
4. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ, et al. Diagnosis of hypertensive ESRD: effect of patients' race. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 10-5.
5. Schlessinger SD, Tankersley M, Curtis J. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 5: 655-60.
6. Zarif L, Covic A, Iyengar S, et al. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1801-7.
7. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2116-20.
8. Zucchelli P, Zuccalà A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S55-9.
9. Tracy RE, Bhandari SY, Oalman MC, Guzman MA, Newman WP. Blood pressure and nephrosclerosis in Black and White men and women aged 25 to 54. *Mol Pathol* 1991; 4: 602-9.
10. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African American versus Caucasians. *Kidney Int* 2002; 62: 172-80.
11. Qualheim RE, Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Luke RG. Changing patterns of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 336-43.
12. Cannon PJ, Leeming JM, Sommers SC, Winters RW, Laragh JH. Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a re-evaluation of the pathophysiology. *Medicine* 1968; 47 (2): 107-31.
13. Pasternack A, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Kidney biopsy findings in familial chloride diarrhoea. *Acta Endocrinol* 1967; 55 (1): 1-9.
14. Kincaid-Smith P. Vascular lesions associated with glomerular lesions. In "The kidney a clinico-pathological study". Blackwell Scientific, Oxford, 1975: 193-202.
15. Ritz E, Zeier M, Geberth S, Waldherr R. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)--mechanisms of cyst formation and renal failure. *Aust N Z J Med* 1993; 23 (1): 35-41.
16. Niimura F, Labosky PA, Kakuchi J, et al. Gene Targeting in Mice Reveals a Requirement for Angiotensin in the Development and Maintenance of Kidney Morphology and Growth Factor Regulation. *J Clin Invest* 1995; 96 (6): 2947-54.
17. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem* 2012; 58 (4): 680-9.
18. Cataliotti A, Giordano M, De Pascale E, et al. CNP production in the kidney and effects of protein intake restriction in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (3): F464-72.
19. Hepptinstall's Pathology of the Kidney 5th ed. Lippincott-Raven Philadelphia 1998.
20. Tisher and Brenner Renal Pathology: With clinical and functional correlations. Second edition Lippincott Philadelphia 1994.
21. Meyrier A, Hill G, Simon P. Ischemic renal diseases: New insights into old entities. *Kidney Int* 1998; 54: 2-13.
22. Luke R. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2771-8.
23. Zoccali C. The endothelium as a target in renal diseases. *J Nephrol* 2007; 20 (Suppl. 12): S39-44.
24. Faraggiana T, Giannakakis C. Glomerulosclerosis: pathogenetic mechanisms and possibility of regression. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (Suppl. 44): S27-32.
25. Hill GS, Heudes D, Bariety J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggest focal loss of autoregulation. *Kidney Int* 2003; 63: 1027-36.
26. Marcantoni C, Fogo AB. A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. *J Nephrol* 2007; 20: 518-24.
27. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 266-70.
28. Fogo A. Can glomerulosclerosis be reversed? *Nat Clin Pract* 2006; 2 (6): 290-1.
29. Ma LJ, Fogo AB. Modulation of glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 385-95.
30. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal Biopsy in the Very Elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1073-82.