



In Collaborazione

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare del Friuli Venezia Giulia

Corso di Formazione

“Sintomi Renali comuni come possibili indicatori di malattie rare: Poliuria, anomalie urinarie isolate, IRC, forme familiari, cisti renali ed altro”

Sabato 31 gennaio 2026

Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30



La giovane paziente con poliuria: discussione di un caso clinico

Dott.ssa Martina Pian – Dirigente Medico SOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale ASUFC di Udine

Caso clinico: DATI ANAMNESTICI



- Femmina, 18 anni
- Crescita regolare
- IR nota dal 2019 (creat. 2 mg/dl), ps urine 1003, non anomalie urinarie
- Poliuria + polidipsia dall'infanzia (5-6 l/die)
- Non ipertensione arteriosa
- Eco addome: reni nei limiti di norma per dimensioni e spessore corticale, piccola cisti di 15 mm al terzo superiore rene sin. Iperecogena la corticale. Non idroureteronefrosi.



Caso clinico: DATI ANAMNESTICI



Storia familiare:

- Padre: in ABS
- Madre: in ABS
- Sorella minore: in ABS
- bisnonno materno in terapia dialitica in tarda età per causa non nota (sembra calcolosi).



SO, WHAT NOW?



THE SUSPENSE IS KILLING ME

makeameme.org



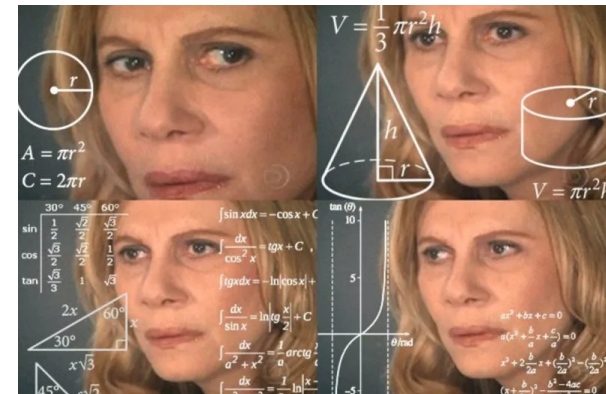
Definizioni utili

- **Poliuria:** diuresi supera i 3 L/die negli adulti e i 2 L/mq nei bambini.
- **Polidipsia:** fluid intake > 3 L/die
- **Osmolalità plasmatica v.n.** 275-290 mOsm/Kg
- **Osmolalità urinaria v.n.** 300-900 mOsm/Kg
- **Diuresi ipotonica:** osmolalità urine < 300 mOsm/Kg

POLIURIA: Diagnosi differenziale

Differential diagnosis of polyuria

Solute diuresis*
Glucosuria
<ul style="list-style-type: none"> Hyperglycemia SGLT2 inhibitor use
Urea
<ul style="list-style-type: none"> Resolution from azotemia Exogenous administration of urea Tissue catabolism (eg, due to glucocorticoids)
Sodium (eg, due to intravenous volume expansion)
Mannitol (ie, given to patients with increased intracranial pressure)
Water diuresis†
Primary polydipsia
Central diabetes insipidus
Nephrogenic diabetes insipidus



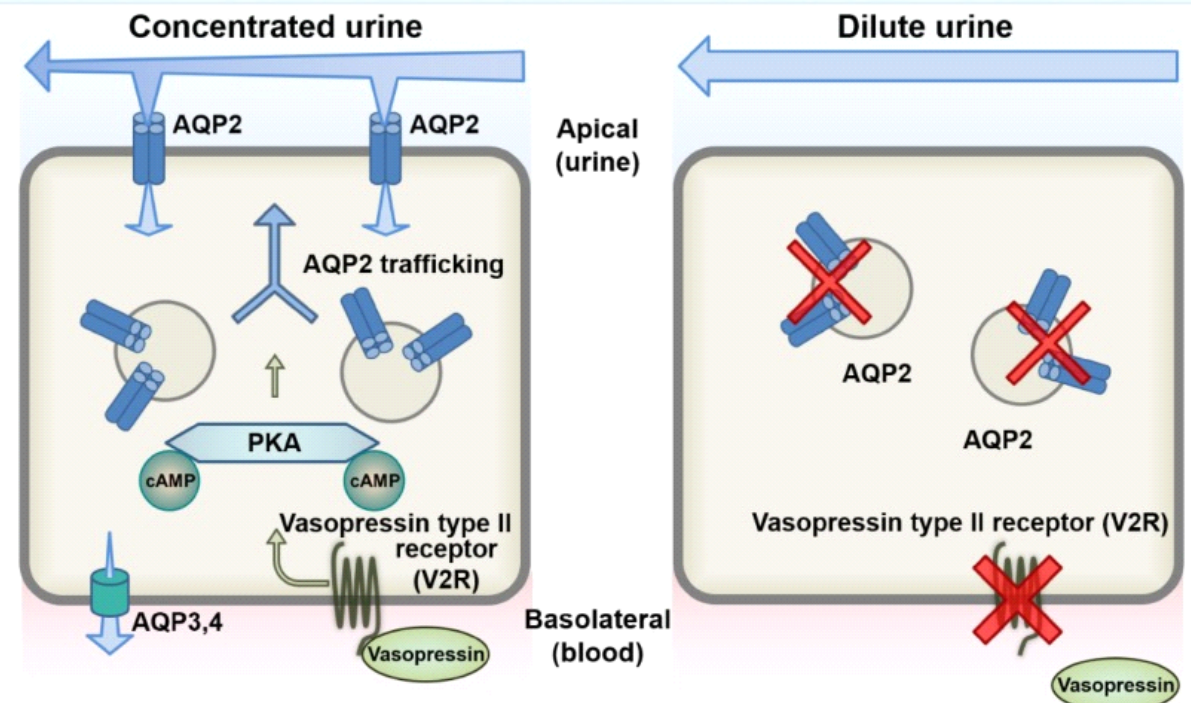
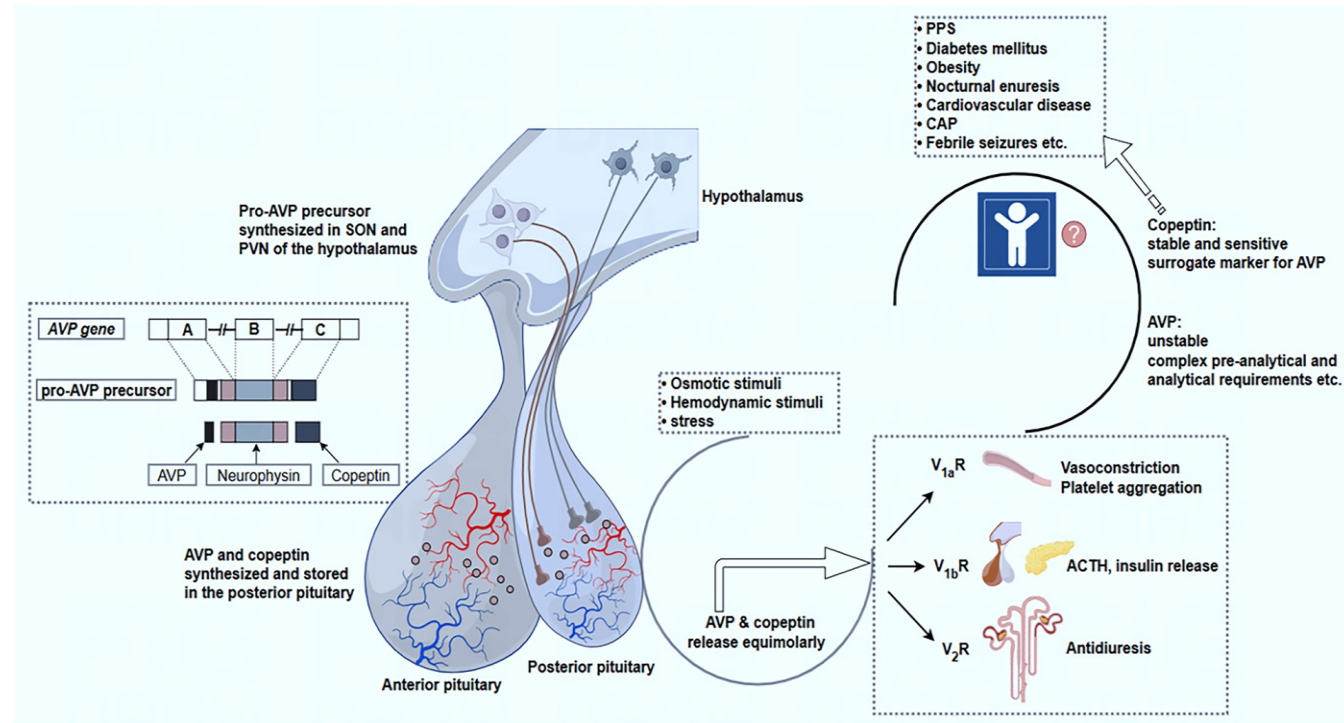
SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2.

* A solute diuresis is typically associated with a urine osmolality >600 mosmol/kg and a total daily osmolar output >1000 mosmol (calculated as the urine osmolality multiplied by the 24-hour urine output).

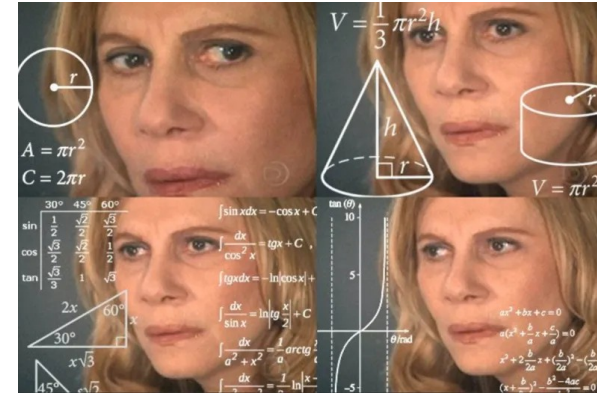
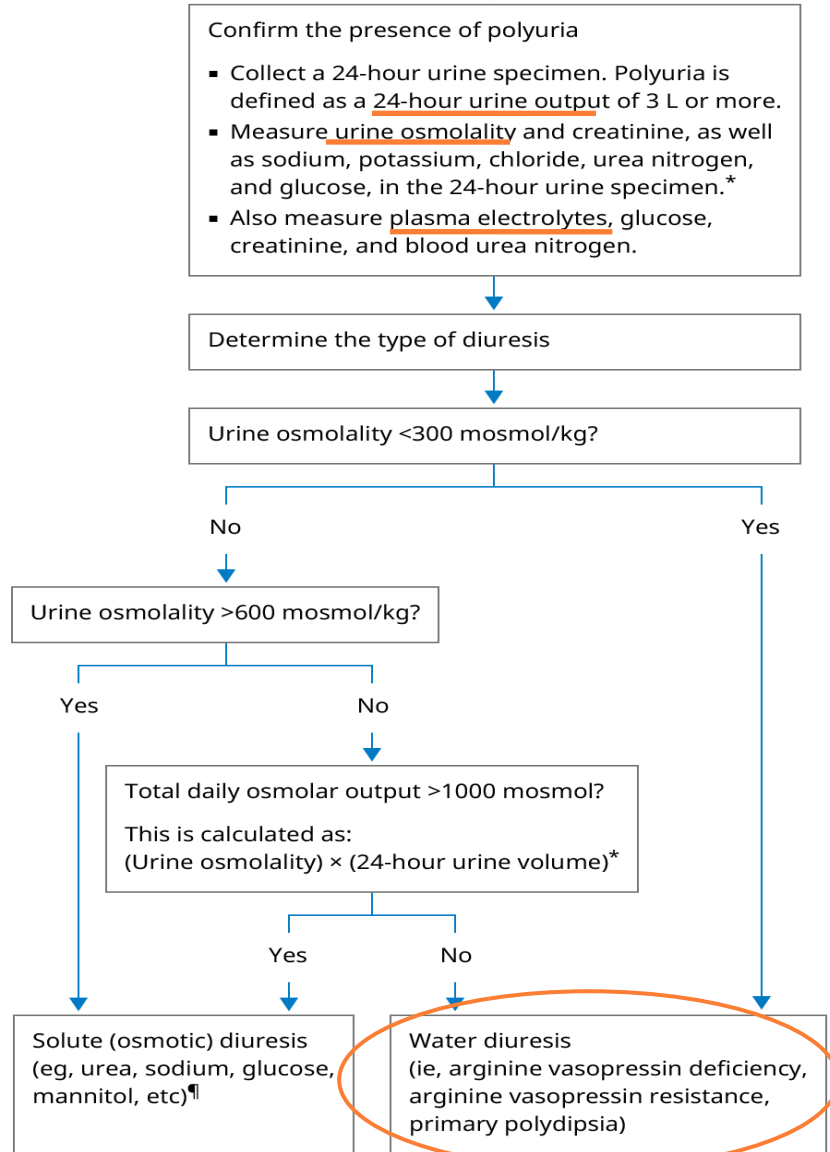
† A water diuresis is typically associated with a urine osmolality <600 mosmol/kg and often <300 mosmol/kg and a total daily osmolar output <900 mosmol.

Richiamo fisiopatologico: ADH o AVP

- Sintetizzato da ipotalamo e secreto da neuroipofisi quando vi è iperosmolarità plasmatica
- Regola la quantità d'acqua escreta con le urine
- Organo bersaglio: rene (ultima porzione del TD e DC)
- Azione in particolare su recettori V1 e V2 con effetti diversi



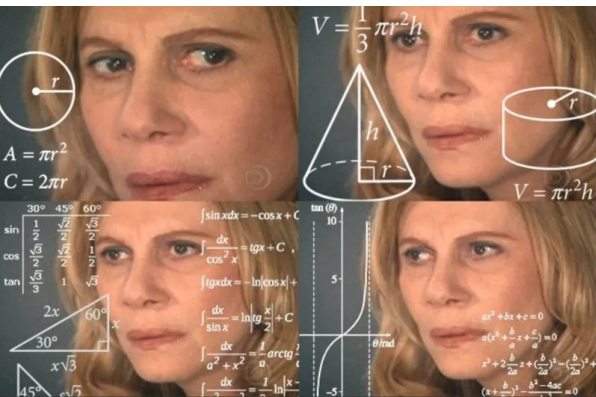
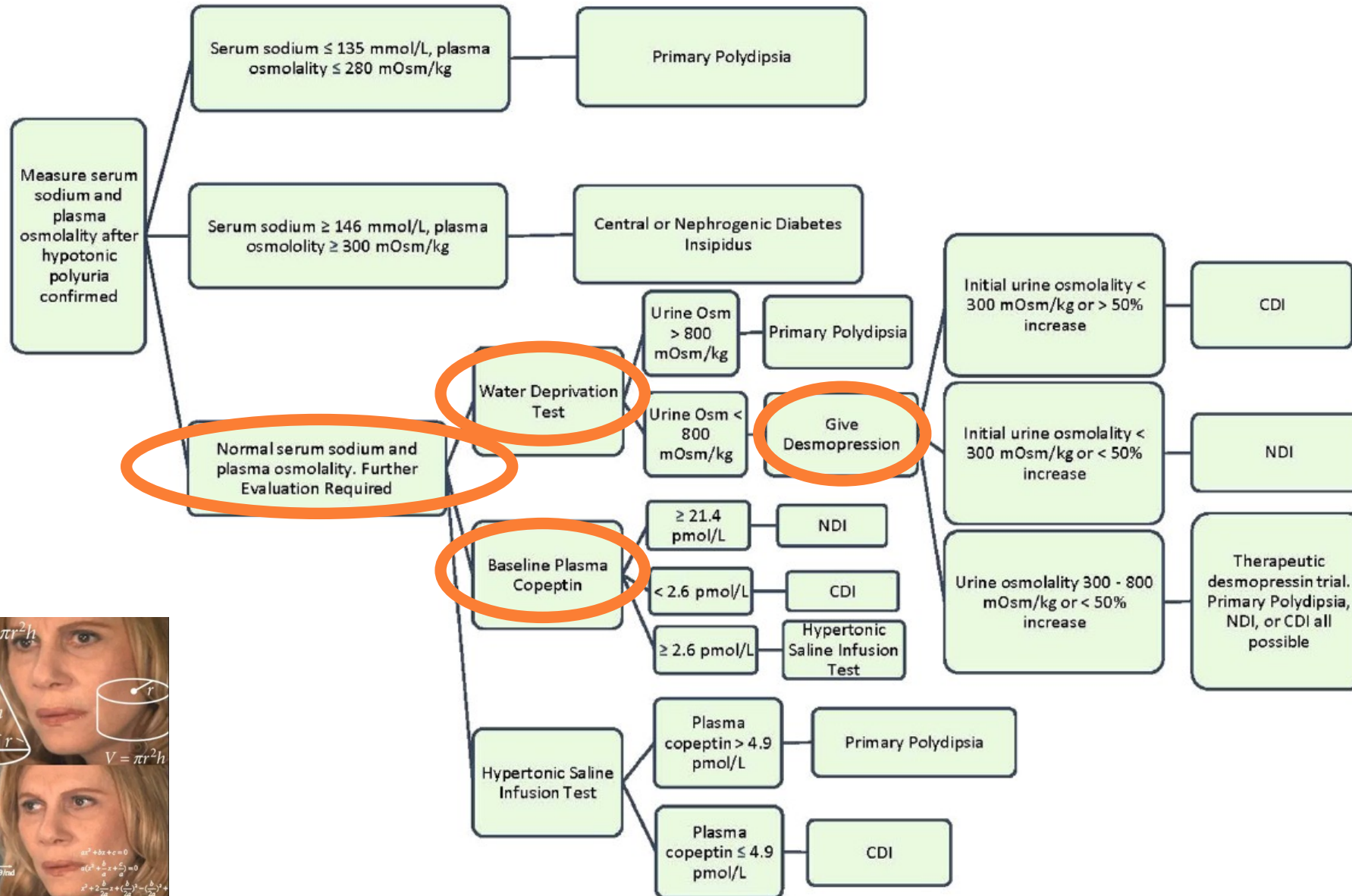
POLIURIA: Diagnosi differenziale



NB:

- è fondamentale **l'ANAMNESI!**
- Natriemia** può orientare:
 - IpoNa → PP
 - iperNa → diuresi osmotica o DI
 - Na in range: DI vs PP.

POLIURIA: Diagnosi differenziale



Caso clinico: ACCERTAMENTI ESEGUITI

- **Na plasmatico** normale
- **Test di concentrazione delle urine** (restrizione idrica seguita da somministrazione di desmopressina): Risultati: non vi sono state alcune modifiche dei parametri urinari (osm urinaria < 300 mOsm/kg)
- **RMN cerebrale:** negativa
- **Dosaggio della copeptina pro AV:** 31 pMol/L (vn: 1,1-12,5)
- **Biopsia renale:** nefrite tubulo- interstiziale cronica associata a glomerulosclerosi globale



Caso clinico: ACCERTAMENTI ESEGUITI



Test genetico:

- **Paziente:** rilievo di 2 alterazioni del gene NPHP1 su cr.2 che determina la formazione di una proteina tronca non funzionante e una delezione dell'intero gene NPHP1.
- **Madre:** rilievo della variante del gene NPHP1 su cr. 2 presente in eterozigosi (stessa variante presente nella figlia).
- **Padre:** rilievo di delezione dell'intero gene NPHP1 su cr. 2 presente in eterozigosi (stessa delezione presente nella figlia).

NPHP1 codifica per la nefrocistina 1, una delle proteine coinvolte nella funzionalità del cilio primario, organello che nei tubuli renali pare deputato al rilevamento del flusso luminale e alla trasduzione dei segnali extracellulari attraverso l'orletto a spazzola e varie pathways intracelulari. La nefrocistina 1 è espressa soprattutto nei dotti collettori.

Caso clinico: DIAGNOSI



Diabete insipido nefrogenico nell'ambito di un'insufficienza renale cronica in nefronoftisi, chiarita con test genetico.



Nefronoftisi

- Malattia TI renale trasmessa con ereditarietà AR
- ESKD entro l'adolescenza/25 anni nella sua forma giovanile.
- Rappresenta una delle più comuni cause di ESKD in età pediatrica.
- Esistono 3 forme di nefronoftisi in base all'alterazione genetica:
 - * infantile (NPHP2),
 - * giovanile (NPHP1): la più comune.
 - * adolescenziale (NPHP3).
- Poliuria, polidipsia e diminuita capacità di concentrazione delle urine sono i sintomi d'esordio.

Diabete insipido nefrogenico (NDI o AVP-R)

- **Incapacità di concentrazione urinaria nonostante adeguati livelli di ADH o AVP, che deriva da una resistenza all'azione di tale ormone sul sito d'azione dell'ADH nei dotti collettori oppure secondario a un'alterazione del meccanismo in controcorrente** (es: danno midollare o ridotto riassorbimento di sodio nella porzione ascendente spessa dell'ansa di Henle).
- prevalenza non nota; è stimato essere meno prevalente del diabete insipido centrale il quale è stimato 1: 25.000.
- Negli adulti la forma più comune è quella *acquisita* da assunzione cronica di litio e ipercalcemia.
- Nei bambini la forma più comune è *genetica*, per la possibile mutazione di 2 geni: la più comune è quella del gene AVPR2 su cr. X e meno comune invece quella del gene per le AQP2 localizzato sul cr. 12.

Diabete insipido nefrogenico: EZIOLOGIA

Drugs	Lithium Cidofovir Foscarnet Demeclocycline Cisplatin Amphotericin B
Vascular	Sickle cell Acute tubular necrosis
Metabolic	Severe hypokalemia Severe hypercalcemia Starvation and low protein intake
Diseases Affecting the Renal Medulla	Sarcoidosis Amyloidosis Sjogren's syndrome Multiple myeloma Cystic kidney disease
Congenital/Genetic	Vasopressin V2 Receptor gene mutations Aquaporin-2 gene mutation

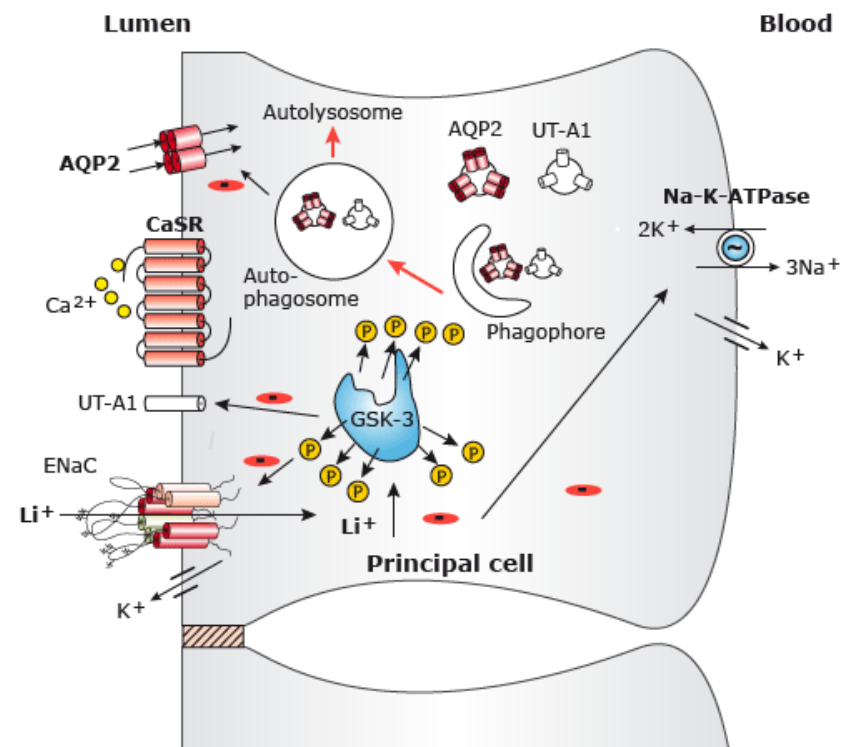
Etiology	Contributors
Acquired	
Drug-induced	Demeclocycline, lithium, cisplatin, methoxyflurane
Infiltrating lesions	Sarcoidosis, amyloidosis, multiple myeloma, Sjogren's disease
Electrolyte imbalance	Hypercalcemia, hypokalemia
Vascular	Sickle cell disease
Congenital	
Autosomal recessive mutations	Mutations in AQP2
X-linked recessive mutations	Mutations in V2R

AQP2: Aquaporin 2, V2R: Vasopressin-2-receptor

Diabete insipido nefrogenico: FISIOPATOLOGIA

- Le alterazioni genetiche comportano disregolazione e disfunzione dell'AVPR2 e dell'AQP2.
- Anche il litio, l'ipercalcemia e l'ipokaliemia e sembrano portare ad autofagie e disfunzione delle AQP2.

Mechanisms of arginine vasopressin resistance due to hypercalcemia, hypokalemia, and lithium toxicity



Arginine vasopressin resistance was previously called nephrogenic diabetes insipidus.

AQP2: aquaporin 2; Ca^{2+} : calcium ion; CaSR: calcium sensing receptor; ENaC: epithelial sodium channel; K^+ : potassium ion; K-3: glycogen synthase kinase-3; Li^+ : lithium ion; P: phosphate; Red oval with black line: inhibits; UT-A1: urea transporter A1.

Adapted from: Khositseth S, Charngkaew K, Boonkrai C, et al. Hypercalcemia induces targeted autophagic degradation of aquaporin-2 at the onset of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 2017; 91:1070.

Diabete insipido nefrogenico: CLINICA

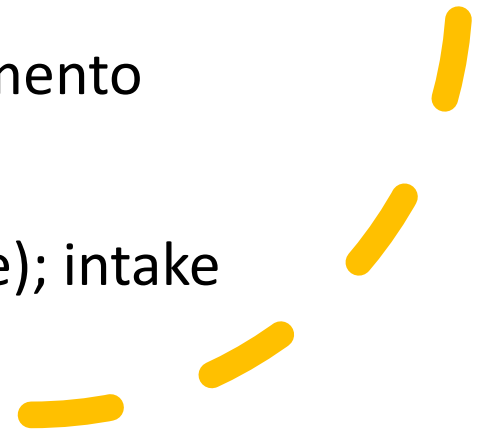
- Nei **bambini** con forme di NDI o AVP-R genetiche vi è alto rischio di iperNa, ipovolemia, ipotensione e shock ipovolemico già nelle prime ore di vita, oltre a poliuria e polidipsia, avversione al cibo e disturbi nella crescita.
- Negli **adulti** con forme di NDI o AVP-R acquisite la poliuria è sfumata e si manifesta principalmente con nicturia che non è diagnostica così come i livelli di sodiemia plasmatica risultano di solito normali. Le manifestazioni cliniche sono correlate alla causa sottostante di AVP-R.

Diabete insipido nefrogenico: TERAPIA

- **Adeguate accesso all'acqua** per evitare disidratazione e ipernatriemia
- A tutti gli adulti è consigliabile **dieta povera di sodio e a basso contenuto proteico** per quanto tollerato; nei bambini **dieta a basso contenuto di sodio** (la riduzione dell'output urinario sarà direttamente proporzionale alla riduzione dell'escrezione dei soluti).
- **Svuotare adeguatamente la vescica** al fine di evitare dilatazioni delle vie urinarie
- Nei bambini e negli adulti con poliuria sintomatica persistente nonostante la dieta è utile avviare **diuretico tiazidico**, da associare a **diuretico risparmiatore di potassio** (amiloride) qualora la riduzione dell'output urinario non sia sufficientemente ridotto. L'amiloride è consigliato come primo approccio nei pazienti con AVP-R da litio, nei pazienti in cui tale farmaco è continuato.
- Eventuale introduzione di **indometacina** qualora non ci siano controindicazioni.
- Se controindicazioni a FANS/diuretici/nonostante terapia con FANS vi sia persistenza di poliuria sintomatica: **desmopressina**.

Caso clinico: ATTUALMENTE

- 22 anni
- Nessuna terapia farmacologica specifica per NDI
- Dieta tendenzialmente vegetariana e a basso contenuto di sodio
- Creatininemia attorno a 2,7-3 mg/dl (eVFG 24-21 ml/min/1,73 mq sec. CKDEPI) → programma di tx da vivente
- Na in range, lieve ipokaliemia cronica asintomatica
- Es urine ps 1004, non proteinuria, sedimento inattivo
- Diuresi circa 3 L/die (nicturia 1-2 x notte); intake liquidi 2-3 L/die.



Conclusioni

- **Poliuria** come sintomo da non sottovalutare e valorizzare con approfondimenti diagnostici
- Tra le cause di poliuria considerare il **diabete insipido** (nefrogenico/centrale)
- Il NDI è una seria patologia che può comportare **disidratazione e ipernatriemia** se non vi è un adeguato accesso all'acqua
- Indipendentemente dalla causa di NDI è **fondamentale una diagnosi** della condizione patologica viste le possibili complicanze (soprattutto nei bambini)
- La presenza di **caratteristiche atipiche** di un NDI primitivo (es: IRC) deve far pensare a NDI come complicanza e spingere il clinico ad approfondimenti atti a diagnosticare una potenziale malattia primitiva sottostante.

Grazie per
l'attenzione!

Ahhh

Thank God that's over