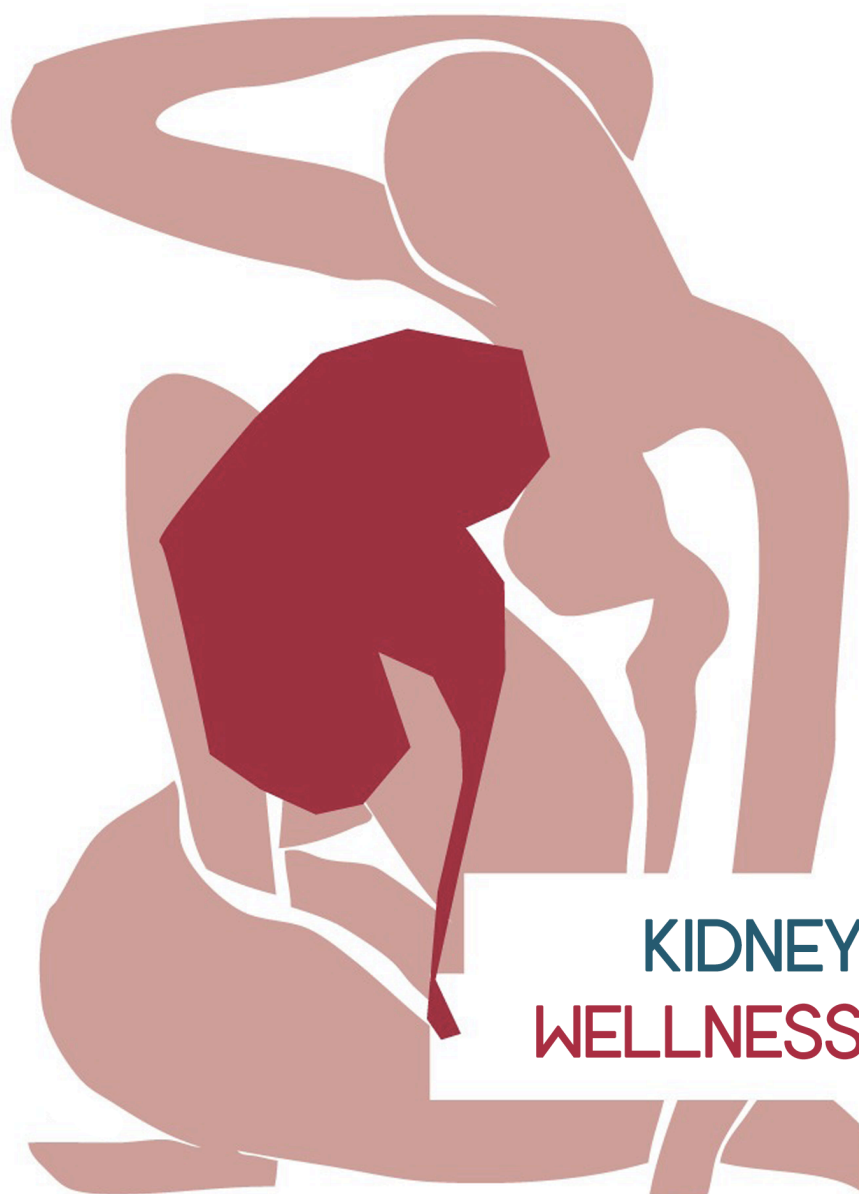


Giornale Italiano di Nefrologia

Marzo
Aprile
2018
Anno 35
Vol. 2



SOMMARIO

Editoriale

Silvia Lai, Nicla Frassetto, Francesca Santoboni, Gaspare Elios Russo "Iniziativa per il sociale / Amatrice 15.7.2017"

Nefrologia e social networks

Vincenzo Montinaro, Bianca Covella, Giuseppina D'Etto, Marco Fiorentino, Marica Giliberti, Silvia Martino, Adriano Montinaro, Marco Taurisano, Chiara Villani: "Medicina e Nefrologia dai Social Networks"

In Depth Review

Marco Galliani, Silvana Chicca, Elio Vitaliano, Luca Di Lullo, Konstantinos Giannakakis, Antonio Paone: "Manifestazioni Renali del Rene Policistico Autosomico Dominante"

Anna Rachele Rocca, Tania Gnerre Musto, Sandro Mazzaferro: "CKD-MBD in Dialisi Peritoneale"

Nefrologo in Corsia

Rivoli Laura, Leonardi Giuseppe, Scafuro Chiara, Ucciero Giuseppe, Palumbo I. Michele, Galluccio Giuseppe, Simeoni Mariadelina, Capria Maria, Fuiano Giorgio: "Insufficienza renale acuta in un paziente con mega diverticolo vescicale"

Anna Mudoni, Francesco Caccetta, Maurizio Caroppo, Fernando Musio, Antonella Accogli, Maria Dolores Zacheo, Maria Domenica Burzo, Vitale Nuzzo: "Insufficienza renale acuta e rhabdmiolisi dopo overdose di cocaina: caso clinico e review della letteratura"

Mariadelina Simeoni, Rosalba Di Vilio, Giuseppe Leonardi, Silvia Bologna, Antonello Cardone, Alfredo Caglioti, Annamaria Cerantonio, Domenico Sculco, Giuseppe Chiarella, Giorgio Fuiano: "Caso di scialoadenite da mezzo di contrasto in paziente emodializzato"

Alessandro Francesco Colombo, Rosalia Boito, Francesca Bova, Sebastiano Greco, Rosita Lucà, Arcangelo Sellaro, Giuseppe Rizzuto: "Sindrome Emolitica Uremica Atipica dopo trattamento con Docetaxel"

Articoli Originali

Silvia Lai, Walter Valentini, Luca Poli, Lucia Broccoli, Sandro Mazzaferro, Massimiliano Crudo, Nicla Frassetto, Francesca Santoboni, Viola D'Ambrosio, Adolfo Perrotta, Gaspare Elios Russo: "Ricominciamo insieme un nuovo percorso di vita. Giornata di prevenzione delle Malattie Renali – Amatrice"

Giorgio Soragna, Francesca Bermond, Laura Fabbrini, Amelia Rodofili, Aldo Soragna, Maggiorina Bauducco (CPSI), Aspasia Panunzi (CPSI), Ada Ramondetti (CPSI), Cristiana Cerri (CPSE), Corrado Vitale: "Il "Triage nefrologico ambulatoriale": un modello organizzativo in supporto all'ambulatorio della Malattia Renale Cronica"

Gaetano Alfano, Nicola Ganda, Caterina Cerami, Giacomo Mori, Francesco Fontana, Gianni Cappelli: "Screening della Malattia di Fabry nei Pazienti in Terapia Renale Sostitutiva nella Provincia di Modena"

Luca Piscitani, Maria Olimpia Longo, Xhensila Grabocka, Simona Silvestri, Marta Arazzi, Alessandro Pezzutto, Gabriella Micioni, Giorgia Di Fulvio, Lorenzo Ottavio Di Pietro, Alessandra Schiazza, Roberto Di Vito, Mario Bonomini: "Manifestazioni extraepatiche associate al Virus dell'Epatite E"

Privacy e "cura" dei dati in sanità

Filippo Lorè: "Il ruolo del Responsabile per la protezione dei dati personali alla luce delle recenti disposizioni in materia di trasparenza amministrativa"

Iniziativa per il sociale / Amatrice 15.7.2017

Editoriali

Silvia Lai¹, Nicla Frassetto², Francesca Santoboni², Gaspare Elios Russo³

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia.

²Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia.

³Presidente A.N.Di.P. - Associazione Nazionale Dialisi Peritoneale "Onlus Enzo Siciliano".



Silvia Lai

Corrispondenza a:

Silvia Lai, MD; Assistant Professor of Nephrology. Department of Clinical Medicine Sapienza, University of Rome Viale dell'Università 37 00185 Rome, Italy; Tel: +39 393384094031; Fax: +39 0649972068; E-mail: silvia.lai@uniroma1.it

Amatrice 24 agosto 2016, ore 3.36, un mercoledì di fine estate, nei borghi dell'Appennino centrale ancora affollati di turisti, il terremoto del centro Italia ha presentato un bilancio drammatico in termine di vite umane, di borghi antichi, aziende e vite da ricostruire. Il terremoto è un'esperienza traumatica che genera intensi sentimenti di paura, impotenza e stress. È stato dimostrato che l'esposizione a un disastro naturale come il terremoto può associarsi ad un aumento del rischio di sviluppare disagio psicologico, in particolare di tipo traumatico, depressivo e ansioso. Nella gestione emotiva di un trauma è coinvolta una funzione psichica denominata "resilienza", cioè la capacità di un individuo di affrontare e superare un evento traumatico o un periodo di difficoltà, che risulta essere molto individuale; per questo, dopo una calamità di questo tipo, nelle persone più a rischio può essere così difficile ristabilire quel senso di appartenenza necessario per rimettere in moto le risorse esistenti e riprendere la vita precedente. Questa popolazione è stata sottoposta ad un intenso stress psico-fisico e alterazioni della funzione renale possono individuarsi quali postumi di fattori di rischio e/o stress causati dal sisma. Siamo Nefrologi e sappiamo quanto sia difficile una corretta prevenzione e diagnosi precoce delle malattie renali. La malattia renale cronica (MRC) è una condizione molto diffusa, con una prevalenza in continuo aumento (studio CARHES) ed il suo palesarsi avviene per lo più in maniera silente, e questo si osserva nella quotidianità, nella nostra esperienza di medici tra ambulatorio e reparto. Ciò risulta ancora più evidente quando parliamo di soggetti vittime di calamità naturali come un terremoto, dove, difficoltà logistiche, impotenza, vulnerabilità rendono difficile il riferimento a presidi sanitari. In questi casi è necessario per il Nefrologo spingersi oltre, fuori dalle mura di un ospedale e far fronte, con un'equipe motivata, a quelle che possono essere le diverse problematiche di salute. Per questo è stato scelto Amatrice come luogo dove effettuare uno screening della popolazione: infatti volontari dell'A.N.Di.P., personale qualificato del Laboratorio del Poliambulatorio delle Fiamme Gialle, Docenti Nefrologi, specializzandi e laureandi della Sapienza Università di Roma, medici ed infermieri della U.O.C. dell'Ospedale di Rieti, Sorelle della Croce Rossa Italiana hanno lavorato (senza sosta dalle 9 alle 18, a titolo puramente gratuito), alternandosi presso gli ambulatori del Presidio di Assistenza Socio Sanitaria (PASS), dove sono state allestite delle postazioni ed è stato effettuato un attento screening della funzione renale attraverso l'anamnesi dei pazienti, la misurazione della pressione arteriosa, un esame delle urine, della creatininemia con calcolo dell'estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) e dell'uricemia, per una attenta valutazione di precoci indici predittivi di danno renale e di eventuali fattori di rischio cardiovascolare. Dall'esperienza sul campo è emerso un forte entusiasmo rispetto all'iniziativa. La partecipazione della popolazione, sia di Amatrice che dei paesi limitrofi, è stata ampia. Persone di tutte le fasce d'età, spesso intere famiglie, si sono sottoposte al nostro screening, attendendo nei momenti di maggiore affluenza. La maggior parte di loro riferiva di non sottoporsi a

visite mediche ed esami ematochimici e di aver modificato il proprio stile di vita dall'evento sismico. Per mancanza di strutture sportive e ricreative, anche chi praticava una regolare attività fisica, conduceva adesso una vita più sedentaria. L'alimentazione seguita era prevalentemente ricca in carboidrati e cibi conservati, a scapito di frutta e verdura con un ridotto introito idrico che aveva portato in molti casi ad un aumento ponderale. Altre persone confessavano, in seguito al forte stress, la ripresa dell'abitudine tabagica e del consumo di alcolici. Tali abitudini, come sappiamo, sono associate ad un aumento del rischio cardiovascolare e di danno renale. Il successo dell'iniziativa è da ascrivere anche alla necessità della popolazione di sentirsi seguita al di fuori dell'emergenza, nei mesi dopo l'evento sismico, quando la macchina dei soccorsi non è più sul campo e la percezione della solitudine è maggiore. Il fatto che a fare questo sia il medico, storicamente vicino al benessere sia fisico che psicologico della gente, aggiunge valore alla nostra giornata. Nella logica del rapporto ospedale/territorio che tanto viene auspicata in questo periodo, recarsi fuori dai canonici luoghi di cura, tra la gente, aiuta a creare empatia tra gli operatori sanitari e la popolazione, soprattutto se in condizioni di difficoltà. Appare, inoltre, fondamentale in nefrologia una precoce individuazione dei soggetti a rischio ed una tempestiva diagnosi dei soggetti affetti da MRC e/o insufficienza renale cronica (IRC) così da poterne rallentare la progressione e migliorare la prognosi sia renale che cardiovascolare. Un altro rilevante obiettivo era quello di poter diagnosticare e/o valutare eventuali postumi di un danno renale acuto come la rhabdomiolisi e la sindrome compartimentale, condizioni cliniche che possono verificarsi durante eventi sismici, oltre a malattie renali croniche misconosciute. La prevalenza della MRC è infatti in continua crescita e strumenti semplici, non invasivi ed economici come la misurazione pressoria, l'esame stick delle urine, il dosaggio ematico di creatinina e acido urico sono utilissimi nell'individuare precocemente soggetti a rischio ed indirizzarli al trattamento più appropriato o ad esami di secondo livello.

Medicina e Nefrologia dai Social Networks

Nefrologia e social networks

Vincenzo Montinaro¹, Bianca Covella², Giuseppina D’Ettorre², Marco Fiorentino^{3,4}, Marica Giliberti², Silvia Martino², Adriano Montinaro², Marco Taurisano², Chiara Villani²

¹U.O. Nefrologia Azienda Ospedaliero-Universitaria “Conorziale Policlinico” e Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari

²Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Conorziale Policlinico” e Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari

³Dipartimento dell’Emergenza e Trapianto d’Organo, Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari

⁴Center for Critical Care Nephrology, Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh (PA), USA



Vincenzo Montinaro

Corrispondenza a:

Dott. Vincenzo Montinaro;

U.O. Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria “Conorziale Policlinico” di Bari,

Piazza G. Cesare, 11 CAP 70124 Bari;

E-mail: vincenzo.montinaro1@gmail.com

1) L’implementazione di sistemi di *alert* per la diagnosi di AKI riduce l’impatto della malattia e i costi sanitari associati

Marco Fiorentino

Acute Kidney Injury (AKI) rappresenta una comune complicanza nei pazienti in terapia intensiva ed è associato ad un aumento della mortalità, complicanze a lungo termine (CKD) ed elevati costi sanitari. Spesso, il riconoscimento dell’AKI avviene tardivamente, rendendo quindi impossibile un tempestivo e corretto management dei pazienti. Nell’era dei “*big data*”, l’implementazione di sistemi di *alert* (*Clinical Decision Support System*, CDSS) che esplorano le cartelle cliniche elettroniche per la definizione automatica dell’AKI sviluppata in ospedale, potrebbe rappresentare uno strumento importante a disposizione dei medici.

John Kellum e collaboratori del *Center for Critical Care Nephrology, Department of Critical Care Medicine* dell’Università di Pittsburgh, in un recente lavoro su JASN, hanno valutato l’impatto di un sistema automatico di *alert* per la diagnosi di AKI sull’*outcome* dei pazienti ospedalizzati. Lo studio includeva 528.108 pazienti ricoverati nei 14 ospedali che afferiscono all’*University of Pittsburgh Medical Center* (UPMC) da Ottobre 2012 a Settembre 2015, confrontando i pazienti trattati nei 12 mesi precedenti l’implementazione di CDSS (n=181.696) e quelli trattati nei 24 mesi dopo (n=346.412). Il sistema allerta sulla presenza di potenziali casi di AKI in base a variazioni della creatininemia. Il sistema innanzitutto determina il valore di creatinina di riferimento per un dato paziente, utilizzando il valore più basso tra il valore *baseline* (la più bassa creatininemia che il paziente ha presentato nei 12 mesi precedenti il ricovero) e il valore al ricovero ospedaliero; successivamente, il sistema va a comparare ogni singolo valore di creatininemia ed emette l’*alert* in caso di un incremento superiore al 50% rispetto al valore di riferimento o ad un incremento $\geq 0,3$ mg/dl rispetto a un valore di creatinina precedente, entro 48 ore. Gli *outcomes* primari erano: mortalità ospedaliera e durata del ricovero; gli autori hanno inoltre valutato l’incidenza di dialisi e l’uso di farmaci nefrotossici.

L’AKI è stata diagnosticata nel 12,2% dei pazienti: il tasso di mortalità nei pazienti con AKI ricoverati dopo l’introduzione di CDSS (9,4%) risultava significativamente ridotta rispetto alla mortalità dei pazienti con AKI nel periodo precedente (10,2%, OR 0,91, 95% IC 0,86-0,96, P=0,001), mentre non si osservavano differenze nei pazienti che non avevano sviluppato AKI. Stesso discorso vale anche per la

durata del ricovero, che risultava ridotto solo nei pazienti che sviluppavano AKI (9 vs 9,3 giorni, $p < 0,001$). Questi risultati sono stati confermati in modelli multivariati che includevano le caratteristiche demografiche e le comorbidità. L'effetto del CDSS sulla mortalità era maggiore nei pazienti con AKI ricoverati in ambiente internistico piuttosto che in reparti chirurgici; inoltre, era fortemente influenzato dall'età poiché l'applicazione del CDSS è efficace nei pazienti > 60 anni (OR 0,75, 95% IC 0,68-0,82, $p < 0,001$) e non nei soggetti più giovani. Molto interessante, inoltre, è l'impatto sull'incidenza di dialisi, significativamente ridotta dopo l'introduzione del sistema di *alert* (4% vs 6,7%, $p < 0,001$), e sull'esposizione ad agenti potenzialmente nefrotossici (riduzione del 45% dell'utilizzo di mezzi di contrasto, mentre non sono state evidenziate differenze significative a riguardo di vancomicina, aminoglicosidi e altri).

Gli autori, pertanto, concludono che l'applicazione di sistemi di *alert* per il riconoscimento precoce dell'AKI si associa ad un lieve, ma comunque significativo miglioramento degli *outcomes* clinici dei pazienti con AKI. Infatti, considerando che l'AKI si presenta in circa il 12% dei pazienti ospedalizzati (circa 2,2 milioni di nuovi casi/anno negli USA), una riduzione dello 0,8% nella mortalità equivale a circa 17.000 vite salvate; allo stesso modo, una riduzione della durata del ricovero di 0,3 giorni si associa ad un risparmio di circa 1,2 miliardi di dollari/anno.

Approfondimento: Lavoro originale su *Journal of the American Society of Nephrology*:

<http://jasn.asnjournals.org/content/29/2/654>

Visual abstract link: <http://jasn.asnjournals.org/content/29/2/654/F1.expansion.html>

Impatto sulla Web Community:

<https://asnjournals.altmetric.com/details/28320035>

2) Acetilcisteina o sodio bicarbonato non hanno un effetto maggiormente protettivo rispetto alla sola idratazione con sodio cloruro, nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

Giuseppina D'Ettore

L'idratazione con soluzione fisiologica rappresenta una procedura standard per prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto (CIN); tuttavia, basandosi sull'ipotesi che l'alcalinizzazione delle urine possa ridurre le specie reattive dell'ossigeno e quindi minimizzare il danno tubulare indotto dal mezzo di contrasto iodato (mdc), in diversi studi è stato tentato un approccio di utilizzo del bicarbonato di sodio e dell'acetilcisteina nella prevenzione della CIN, con risultati dubbi.

S.D. Weisbord e colleghi del *Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System* hanno pubblicato recentemente sul NEJM i risultati del trial PREVENT (*Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography*). In questo studio sono stati comparati gli effetti della somministrazione ev di sodio bicarbonato 1,26% o cloruro di sodio 0,9% e acetilcisteina o placebo per via orale nel prevenire eventi avversi maggiori e insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto in una popolazione di pazienti ad alto rischio, sottoposti a procedure contrastografiche in elezione (coronarografie e, in misura minore, altri esami angiografici).

Si tratta di un trial multicentrico, randomizzato e controllato il cui *end point* primario composito includeva la morte, il trattamento dialitico e il persistente incremento della creatinina di almeno il 50% rispetto al valore basale a 90 giorni dalla procedura angiografica. L'*end point* secondario era rappresentato dall'insufficienza renale acuta definita come incremento della creatinina serica di almeno 25% del valore basale o di 0,5 mg/dl nei giorni dal terzo al quinto dopo l'angiografia.

La somministrazione di fluidi ha seguito un preciso protocollo: da 1 a 3 ml/kg di peso corporeo tra 1 e 12 ore prima (totale 3-6 ml/Kg peso corporeo) e da 2 a 12 ore dopo (totale 6-12 ml/Kg peso corporeo), mentre durante la somministrazione di mdc la velocità di infusione era da 1 a 1,5 ml/kg. Inoltre, sono

stati somministrati 1200 mg di acetilcisteina o placebo circa 1 ora prima e di nuovo 1 ora dopo l'angiografia, quindi 2 volte al giorno nei successivi 4 giorni (per un totale di 10 dosi).

Su 4993 pazienti randomizzati, 2511 sono stati assegnati a ricevere sodio bicarbonato, 2482 cloruro di sodio, 2495 acetilcisteina, 2498 placebo. L'età media dei pazienti era di 69,8±8,2 anni, 4671 pazienti (93,6%) erano uomini, e 4041 (80,9%) avevano il diabete mellito. Alla baseline il livello mediano di creatinina sierica era 1,5 mg/dl (IQR 1,3-1,8) e il GFR mediano 50,2 ml/min/1,73 m² (IQR 41,1-59,4).

I risultati dimostrano che non c'erano significative interazioni tra sodio bicarbonato e acetilcisteina (P = 0,33) perciò non sono state considerate nel modello finale di regressione logistica. L'*end point* primario composito si è verificato in 110 pazienti (4,4%) del gruppo trattato con bicarbonato di sodio rispetto a 116 pazienti (4,7 %) di quelli trattati con cloruro di sodio (OR 0,93; 95% IC 0,72- 1,22; P=0,62) e in 114 pazienti (4,6 %) nel gruppo a cui è stata somministrata acetilcisteina rispetto a 112 (4,5%) del gruppo placebo (OR 1,02; 95% IC 0,78-1,33; P=0,88) senza significative differenze anche nei gruppi combinati. Allo stesso modo, non c'era differenza statisticamente significativa per l'insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto (P = 0,46) in tutte le comparazioni. Il trial è stato interrotto al momento del controllo ad interim quando erano stati arruolati 5177 pazienti rispetto ai 7680 previsti (67,4%) per l'assenza di differenze tra i due gruppi riguardo l'*end point* primario in ogni comparazione e per il limitato incremento del potere dello studio che ci sarebbe stato al completamento dell'arruolamento rispetto ai dati a quel punto ottenuti. Non sono stati trovati benefici derivanti dalla somministrazione di sodio bicarbonato rispetto al cloruro di sodio per via endovenosa o dell'acetilcisteina rispetto al placebo per via orale.

Rispetto agli studi precedenti è stata arruolata una coorte maggiore di pazienti e sono stati valutati effetti a più lungo termine, clinicamente più rilevanti rispetto alla sola alterazione dei livelli della creatinina. La popolazione studiata comprendeva pazienti a rischio di CIN poiché affetti da malattia renale cronica al 3-4 stadio.

Diversi sono i limiti di questo studio, in primis il fatto che la popolazione studiata era composta essenzialmente da soggetti di sesso maschile. C'è la possibilità che eventuali benefici derivanti dal trattamento siano stati mascherati da procedure interventistiche eseguite in occasione dell'esame contrastografico così come la possibilità di non aver rilevato, per le modalità di raccolta dei campioni, alterazioni transitorie della funzione renale. E' da considerare il fatto che i pazienti non abbiano ricevuto lo stesso volume di fluidi e infine che siano stati sottoposti a procedure che richiedevano ridotte quantità di mezzo di contrasto – riducendo in tal modo i potenziali rischi – e non potendo così generalizzare i risultati ad altre procedure che richiedono l'utilizzo di mezzo di contrasto nonostante non ci siano ragioni biologiche per cui i risultati non possano essere applicati in queste altre circostanze. Si può quindi concludere, anche se in maniera indiretta, che l'idratazione, indipendentemente dal tipo di fluido utilizzato, probabilmente è l'unica misura utile per ridurre il rischio di CIN.

Approfondimento: lavoro originale su *New England Journal of Medicine*:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710933>

3) JC virus nelle urine protegge dalla malattia renale cronica indipendentemente dalla presenza del genotipo APOL1 negli afro-americani

Silvia Matino

Il gene APOL1 codifica per la proteina Apolipoproteina 1 ed è espresso in diversi tipi di cellule e diversi organi, tra cui l'endotelio vascolare, il fegato, il cuore, il polmone, la placenta; nel rene si riscontra nei podociti, tubuli prossimali e cellule arteriose. APOL1 svolge un ruolo nell'immunità innata proteggendo contro l'infezione da *Trypanosoma brucei* e ha un importante ruolo nella risposta infiammatoria. Sono

state descritte due varianti alleliche di tale gene (G1 e G2) che rappresentano dei fattori predisponenti del 70% dei casi di malattia renale non diabetica in stadio terminale (ESRD) nei soggetti afro-americani.

E' stato ipotizzato che il meccanismo patogenetico che è alla base della patologia renale APOL1 correlata sia rappresentato dall'aumento della suscettibilità ai virus con tropismo d'organo (es. HIV) o che creano serbatoi renali di infezione, ad esempio *JC polioma virus* (JCPyV) e *BK polioma virus* (BKPyV), le cui infezioni sono considerate un fattore trigger per l'infiammazione e lo sviluppo di malattia renale cronica (CKD). Tuttavia, altri studi hanno descritto un rapporto renoprotettivo, rispetto alla CKD, della presenza del virus JC nelle urine, riscontrando tassi significativamente più elevati del virus nelle urine dei controlli sani, rispetto ai casi con malattia renale terminale, lasciando il dubbio che questo potesse riflettere la perdita di massa del nefrone con un minor numero di cellule in cui il virus si può replicare.

In un recente studio, Barry Freedman della *Wake Forest School of Medicine* di Winston-Salem (NC), USA e collaboratori di altre istituzioni è stata valutata la presenza o l'assenza del virus JC nelle urine in una coorte di pazienti afro-americani con nefropatia APOL-1 correlata appartenenti a una coorte già studiata (*Natural History of APOL1 Associated Nephropathy Study – NHAANS*), dove era già stato dimostrato che l'assenza di JC viruria si associava a una minore probabilità di CKD. Per comprendere meglio l'associazione protettiva, sono stati valutati i pazienti con CKD non-diabetica (n=80) sia associata, che non, a varianti geniche di APOL1 e comparati a controlli senza CKD (n=120). La JC viruria è stata riscontrata più frequentemente nei controlli sani (55/120) rispetto ai soggetti con CKD (7/80), indipendentemente dal genotipo APOL1.

In un'analisi congiunta tra i 200 partecipanti a questo studio (120 +80) ed il gruppo più numeroso di 300 soggetti della coorte NHAANS è stata validata una relazione inversa statisticamente significativa tra la JC viruria e la CKD, senza però stabilire una relazione di causalità.

Le infezioni virali sono riconosciute come trigger della malattia renale cronica, ma l'azione del virus nel microambiente renale può influenzare positivamente o negativamente il quadro patologico. Studiando complessivamente i 500 pazienti si è visto che la positività sulle urine del virus JC riduce del 63% il rischio di CKD. Un'ipotesi patogenetica proposta è quella infiammatoria dove una progressione della patologia renale si associa ad una ridotta replica virale per minor produzione dei fattori richiesti per la riattivazione virale o una aumentata produzione dei fattori inibenti il virus.

Una seconda ipotesi vede il JC virus come un indicatore dello stato immunitario del rene: un'aumentata viruria potrebbe essere un indicatore di una diminuzione anche minima dell'attivazione immunitaria renale.

Un'altra spiegazione è la possibilità che la riattivazione del virus JC inibisca la replicazione di altri virus nel rene, responsabili di malattie renali. Notiamo, infatti, che 115 di 200 partecipanti sono stati sottoposti a *Next Generation Sequencing* delle urine e nessuno ha mostrato una positività per il virus dell'epatite C o dell'HIV. Nello specifico, sarebbe interessante approfondire se l'associazione protettiva della riattivazione del virus JC sia riscontrata anche nella malattia renale associata ad infezione da HIV e APOL1-correlata, data la frequente associazione della variante G1 o G2 in questa condizione.

Come prossimi obiettivi sarà interessante studiare la correlazione anche in una popolazione non afro-americana, approfondire la ricerca del virus nel siero ed utilizzare metodiche di laboratorio più all'avanguardia.

Approfondimento: lavoro originale su *Nephrology Dialysis and Transplantation*:

<https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/doi/10.1093/ndt/gfx368/4840715?redirectedFrom=fulltext>

Impatto sulla Web Community:

<https://oxfordjournals.altmetric.com/details/32790650>

4) Rischi della correzione rapida dell'iponatriemia da SIADH in pazienti in trattamento con Tolvaptan

Chiara Villani

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) può essere idiopatica o associata a varie patologie, alcune di natura neoplastica. Il Tolvaptan, un antagonista dei V2-recettori della vasopressina, si è dimostrato efficace nella terapia di questa condizione. Rapide correzioni dell'iponatriemia, però, sono rischiose, potendo provocare la sindrome da demielinizzazione osmotica (mielinolisi pontina centrale) causa potenziale di danni neurologici irreversibili. Pertanto, appare fondamentale riconoscere i pazienti a maggior rischio di correzione rapida dell'iponatriemia, quando questi vengono trattati con Tolvaptan.

Alla ricerca di parametri predittivi di una risposta al Tolvaptan troppo rapida, Juan Carlos Velez del Dipartimento di Nefrologia della *Ochsner Clinic Foundation* di New Orleans e collaboratori di altre istituzioni americane hanno condotto uno studio di coorte multicentrico retrospettivo su pazienti trattati con Tolvaptan tra il 2010 e il 2015. I dati erano raccolti da 5 centri degli Stati Uniti e poi analizzati centralmente presso la *Medical University of South Carolina*. L'obiettivo dello studio era quello di esaminare se le caratteristiche demografiche, cliniche o laboratoristiche dei pazienti affetti da SIADH potevano influenzare l'entità della risposta al Tolvaptan e nella fattispecie la variazione assoluta della concentrazione della sodiemia durante le 24 ore successive alla prima dose di Tolvaptan. Il gruppo controllo era rappresentato da una coorte di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) trattati anch'essi con Tolvaptan. La popolazione in studio comprendeva pazienti adulti trattati con una dose giornaliera iniziale di 15 mg di Tolvaptan. I pazienti eleggibili presentavano una iposodiemia euvolemica da SIADH, con $\text{Na}^+ \leq 130$ mEq/L e osmolalità sierica ≤ 280 mOsm/kg o una iponatriemia ipervolemica da CHF, con evidenza ecocardiografica di disfunzione sistolica o diastolica ed escrezione urinaria di sodio <20 mEq/L in assenza di terapia diuretica. Per ciascun paziente doveva essere documentata una mancata correzione dell'iponatriemia nonostante una restrizione idrica (≤ 1 L / giorno) di 24 ore o più.

I pazienti inclusi erano 28 con SIADH e 39 con CHF, con sodiemia basale media rispettivamente di 120,6 e 122,4 mEq/L. Una correzione della sodiemia > 12 mEq/L/die si realizzava nel 25% dei pazienti con SIADH, rispetto al 3% di quelli con CHF ($P < 0,001$). Tra i pazienti con SIADH, l'aumento della sodiemia nell'arco di 24 ore correlava inversamente sia con la sodiemia basale ($r = -0,78$; $P < 0,001$) che con la concentrazione dell'azoto ureico nel siero (SUN; $r = -0,76$; $P < 0,001$). L'analisi multivariata identificava le concentrazioni basali della sodiemia e del SUN come fattori predittivi indipendenti della variazione della concentrazione della sodiemia indotta da Tolvaptan. Quando i pazienti erano raggruppati in 4 categorie in base ai valori basali medi di sodiemia e SUN, quelli con concentrazioni basali basse di sodiemia (≤ 121 mEq/L) e SUN (≤ 10 mg/dL) mostravano un tasso di incremento della concentrazione della sodiemia significativamente maggiore (aumento medio di 15,4 mEq/L in 24 h) rispetto alle altre 3 categorie ($P < 0,05$). Nei pazienti con CHF, solo la concentrazione basale di SUN era identificata come un fattore predittivo indipendente di variazione della concentrazione della sodiemia nel tempo. Le notevoli differenze che riguardano la patogenesi dell'iponatriemia ed il volume circolatorio efficace nella SIADH e CHF potrebbero influire sulla diversa rapidità di risposta al Tolvaptan.

Massima attenzione, dunque, al dosaggio del Tolvaptan per i soggetti con SIADH che si presentano con grave iponatriemia e concomitanti valori di SUN molto bassi. Questi pazienti potrebbero rispondere molto rapidamente a una dose iniziale di 15 mg di Tolvaptan e correggere troppo velocemente l'iposodiemia, andando incontro alle complicanze già menzionate in precedenza.

Sarebbero utili ulteriori studi per valutare formalmente la dose minima efficace di Tolvaptan idonea a trattare adeguatamente l'iponatriemia, con un minor rischio di correzione rapida.

Approfondimento: lavoro originale su *American Journal of Kidney Diseases*:

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)30004-0/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)30004-0/fulltext)

Impatto sulla Web Community:

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053%2Fj.ajkd.2017.12.002&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true&display-tab=summary-content>

5) Trattamento delle vasculiti ANCA-associate con ciclofosfamide o Rituximab: *two is better than one?*

Vincenzo Montinaro

Le vasculiti renali ANCA-associate sono malattie rare con un'incidenza annua che è dell'ordine di 10-20 casi per milione e sono gravate da un'alta morbilità e mortalità sia per il processo patologico di base che interessa con un'immunoflogosi i vasi di piccolo e medio calibro, sia per gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva pesante che è necessario istituire. È possibile l'evoluzione verso l'ESRD specie nei soggetti anziani o con esordio insidioso che non siano prontamente diagnosticati e trattati. Lo standard della terapia è stato per lungo tempo rappresentato dall'associazione di corticosteroidi ev ad alte dosi e poi, a seguire per os, con la ciclofosfamide per os o per ev e con la plasmaferesi nelle forme gravi che richiedono trattamento dialitico. Alcuni anni fa due studi controllati randomizzati (RAVE e RITUXVAS) hanno dimostrato un'efficacia del Rituximab in associazione agli steroidi nell'indurre la remissione, con un'efficacia non inferiore alla ciclofosfamide, tant'è che questo farmaco è stato approvato da EMA per l'impiego nelle vasculiti ANCA-associate nel 2011. Alcune osservazioni del *Glomerular Disease Network*, avevano comunque rilevato la maggior efficacia di terapie sequenziali a base di ciclofosfamide e Rituximab nel prolungare il periodo di remissione clinica.

Un recente studio di coorte per opera del gruppo dell'*Imperial College* di Londra, guidato da Charles Pusey, ha riportato i risultati di un approccio di trattamento delle vasculiti renali ANCA-associate, con una combinazione di steroidi, Rituximab, e ciclofosfamide a basse dosi (regime CycLowVas), comparando gli outcome con un gruppo controllo estrapolato da pazienti arruolati precedentemente in trials EUVAS, basati su ciclofosfamide e steroidi (CYCAZAREM, CYCLOPS, MEPEX), in rapporto 3:1. Complessivamente sono stati arruolati 66 pazienti consecutivi, che presentavano una malattia renale non severa (creatinina < 500 mmol e non in dialisi), eGFR di 25 ml/min/1,73 m² e un BIVAS mediano di 19. Il trattamento oltre ai corticosteroidi, comprendeva due somministrazioni di Rituximab da 1 g, a distanza di 2 settimane e complessivamente 6 somministrazioni di ciclofosfamide ev al dosaggio di 10 mg/Kg di peso corporeo (max. 750 mg), effettuate ogni 2 settimane. Il mantenimento era effettuato con steroidi a basso dosaggio e azatioprina o micofenolato mofetile. Per quanto riguarda i risultati: il 94% dei pazienti otteneva una remissione clinica completa a 6 mesi (BIVAS = 0), con sopravvivenza dei pazienti e renale dell'84% e 95% rispettivamente a 5 anni. Gli ANCA si negativizzavano nell'84% dei casi e nel 57% dei casi, i pazienti restavano depleti perifericamente di linfociti B fino a 2 anni dopo il trattamento con Rituximab. Complessivamente, il rischio di recidiva della malattia era del 15% a 5 anni. Per quanto la percentuale di remissione clinica nel gruppo CycLowVas non differisse statisticamente rispetto ai controlli EUVAS, l'uso cumulativo di ciclofosfamide nei controlli era significativamente più alto rispetto ai soggetti in studio (13,5 vs. 3 g). Gli eventi avversi, prevalentemente di tipo infettivo erano comparabili nei due gruppi. Tuttavia, l'analisi multivariata dimostrava che al protocollo CycLowVas era associato un minor rischio di mortalità, ESRD e recidiva (HR 0,29 [IC 0,125-0,675], 0,20 [IC 0,06-0,65], 0,49 [IC 0,25-0,97], rispettivamente).

I risultati di questo studio permettono quindi di ipotizzare che il Rituximab può avere un effetto *ciclofosfamide-sparing* nei pazienti con vasculite ANCA-associata.

Approfondimento: Lavoro originale su *Nephrology Dialysis and Transplantation*:

<https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfx378/4859696>

Impatto sulla Web Community:

<https://oxfordjournals.altmetric.com/details/33372344>

6) Il DNA rilasciato da cellule necrotiche attiva l'inflammasoma dei macrofagi e promuove un fenotipo infiammatorio nella malattia renale cronica

Marica Giliberti

L'inflammasoma è un complesso proteico che prende parte all'immunità innata dell'organismo, regolando infiammazione e morte cellulare; esso funziona assemblando piattaforme multiproteiche che servono ad attivare i sistemi di caspasi in cellule mieloidi. Queste ultime, provocano la maturazione di citochine come la IL 1 β e IL 18 e regolano la piroptosi.

L'inflammasoma sembrerebbe contribuire al processo di infiammazione e fibrosi in corso di patologia renale. Fattori rilevanti sembrano essere complessi proteici della famiglia *Nod-like receptor* (NLR) *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3), fattore ben studiato e caratterizzato in vari studi precedenti. Resta poco conosciuto il ruolo di altri componenti dell'inflammasoma in corso di patologia renale, tra questi il ruolo di AIM2 (*absent in melanoma 2*), la cui espressione genica è indotta dall'interferone gamma e che, con il dominio C-terminale, lega il DNA a doppia elica proveniente sia da prodotti virali e batterici che della cellula ospite, attivando il processo infiammatorio.

Takanori Komada con il gruppo dell'Università di Calgary del Canada ha studiato il ruolo di AIM2 nell'infiammazione e fibrosi renale. Lo studio condotto *in vivo* in modelli animali ha mostrato l'espressione costitutiva di AIM2 a livello dei glomeruli renali, in particolare a livello podocitario, e un incremento dei livelli della stessa proteina nell'epitelio tubulare renale e nell'infiltrato infiammatorio in corso di patologie renali, tra cui la nefropatia diabetica e la nefroangiosclerosi ipertensiva. Inoltre, il gruppo di studio del Canada ha analizzato il grado d'infiammazione prodotta dall'ostruzione monolaterale delle vie urinarie in modelli murini, sia in quelli con midollo osseo chimerico con assente espressione di NLRP3 e AIM2 (NLRP3^{-/-}, AIM2^{-/-}) sia in quelli WT (wild type). I topi AIM2^{-/-} e NLRP3^{-/-} mostravano un minore grado di infiammazione e fibrosi all'esame istopatologico rispetto ai WT. Inoltre l'espressione di KIM-1 (*Kidney injury molecule-1*), marcatore di danno renale tubulare, e della caspasi-3 era ridotta nei topi AIM2^{-/-} e NLRP3^{-/-}, rispetto ai WT. I topi AIM2^{-/-} e NLRP3^{-/-} presentavano minore grado di fibrosi, minore espressione di fibronectina, collagene di tipo I e III e α -SMA (*alfa-smooth muscle actin*).

È stato infine dimostrato che l'induzione di AIM2 è secondaria al processo di fagocitosi, da parte dei macrofagi proinfiammatori, del DNA delle cellule renali necrotiche, con conseguente attivazione di caspasi-1 e IL-1 β . Utilizzando, infatti, enzimi che degradano il DNA (DNAsi) si riducono i livelli di IL-1 β .

In conclusione, questo studio sottolinea l'importanza del DNA delle cellule necrotiche, responsabili dell'avvio del processo infiammatorio mediato da AIM2, della necroinfiammazione e delle lesioni tipiche della malattia renale cronica; meccanismi che potrebbero rappresentare dei target terapeutici futuri.

Approfondimento: lavoro originale su *Journal of the American Society of Nephrology*:

<http://m.jasn.asnjournals.org/content/early/2018/02/08/ASN.2017080863.abstract>

7) Biomarkers di IRA, alla ricerca della "troponina renale"

Marco Taurisano

La necessità di poter identificare precocemente pazienti che possono sviluppare insufficienza renale acuta (IRA) è una problematica quanto mai attuale, viste le varie condizioni cliniche in cui sempre maggiormente il nefrologo si ritrova ad operare (UTIC, trauma care, cardiocirurgia). Volendo attuare un parallelismo, l'obiettivo che ci si pone è quello di identificare un *biomarkers* che abbia le stesse potenzialità della troponina cardiaca. L'identificazione di una "troponina renale" permetterebbe, infatti, di intervenire precocemente nel gestire l'instaurarsi di un danno renale acuto così come si interviene precocemente nel trattare un danno cardiaco acuto seguendo le informazioni che ci

vengono fornite dall'innalzamento delle troponine cardiache nel siero. Routinariamente l'identificazione di IRA avviene tramite la valutazione di un innalzamento dei valori sierici di creatinina e parametri clinici quali la riduzione della diuresi; entrambi i parametri sono valori di "misura" funzionali, che si manifestano dopo che i fattori patogenetici hanno innescato il danno. Sarebbe come voler definire una condizione di infarto miocardico valutando la percentuale di frazione di eiezione.

Per quanto fino ad ora detto, molteplici sono stati gli sforzi atti ad indentificare adeguati marcatori di danno renale acuto, come ad esempio alcuni di più recente identificazione quali i marcatori urinari di arresto del ciclo cellulare (TIMP-2 e IGFBP7) ed altri parametri di valutazione "storici" quali il sedimento urinario. In una recente *Review* pubblicata sul Blog dell'*American Journal of Kidney Diseases*, si sono volute analizzare le potenzialità dei nuovi *biomarkers* di IRA che non possono prescindere però dalla valutazione classica del sedimento urinario.

Per quanto riguarda i primi, si fa riferimento al Trial "Sapphire", uno studio prospettico, osservazionale, multicentrico in cui sono stati valutati due marcatori urinari di danno renale acuto quali TIMP-2 (*tissue inhibitor of metalloproteinases-2*) ed IGFBP7 (*insulin-like growth factor-binding protein 7*) in un gruppo di pazienti critici (evidenza di scompenso cardiaco e respiratorio). Sono stati arruolati 728 pazienti "critici" senza IRA al momento dell'arruolamento, dosati i valori di TIMP-2 ed IGFBP7 urinari e seguiti nel tempo fino al manifestarsi dell'*end point* primario quale IRA moderata-severa (stadio 2-3 secondo K-DIGO) entro 12 h dalla raccolta dei campioni. L'*end point* primario era raggiunto dal 14% dei soggetti arruolati. Veniva quindi calcolata l'area sotto la curva (AUC) del grafico ROC (*receiving-operating characteristic*) che risultata essere di 0,80 per entrambi (0,76 e 0,79 singolarmente). [TIMP-2]•[IGFBP7] risultava essere significativamente superiore ($P < 0,002$) rispetto agli altri markers di IRA descritti quali *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) e *kidney injury molecule* (KIM)-1, nessuno dei quali raggiungeva un'AUC $> 0,72$ nell'identificare precocemente un danno renale acuto.

Nonostante l'evidente validità di questi nuovi *biomarkers*, nella *review* considerata viene rimarcata l'importanza della valutazione del "buon vecchio amico" sedimento urinario potendo altresì formulare un pannello diagnostico combinando l'analisi del sedimento con il dosaggio di questi promettenti *biomarkers* in grado di poter guidare la decisione e pratica clinica.

Crediti: <https://ajkdblog.org/2016/01/25/aki-biomarkers-vs-the-urinalysis-have-we-found-the-kidney-troponin/>

8) Aumentata escrezione di albumina urinaria riduce l'espressione genica renale di Klotho

Adriano Montinaro

La progressione della malattia renale cronica (CKD) e le comorbidità associate, specie quelle cardiovascolari (CV), trovano un substrato fisiopatologico nell'accumulo di cataboliti uremici. Questo meccanismo, tuttavia, è operativo nelle fasi più avanzate della CKD, quando l'entità della riduzione del GFR è tale che l'omeostasi dei cataboliti azotati e tossine uremiche non è più garantita e queste si accumulano nell'organismo. Un aumento di eventi CV si osserva già dalle prime fasi della CKD, nello stadio 1 quando il GFR è del tutto conservato, come dimostrano anche studi con elevata numerosità di soggetti, che mettono in correlazione un aumento del rischio di mortalità CV e generale, in funzione del livello di escrezione di albumina urinaria. Valori di questo parametro ai limiti alti del range considerato di normalità, si associano ad un aumento di mortalità del 40-50% rispetto ai livelli di albuminuria significativamente più bassi. Altri mediatori, che non siano le tossine classicamente uremiche, sono probabilmente coinvolti in questo fenomeno.

Klotho è un gene espresso principalmente nel rene, la sua proteina regola l'escrezione del fosfato, in quanto funziona da recettore del FGF-23, potente fosfatona che aumenta l'escrezione urinaria di fosfato. Klotho è anche correlato con i fenomeni generali della senescenza cellulare e dell'organismo, riducendosi la sua espressione genica in quelle condizioni di accelerato invecchiamento come la progeria.

In un recente studio di B. Fernandez-Fernandez e collaboratori della Fondazione Jimenez Diaz di Madrid, pubblicato su NDT è stato valutato l'effetto dell'albuminuria sull'espressione genica e produzione di Klotho. In 351 pazienti con CKD di vario grado, i livelli di fosfemia correlavano direttamente con i valori di albuminuria, come effetto di una certa resistenza renale all'azione fosforica dell'FGF-23, ovviamente esisteva un'interazione di effetti fra albuminuria e eGFR, in quanto la riduzione di quest'ultimo riduce l'escrezione di fosfato ed aumenta l'effetto dell'albuminuria. L'escrezione urinaria di Klotho dipendeva, in maniera combinata da livello di eGFR e albuminuria: nei pazienti con elevata albuminuria e più avanzato stadio della CKD, l'escrezione urinaria di Klotho era la più bassa di tutti. Tuttavia, nei pazienti con CKD stadio 1, l'entità dell'albuminuria correlava inversamente con l'escrezione di Klotho. I ricercatori hanno anche valutato due modelli sperimentali proteinurici (nefrosi da puromicina nel ratto e proteinuria da sovraccarico di albumina bovina nel topo), dimostrando che in entrambi esisteva una marcata riduzione dell'espressione genica renale di Klotho, associata a fenomeni di infiammazione interstiziale. Infine, è stato utilizzato un sistema colturale in vitro con cellule tubulari renali murine, stimulate con albumina, per valutare l'effetto sull'espressione genica di Klotho. L'abbondanza di mRNA per Klotho era ridotta nelle cellule esposte a albumina. Stimoli proinfiammatori come TWEAK sono in grado di ridurre anche l'espressione di Klotho; tuttavia, nel modello specifico indotto dall'albumina, non erano coinvolti mediatori intracellulari come NF- κ B, tipici degli stimoli proinfiammatori, ma erano in gioco meccanismi epigenetici, poiché uno specifico inibitore dell'enzima istone deacetilasi, bloccava completamente l'effetto di inibizione dell'espressione di Klotho, indotta da albumina.

Questi dati, quindi, potrebbero rappresentare un *link* patogenetico tra l'aumentata mortalità CV nella CKD precoce, non mediata tipicamente dalle tossine uremiche e una ridotta produzione di Klotho indotta dall'aumentata albuminuria.

Approfondimento: lavoro originale su *Nephrology Dialysis and Transplantation*:

<https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/doi/10.1093/ndt/gfx376/4841978?redirectedFrom=fulltext>

Impatto sulla Web Community:

<https://oxfordjournals.altmetric.com/details/33063067>

9) Nuove prospettive di prevenzione del danno renale acuto da rabdomiolisi

Bianca Covella

La rabdomiolisi è il danno a carico delle cellule muscolari scheletriche con rilascio del loro contenuto, compresa la mioglobina. Può essere legata a diverse cause quali traumi, esercizio fisico, ipossia muscolare, difetti genetici, infezioni, disordini metabolici ed elettrolitici o assunzione di farmaci. In circa il 7-10% dei casi di insufficienza renale acuta (IRA), la causa è riconducibile a una rabdomiolisi. Per converso, i pazienti che vanno incontro a rabdomiolisi presentano segni clinico-laboratoristici di IRA in 1 caso ogni 2,2 pazienti ospedalizzati con quest'ultima diagnosi di ingresso.

I meccanismi responsabili dell'IRA da rabdomiolisi sono solo in parte conosciuti, i già noti sono: la vasocostrizione, legata alla deplezione di volume intravascolare da sequestro di liquidi nel muscolo danneggiato, al rilascio di mediatori vascolari (endotelina 1, tormbossano A2 e altri) e al deficit di ossido nitrico; il danno tubulare ischemico diretto e l'ostruzione tubulare, legati alla mioglobinuria e favoriti da un pH urinario acido e la produzione di radicali dell'ossigeno a partire dall'ossido ferrico contenuto nella mioglobina con conseguente danno cellulare.

In un recente studio sperimentale ad opera di J. Hirahashi e collaboratori della *Keio University School of Medicine* di Tokyo, vengono esplorati nuovi meccanismi patogenetici che coinvolgono i macrofagi e le piastrine attivate dal gruppo eme, i primi come produttori di ETs (*extracellular traps*), coinvolti nel potenziamento della risposta immunitaria, nei processi infiammatori, nella trombosi, nella citotossicità

mediata da istoni; le seconde per azione sinergica con i macrofagi, stimolando la produzione da parte di questi ultimi del Mac-1 (*macrophage antigen-1*), il quale promuove la formazione di NETs (*neutrophil extracellular traps*) e METs (*macrophage extracellular traps*), mediate da processi intracellulari di generazione dei radicali dell'ossigeno e citrullinazione degli istoni. Tali processi contribuiscono ad indurre il danno cellulare tubulare e, di conseguenza, l'IRA.

Inoltre, sono stati condotti diversi esperimenti di inibizione di questa via metabolica, che si associavano a una riduzione degli indici di IRA da rhabdomiolisi, senza modifiche degli indici di danno muscolare. Da aggiungere anche che, nel modello di rhabdomiolisi indotta da glicerolo nei topi, l'incremento dell'infiltrazione macrofagica è stato osservato a livello renale, ma non a carico di altri organi quali fegato, cuore o polmone. Entrambi questi riscontri consentono di individuare una localizzazione specifica del meccanismo di danno e di pensare alla possibilità di individuare una terapia con target mirato per il trattamento del danno renale indotto da rhabdomiolisi.

Lo studio esamina inoltre la rilevanza di tali meccanismi patogenetici nell'uomo, mediante il dosaggio delle MET eme-dipendenti nell'uomo, dimostrando una significativa correlazione nell'IRA legata a rhabdomiolisi da *crush syndrome*, piuttosto che da altre cause.

Possibili opzioni terapeutiche esplorate prevedono l'utilizzo di farmaci inibitori di specifici passaggi della via metabolica coinvolta; tra questi, la lattoferrina, che è stato recentemente dimostrato essere in grado di inibire i NETs e ha mostrato prevenire, nei modelli sperimentali citati, il danno renale da rhabdomiolisi.

Approfondimento: lavoro originale su *Nature Medicine*:

<https://www.nature.com/articles/nm.4462>

Impatto sulla Web Community:

<https://www.nature.com/articles/nm.4462/metrics>

10) Controllo pressorio stringente ed episodi di *Acute Kidney Injury* (AKI): importanti rilievi dallo studio SPRINT

Vincenzo Montinaro

La prevenzione del danno d'organo indotto dall'ipertensione arteriosa non controllata è un punto centrale della pratica medica, sicuramente il cuore e i reni sono gli organi maggiormente interessati dagli effetti nocivi dell'ipertensione. Tuttavia, i target di pressione arteriosa (PA) per prevenire gli *outcome* clinici principali sono stati soggetti a variazione negli ultimi anni, ad opera delle principali società scientifiche. Tra gli altri studi, il trial SPRINT, multicentrico, si è posto l'obiettivo di valutare l'incidenza degli eventi cardiovascolari (CV) maggiori o la morte in pazienti ipertesi (in totale 9361) che erano allocati in due gruppi: uno con un target di PA sistolica < 140 mmHg e l'altro con target di PA sistolica < 120 mmHg. I pazienti avevano > 50 anni, non erano diabetici, ma presentavano un rischio aumentato di eventi CV maggiori (>15% a 10 anni secondo lo score di Framingham) e sono stati seguiti per un follow-up medio di 3,26 anni.

I pazienti con controllo più stringente della PA riportavano nel follow-up una minore incidenza di eventi CV maggiori o mortalità cardiovascolare. In un recente studio di MV Rocco e collaboratori dello SPRINT *research group*, sono stati valutati l'impatto del diverso livello di controllo pressorio sugli eventi avversi e, specificamente, quelli di tipo renale con AKI, che richiedevano ospedalizzazione. Complessivamente sono stati riportati 348 episodi di AKI interessanti 288 pazienti (3,0%), di questi 179 appartenevano al braccio con controllo intensivo e 109 al braccio con controllo standard (3,8% vs. 2,3%; HR 1,64, 95% IC 1,30-2,10). Gli episodi di AKI erano completamente o parzialmente reversibili nel 90,4% e 4,9% dei casi del gruppo a controllo intensivo e nell'86,9% e 4,0% dei casi nel gruppo a controllo standard, rispettivamente.

L'analisi multivariata degli episodi di AKI dimostrava che i fattori predisponenti erano l'età avanzata, etnia non-caucasica, eGFR basale ridotto e prevalenza della malattia CV al basale.

L'analisi esplorativa con un modello di Cox per valutare le possibili conseguenze degli episodi di AKI ha dimostrato che questi ultimi erano maggiormente associati sia con gli eventi CV primari valutati nello studio (HR 2,0; 95% IC 1,2-3,1, P=0,004), che con la mortalità per tutte le cause (HR 5,6; 95% IC 4,0-7,8, P<0,001).

In definitiva, sebbene un controllo più stringente dei valori di PA, nei pazienti non diabetici a rischio CV, riduca gli eventi CV maggiori, bisogna tuttavia considerare la possibilità di complicanze legate alla terapia antipertensiva aggressiva che può provocare episodi di AKI e favorire episodi CV e mortalità generale, specie in soggetti anziani, non caucasici o con pregressa malattia renale cronica.

Approfondimento: lavoro originale su *American Journal of Kidney Diseases*:

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)30962-9/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30962-9/fulltext)

Visual Abstract link: <http://www.ajkd.org/cms/attachment/2119008001/2087923507/fx1.jpg>

Impatto sulla Web Community:

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053%2Fj.ajkd.2017.08.021&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true&display-tab=summary-content>

Renal manifestation of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

In depth review

Marco Galliani¹, Silvana Chicca¹, Elio Vitaliano¹, Luca Di Lullo², Konstantinos Giannakakis³, Antonio Paone¹

¹UOC Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, ASL RM2, Roma, Italia

²UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale L. Parodi Delfino, Colleferro (RM), Italia

³Dipartimento Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomico Patologiche, Università di Roma "La Sapienza", Italia



Marco Galliani

Corrispondenza a:

Marco Galliani
UOC Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, ASL RM2
Via dei Monti Tiburtini, 385
00157 Roma, Italia
Tel. 0641433575
E-mail: marco.galliani@aslroma2.it

ABSTRACT

Il rene policistico colpisce oltre 12 milioni di individui nel mondo ed è la quarta causa di ESRD. È la principale malattia monogenica che colpisce il rene e determina la progressiva formazione di cisti che portano all'insufficienza renale dopo qualche decennio. Le principali manifestazioni della malattia si osservano anche in giovane età.

La prima manifestazione renale è rappresentata dal difetto di concentrazione urinaria dovuta sia all'alterazione della midollare da parte delle cisti sia ad una resistenza alla vasopressina. Queste alterazioni anatomiche determinano anche l'instaurarsi dell'iperfiltrazione, di un alterato trasporto dell'ammonio, di una predisposizione alla formazione di calcoli ma soprattutto alla comparsa di ipertensione arteriosa anche in età pediatrica. È stata dimostrata un'attivazione del sistema renina-angiotensina responsabile del mantenimento di elevati valori pressori nonché della crescita delle cisti e della fibrosi renale. L'ipertensione arteriosa sarebbe responsabile dell'ipertrofia ventricolare. Molti recenti studi hanno confermato il ruolo del controllo pressorio, soprattutto se rigoroso, nella riduzione della progressione della malattia renale e l'utilizzo degli ACE-inibitori sembrerebbe avere un'efficacia superiore agli altri farmaci antiipertensivi.

La progressione della malattia renale si evidenzia con la caduta del filtrato glomerulare che può essere minimo nei primi anni grazie all'iperfiltrazione ma in seguito può anche superare i 5 ml/min per anno soprattutto quando il volume renale totale (TKV) supera i 1500 ml. Nelle forme a più rapida progressione l'ESRD può comparire intorno a 55 anni di età ed i principali fattori di rischio sono rappresentati dall'età, la mutazione genetica, la familiarità per ESRD, episodi di macroematuria e l'insorgenza di ipertensione in giovane età. Alcuni autori hanno proposto degli score sia genetici sia clinici che possono fornire indicazioni sulle probabilità di rapida progressione.

Altre manifestazioni della malattia sono il dolore renale, la nefrolitiasi, le infezioni delle vie urinarie e delle cisti. Il carcinoma renale è un evento molto raro.

PAROLE CHIAVE: rene policistico autosomico dominante dell'adulto, ipertensione arteriosa, sistema renina-angiotensina-aldosterone, iperfiltrazione compensatoria, volume renale, ESRD.

ABSTRACT

Autosomal dominant polycystic kidney disease affects over 12 million people in the world and is the fourth cause of ESRD. It is the main monogenic kidney disease and causes the progressive formation of cysts leading to renal failure after a few decades. The main manifestations of the disease are observed even at a young age.

The early sign of ADPKD is impaired urinary concentrating capacity, due to medullary alteration by cysts, and resistance to vasopressin. These anatomical alterations determine hyperfiltration, altered ammonium transport, nephrolithiasis, and, above all, hypertension even in pediatric age. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system has been shown responsible for the maintenance of high pressure values as well as the growth of cysts and renal fibrosis. Arterial hypertension would be responsible for ventricular hypertrophy.

Many recent studies have confirmed the role of pressure control, especially if rigorous, in decreasing the progression of renal disease, and the use of ACE inhibitors seems to have higher efficacy than other antihypertensive drugs.

The progression of renal disease is evidenced by the reduction of glomerular filtration which may be minimal in the early years, due to hyperfiltration, but, then, may even exceed 5 ml/min per year, especially when the total kidney volume (TKV) exceeds 1500 ml.

In more rapid progression forms, ESRD may appear at about 55 years of age. The main risk factors are age, genetic mutation, familiarity with ESRD, macrohematuria episodes, and early onset hypertension. Some authors have proposed both genetic and clinical scores that can provide guidance on the probability of rapid progression.

Other renal manifestations include kidney pain, nephrolithiasis, urinary tract infections and cyst hemorrhage. Renal cell carcinoma is a very rare event.

KEYWORDS: Autosomal dominant polycystic kidney disease, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, compensatory hyperfiltration, renal volume, ESRD.

Introduzione

Il rene policistico rappresenta la malattia ereditaria monogenica più frequente in ambito nefrologico. Ne sono affetti circa 12,5 milioni di individui nel mondo ed è la quarta causa di insufficienza renale terminale dopo il diabete, l'ipertensione e le glomerulonefriti (1).

La malattia è caratterizzata dalla progressiva crescita delle cisti con una conservazione della funzione renale, probabilmente dovuta all'iperfiltrazione dei nefroni sani per molti anni, a cui fa seguito un rapido declino della funzione renale (circa 5,9 ml/min/anno di perdita del GFR), forse il più rapido tra tutte le malattie renali croniche, portando il paziente all'ESRD all'età media di 50 anni (2).

Durante questo periodo i pazienti sperimentano le più disparate manifestazioni cliniche della malattia in grado di ridurre la qualità di vita come l'ipertensione arteriosa, il dolore cronico, l'ingombro addominale, ematuria, infezioni e calcolosi renale (3).

Attualmente circa il 3% di tutti i pazienti che nel mondo sopravvivono grazie al trattamento dialitico sono affetti da rene policistico. L'*incidence rate* del RRT negli USA è circa 8,7 pmp negli uomini e 6,9 pmp nelle donne con un rapporto M/F pari a 1,2-1,3 che suggerisce una malattia più aggressiva nel sesso maschile. La prevalenza dell'ESRD è passata da 56,8 pmp nel periodo 1991-1995 a 91,1 pmp nel periodo 2006-2010 (1) probabilmente legata alla maggiore sopravvivenza dei pazienti in trattamento emodialitico (4).

Genetica

La malattia è dovuta alle mutazioni di due geni PKD1 e PKD2 (localizzati rispettivamente sul cromosoma 16 e sul cromosoma 4) che codificano due proteine, le policistine 1 e 2 che sono implicate nelle regolazioni delle funzioni del cilio primario (da cui l'attuale definizione della malattia come ciliopatia) presente sulle cellule del tubulo. Tali modificazioni determinano un'alterazione della normale polarità della cellula tubulare con conseguente variazione della normale direzione di crescita e sviluppo di cisti ed una variazione fenotipica con aumentata secrezione di cloro e acqua all'interno di esse. La trasmissione è autosomica dominante a penetranza completa ma con espressività variabile. Le mutazioni del PKD1 sono responsabili di circa l'85% dei casi di rene policistico mentre il rimanente 15% dei casi è dovuto a mutazioni del gene PKD2 (5).

Anatomia patologica

L'aspetto macroscopico del rene policistico dell'adulto ha rappresentato nella storia dell'anatomia patologica un reperto caratteristico della *morbid anatomy*.

E' riportato in testi classici di anatomia patologica macroscopica l'aspetto tipico di reni molto grandi che possono raggiungere i 4-5 kg di peso con superficie alterata dalla presenza di numerose cisti translucide con diametro che può raggiungere i 4 cm. Il profilo dell'organo pertanto è modificato e questo reperto ha rappresentato per anni la differenza fondamentale con il rene policistico infantile che notoriamente lascia il profilo dell'organo normale. Il colore delle cisti dipende dal loro contenuto che può essere sieroso, ematico oppure torbido a seconda delle complicanze emorragiche o infettive che possono presentarsi in corso di malattia.

Al taglio la superficie di sezione evidenzia la caratteristica distribuzione delle cisti sferiche sia in zona corticale che in zona midollare dell'organo a differenza del rene policistico infantile in cui le dilatazioni cistiche hanno aspetto fusiforme e sono presenti prevalentemente nella midollare (6).

Le scoperte genetiche e molecolari dagli anni '90 in poi hanno contribuito all'interpretazione del quadro istologico del rene policistico. La scoperta della struttura del cilium primario e delle policistine come suoi componenti fondamentali ha aiutato a comprendere il fatto che le formazioni cistiche nascono da tutti i tratti del nefrone a differenza del rene policistico infantile in cui tutto è limitato ai dotti collettori (7). Tale quadro è stato anche dimostrato con l'utilizzo istologico delle lectine per il riconoscimento della natura delle cellule che compongono le cisti (8). Pertanto al microscopio ottico la parete cistica è costituita da cellule epiteliali provenienti da qualsiasi tratto del nefrone con modificazioni dovute alla compressione da parte del liquido contenuto nella cisti. A volte si possono trovare anche formazioni papillari che devono essere valutate attentamente per l'eventualità di una probabile degenerazione neoplastica (6).

Si deve assolutamente aggiungere che le cisti possono nascere anche in prossimità del glomerulo da una dilatazione cistica dello spazio di Bowman che ovviamente pone serie difficoltà alla diagnosi differenziale con un'eventuale patologia glomerulocistica come spesso raccomandava Jay Bernstein (9).

Il secondo reperto istologico fondamentale della parete cistica è la presenza di gradi variabili di infiammazione e fibrosi che contribuiscono alla nota prognosi della malattia con progressiva insufficienza renale a differenza del rene a spugna midollare.

Ormai è constatato che il problema genetico delle policistine, con conseguente malfunzionamento del cilium primario, provoca un alterato flusso di ioni calcio all'interno della cellula tubulare che a sua volta mediante molteplici segnali porta ad una risposta anormale all'AMP ciclico che a sua volta insieme all'attivazione di numerosi recettori attiva la proliferazione dell'epitelio. Così si ha la formazione delle cisti che ovviamente da sola non può spiegare il percorso clinico della malattia (7).

Negli ultimi anni la ricerca sulle cause della fibrosi presente nella parete delle cisti e nel parenchima residuo del rene policistico dell'adulto ha dimostrato il ruolo fondamentale dei macrofagi presenti nell'infiltrato infiammatorio e ovviamente delle molecole proinfiammatorie coinvolte nel loro richiamo e attivazione.

Pertanto molecole come MCP-1 (monocyte chemoattractant molecule-1) che richiama i macrofagi nella parete cistica ma anche TNF- α (Tumor Necrosis Factor) e interleuchina-1 e 6 sono presenti in quantità aumentata nel liquido cistico a dimostrazione del loro fondamentale ruolo proinfiammatorio e soprattutto nell'instaurazione della fibrosi che determina la progressiva perdita della funzionalità renale (7).

E' ormai constatato che in tutte le patologie renali la fibrosi rappresenta il parametro istologico classico che correla con la progressione di malattia e la perdita della funzionalità dell'organo.

Anche nella malattia policistica la fibrosi della parete cistica e del parenchima residuo spiega l'andamento clinico in analogia a patologie cistiche come la nefronoftisi e a differenza di situazioni come il rene a spugna midollare con prognosi completamente diversa.

Lo studio istopatologico del rene policistico ha storicamente contribuito alla spiegazione dell'affascinante patogenesi di questa malattia e rimane un potenziale metodo di indagine per la valutazione futura delle recenti terapie proposte.

Epidemiologia

La conoscenza della malattia nella comunità scientifica è abbastanza recente, le prime segnalazioni della malattia risalgono al 1500 (epoca in cui fu imbalsamato il re di Polonia Bathory e riscontrata la presenza di reni "grandi come quelli di un bue") (10) fino allo studio di Dalgaard del 1957 (11) ed

a quello della Mayo Clinic in Olmsted County del 1983 (12). Ambedue questi studi riportano una prevalenza della malattia nella popolazione generale di 1 a 1000 che rappresenta il dato più riportato in letteratura fino ad oggi. Negli anni successivi altri studi hanno riscontrato diversi tassi di prevalenza, probabilmente dovuti alle differenze nelle tipologie degli studi e delle popolazioni prese in considerazione (Tabella 1). Una recente review epidemiologica condotta in Europa (13) riporta una prevalenza di 3,96 casi ogni 10.000 abitanti, quindi in Italia circa 25.000 soggetti sono affetti da ADPKD.

Tabella 1

<i>NAZIONE</i>	<i>POPOLAZIONE</i>	<i>PERIODO</i>	<i>PREVALENZA</i>
<i>DALGAARD, DANIMARCA</i>	<i>735.000</i>	<i>1957</i>	<i>12.9/10.000</i>
<i>IGLESIAS, MINNESOTA, USA</i>	<i>92.000</i>	<i>1980</i>	<i>10-25/10.000</i>
<i>DAVIES, GALLES</i>	<i>2.100.000</i>	<i>1991</i>	<i>4.1/10.000</i>
<i>SIMON, FRANCLIA</i>	<i>410.000</i>	<i>1996</i>	<i>9/10.000</i>
<i>HIGASHIHARA, GIAPPONE</i>	<i>125 milioni</i>	<i>1994</i>	<i>2.5/10.000</i>
<i>CORRADI, ITALIA VICENZA</i>	<i>800.000</i>	<i>2007</i>	<i>4.1/10.000</i>
<i>PATCH, INGHILTERRA</i>	<i>684.000</i>	<i>2011</i>	<i>3.9/10.000</i>
<i>CAMPO, ITALIA SICILIA</i>	<i>56.000</i>	<i>2012</i>	<i>20/10.000</i>
<i>NEUMANN, GERMANIA</i>	<i>2.720.000</i>	<i>2013</i>	<i>3.3/10.000</i>

STIMA del rischio e prevalenza ADPKD: malattia rara? (Scolari, gentile concessione)

Meno conosciute sono le manifestazioni iniziali della malattia che portano il paziente all'osservazione del medico e la presa in carico dei pazienti (referral). I dati dell'USRDS indicano come negli ultimi anni sia progressivamente aumentata la durata della presa in carico da parte del nefrologo del paziente con ADPKD (57,9% superiore a 12 mesi prima dell'ESRD rispetto al 48,1% del 2010) con conseguente miglioramento della gestione predialitica del paziente. Analogamente lo studio di Helal et al. (14) aveva dimostrato come la diagnosi precoce migliorava la sopravvivenza e ritardava l'inizio del trattamento sostitutivo.

Pochi studi hanno indagato il referral dei pazienti con ADPKD. Thong e coll. (15) in uno studio retrospettivo condotto su 210 pazienti afferenti al PKD center di Sheffield (follow-up medio di 14 anni) hanno indagato le principali manifestazioni cliniche che hanno determinato la diagnosi di malattia. Il 37% dei pazienti giungeva alla diagnosi per familiarità mentre il 31% per sintomi clinici come l'ematuria e le infezioni urinarie. Il 19% a seguito di dolore cronico ed il 13% durante accertamenti per l'ipertensione arteriosa. Recentemente sono stati presentati i dati risultanti da una survey condotta su 730 pazienti (16), di età media 53 anni, in cui i principali sintomi che portavano alla diagnosi erano rappresentati dall'ipertensione, dall'ematuria, dalle infezioni delle vie urinarie e dalla familiarità. Altro importante sintomo era il dolore cronico (prevalentemente addominale). Un'altra survey (17) ha identificato le principali carenze conoscitive nell'ADPKD sulla base di un'intervista condotta su 74 nefrologi distribuiti sul territorio nazionale. I risultati dello studio hanno evidenziato importanti differenze di approccio alla malattia da parte dei diversi centri contattati.

Manifestazioni renali iniziali

La prima manifestazione renale che si riscontra nella malattia policistica è rappresentata dal difetto di concentrazione urinaria. Gabow (18) aveva dimostrato l'incapacità a concentrare le urine in un

gruppo di pazienti con ADPKD rispetto a familiari non affetti. Tutti i pazienti presentavano una funzione renale nei limiti e tutti erano sottoposti ad ecografia renale per valutarne le dimensioni. I risultati confermavano una significativa correlazione inversa tra volume renale e osmolarità urinaria. Gli autori ipotizzavano un'alterazione della normale architettura anatomica dovuta alla formazione delle cisti nella midollare con conseguente difetto del meccanismo controcorrente (ridotto gradiente osmotico) e incapacità a concentrare le urine. Data la precocità di insorgenza del difetto, ancor prima che si sviluppi una grossolana alterazione strutturale, gli autori non escludono una concomitante resistenza alla vasopressina.

Boertien (19) ha ipotizzato che la ridotta capacità di concentrazione delle urine comporterebbe un incremento della secrezione di vasopressina per mantenere il bilancio dei liquidi e l'osmolalità plasmatica entro i livelli normali. A sua volta la vasopressina interagendo con i recettori V2 delle cellule del dotto collettore, provocherebbe un aumento dell'AMP ciclico intracellulare che porterebbe alla proliferazione cellulare e all'aumentata secrezione intracistica di cloro e sodio. Come risultato, si instaurerebbe un circolo vizioso che predisporrebbe alla formazione delle cisti, alla loro crescita e alla perdita della funzione renale.

Meijer et al (20) in uno studio condotto su 103 pazienti, età media 27 ± 5 anni, GFR 117 ± 32 ml/min (misurato con iotalamato) hanno riscontrato, oltre a una ridotta osmolarità delle urine, una riduzione del flusso plasmatico effettivo con un'aumentata frazione di filtrazione. Gli autori hanno ipotizzato che questi parametri potevano essere il risultato di un'alterata emodinamica legata alla vasocostrizione dell'arteriola efferente. Queste alterazioni sarebbero responsabili dell'iperfiltrazione, in grado di mantenere il filtrato glomerulare inalterato per molto tempo anche a fronte della progressiva riduzione del parenchima renale funzionante.

L'escrezione di ammonio nelle urine è un processo complesso che richiede dapprima una secrezione apicale nel tubulo prossimale, un riassorbimento attivo nel tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle (Na/K/2 Cl cotrasportatore), la concentrazione controcorrente nella midollare renale e la secrezione nel tubulo collettore. Torres (21) ha dimostrato che l'escrezione di ammonio dopo un carico di NH_4Cl è minore nei pazienti con ADPKD e funzione renale normale. Gli autori non escludono la presenza di un'alterata polarità delle cellule tubulari, di una secrezione basolaterale stimolata dall'angiotensina II, di una polarità inversa del cotrasportatore e di un'alterata architettura della midollare renale con alterazione del meccanismo controcorrente. Le ripercussioni della ridotta escrezione sono l'accumulo di ammonio nell'interstizio (l'ammonio è in grado di reagire con il complemento e determinare un danno interstiziale), la progressione della crescita delle cisti, la formazione di calcoli (basso pH urinario e ridotta escrezione di citrato).

Ipertensione arteriosa

Già nelle manifestazioni iniziali della malattia diversi autori (22, 23) avevano osservato un'elevata percentuale di pazienti ipertesi, anche in età pediatrica. Torres aveva riscontrato come la curva pressione-natriuresi nei pazienti con ADPKD e GFR normale fosse spostata a destra rispetto ai controlli sani. Successivamente Chapman ha dimostrato che l'attività reninica plasmatica è maggiore nei pazienti ADPKD ipertesi rispetto ai pazienti con ipertensione essenziale. Un interessante studio pubblicato nel 1988 (24) da Graham ha dimostrato, mediante studi di immunoistochimica effettuati su reni policistici, un'iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare con un aumento significativo delle cellule contenenti renina, fino a 20 cellule per sezione (mentre nel rene normale si riscontrano mediamente circa 6 cellule per singola sezione). Queste osservazioni hanno portato alla conclusione che il meccanismo principale in grado di provocare l'instaurarsi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con ADPKD fosse l'attivazione del sistema Renina-Angiotensina intrarenale, probabilmente secondario alla compressione dei vasi renali da parte

delle cisti renali, che provocherebbe un'ischemia renale in grado di stimolare le cellule dell'apparato iuxtaglomerulare a produrre renina. Gabow (25) ha riscontrato che i soggetti ipertesi presentavano un volume renale maggiore rispetto ai normotesi. I due gruppi erano sovrapponibili per età (media 32 anni) e GFR (100 ml/min/1.73m²). Erano definiti ipertesi pz con PA > 150/90 mmHg o storia di terapia antiipertensiva. Il volume renale era 624±47 cm³ negli ipertesi vs 390±43 cm³ dei normotesi (maschi), 466 ±32 cm³ vs 338±24 cm³ nelle femmine.

Schrier (26) ha suggerito che la patogenesi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti ADPKD sia multifattoriale. Oltre ai già identificati fattori legati all'attivazione del SRA, si instaurerebbe anche uno sbilanciamento dei fattori vasoattivi (endotelina e ossido-nitrico). Inoltre l'angiotensina contribuisce alla crescita delle cisti e stimolando il TGF-beta favorisce la fibrosi renale. È stata dimostrata la stretta correlazione tra ipertensione arteriosa e aumento della massa cardiaca (27). I principali fattori sarebbero l'azione proliferativa dell'Angio II, l'insulino resistenza (l'insulina è un mitogeno), l'assenza del calo pressorio notturno (non dipper). Nel 2002 Schrier ha pubblicato i risultati di uno studio prospettico e randomizzato in cui i pazienti, seguiti per 7 anni, erano assegnati a terapia con ACE-inibitori o calcio antagonisti per ottenere valori pressori intorno a 135-140/85-90 mmHg nel primo gruppo e 120/80 mmHg nel secondo. Entrambi i farmaci erano in grado di far regredire l'ipertrofia cardiaca ma per gli stessi valori pressori i risultati erano superiori nei pazienti che assumevano ACE-inibitori (28).

Una conferma del ruolo dell'ipertensione nell'aumentare la massa cardiaca è fornita anche dal trial prospettico (29), che ha osservato 85 soggetti bambini e giovani (dai 4 ai 21 anni) per un periodo di 5 anni. I risultati evidenziano un sensibile incremento del LVMI e del volume renale nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi. Le stesse conclusioni erano riportate dallo studio CRISP (30), 241 pz seguiti per 3 anni, funzione renale basale valutata con iotalamato, creatinina <1,6 mg/dl nei M, <1,4 mg/dl nelle F, età media 15-46 aa, F-up 3 anni. Le dimensioni renali ed il flusso ematico renale sono state misurate con RMN e gadolinio. Sia il volume renale totale che il volume delle cisti e quello non cistico risultavano aumentati nei soggetti ipertesi.

Nel 2011 Patch C et al. (31), ha pubblicato i risultati di uno studio effettuato su 1887 pazienti affetti da ADPKD e registrati sul General Practice Research Database (United Kingdom) dal 1991 al 2008. I risultati dello studio hanno dimostrato che un miglior controllo pressorio, ottenuto nel corso degli anni utilizzando un maggior numero di farmaci antiipertensivi, era associato ad una riduzione della mortalità. Tra tutte le categorie di farmaci utilizzati, la più bassa incidenza di morte era associata all'uso di ACE inibitori e diuretici.

Alle stesse conclusioni giunge lo studio retrospettivo di Helal (14) effettuato su 837 pazienti seguiti presso il centro ADPKD dell'Università di Colorado. Nello studio vengono messi a confronto i dati di due periodi di osservazione: 1961-1990 (225 pz) e 1991- 2011 (612 pz). I pazienti del secondo periodo si caratterizzavano per una diagnosi precoce, per un migliore filtrato glomerulare alla prima osservazione, per un miglior controllo pressorio e per un intervallo nascita-morte sensibilmente superiore rispetto ai pazienti del primo periodo (63,3 anni vs 57,2). Anche in questo caso nei pazienti del secondo periodo si evidenziava un maggior utilizzo di farmaci ACE-inibitori (42,5% vs 13,6).

Recentemente sono stati pubblicati due lavori (32, 33) che hanno valutato il ruolo del controllo della pressione arteriosa con ACE-inibitori e Sartani nella progressione del rene policistico, nell'ambito di un trial randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, follow-up di 5-8 anni (HALT PKD trial). Lo studio è stato effettuato su due gruppi di pazienti: studio A, 588 pz con età compresa tra 15-49 anni e GFR > 60 ml/min e confronto tra un controllo standard della PA (≤ 130/80 mmHg) vs rigoroso (≤ 110/70 mmHg) e studio B, 486 pz con età compresa tra 18 e 64 anni, GFR 25-60 ml/min e con controllo standard della PA.

I risultati evidenziavano che nello studio A la percentuale di incremento del TKV era inferiore nel gruppo con controllo rigoroso della PA (5,6 vs 6,6%) rispetto a quello standard. Non differenze significative tra i diversi farmaci (ACE/ARB vs ACE/placebo). Non risultavano differenze significative nel declino del GFR tra i due gruppi a 5 anni. La proteinuria si riduceva maggiormente nel gruppo con bassi valori pressori così come la massa ventricolare.

Nello studio B non si evidenziavano differenze nell'outcome composito (morte, ESRD o la riduzione di oltre il 50% del GFR basale) tra i due diversi gruppi di pazienti che assumevano l'associazione ACE-i + sartani o quelli con solo ACE-i.

I risultati degli studi confermano quindi l'importanza di un accurato e rigoroso controllo pressorio per rallentare il declino della funzione renale. L'utilizzo di un'associazione farmacologica, in particolare ACE + sartani, non si è dimostrata superiore rispetto al controllo pressorio ottenuto con i soli ACE-inibitori.

Progressione della malattia renale

Lo studio MDRD (34), un importante trial che ha valutato l'impatto di diversi regimi dietetici e livelli pressori sulla progressione delle malattie renali, ha identificato i principali fattori in grado di accelerare la progressione della malattia policistica: l'aumento della creatinina sierica e della proteinuria, l'ipertensione arteriosa e la giovane età, il sesso maschile. Nei 200 pazienti osservati per un f-up medio di 2,2 anni, il declino del GFR (espresso come clearance dello iotalamato) nel gruppo di pazienti con età compresa tra 40 e 49 anni, era di 5,9 ml/min/anno rispetto a 4,4 ml/min/anno nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni. Ambedue i valori del declino del GFR erano nettamente superiori rispetto a quelli osservati nelle nefropatie non policistiche. Inoltre, non si sono osservate differenze significative nella progressione della malattia nei pazienti con regime dietetico a basso contenuto proteico né in quelli con valori pressori inferiori a quelli usuali.

Anche nello studio retrospettivo effettuato in una popolazione di 157 pazienti afferenti al Necker (35) la riduzione del GFR (stimato con la formula di Cockcroft and Gault) era di 5,8 ml/min/anno (nel gruppo di 109 pazienti che giungevano alla dialisi in un f-up medio di 6,7 anni) rispetto a 5,3 ml/min/anno (nel gruppo di 48 pazienti che non raggiungevano l'ESRD). L'analisi multivariata identificava come fattori di rischio di progressione la pressione arteriosa, l'età e il genere (anche se complessivamente questi fattori influenzavano la progressione solo per il 18%).

Franz e Reubi (36) hanno studiato la velocità di perdita della funzione renale in 44 pz con ADPKD, misurando il GFR con 51 Cr-EDTA (o clearance dell'inulina) ed flusso plasmatico renale con C-PAH. Hanno dimostrato che la riduzione del GFR correlava con l'aumento dell'età dei pazienti ed era associato alla riduzione del flusso plasmatico. Inoltre è stato riscontrato in circa la metà dei pazienti un incremento della frazione di filtrazione. I dati dimostrerebbero che nella maggior parte dei pazienti la funzione renale rimarrebbe preservata per un lungo periodo per poi ridursi abbastanza rapidamente dopo i 40 anni giungendo all'ESRD in circa 10 anni.

Successivamente anche altri Autori hanno confermato questi dati. Grantham (37) ha evidenziato nei 243 pazienti dello studio CRISP (*Consortium of Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease*), tutti sottoposti alla misurazione del volume renale mediante RMN, una stretta correlazione inversa tra volume renale e GFR (clearance dello iotalamato). L'incremento del volume era intorno al 5,3% l'anno e quando raggiungeva un volume superiore a 1500 ml il GFR si riduceva di circa 4,3 ml/min/anno. Nei 185 pazienti in cui era stata determinata la mutazione genetica si assisteva ad una velocità di crescita del volume renale maggiore nei pazienti con genotipo PKD1 rispetto al PKD2, nell'arco dei tre anni di osservazione. Anche la riduzione del filtrato glomerulare, misurato con lo iotalamato, era maggiore nel tipo 1 ma non raggiungeva la

significatività statistica.

Higashihara et al. (38) ha osservato 255 pazienti (f-up mediana 3,3 anni) e ha riscontrato una stretta correlazione tra l'età e il GFR iniziale (stimato con una formula modificata della MDRD). Lo slope annuo del GFR era -3,4 ml/min e non differiva significativamente tra i diversi stadi della CKD (valutati all'inizio del f-up) e tra le diverse classi di età.

Questi risultati mettono in discussione l'ipotesi dell'iperfiltrazione sostenuta in altri lavori (vedi Franz e Reubi) e che sarebbe responsabile del mantenimento del GFR entro valori normali per molti anni, seguito poi da un rapido declino nell'ultimo decennio. Probabilmente diversi fattori, oltre alla crescita progressiva delle cisti, si manifesterebbero nel corso del tempo e potrebbero contribuire al declino del GFR (infiammazione, apoptosi e fibrosi nel tessuto parenchimale sano adiacente alle cisti, infezioni e fenomeni ostruttivi sui tubuli) (39).

La storia naturale della malattia è stata indagata da Thong (40) che ha valutato pazienti con ADPKD seguiti presso lo Sheffield Kidney Institute, giunti all'ESRD dopo almeno 5 anni di f-up (113 pz, f-up medio 11,3 anni, età media 42,6 anni) e confrontati con un gruppo di pazienti che non raggiungevano l'ESRD (88 pz, f-up medio 13,9 anni, età media 38,9 anni). Nel primo gruppo il declino del GFR (stimato con la formula MDRD) risultava di 4,19 ml/min/1,73 m²/anno rispetto a 1,71 ml/min/1,73 m²/anno del secondo gruppo. Tale differenza si manteneva significativa anche confrontando i periodi precedenti fino a 20 anni di f-up. Tra le caratteristiche cliniche indagate nel gruppo che non raggiungeva l'ESRD vi erano la familiarità nel 78,6% dei casi, il 37,6% erano asintomatici mentre il 18,6% presentava dolore lombare o addominale come prima manifestazione. L'ipertensione si manifestava nel 70%, ematuria nell'11%, proteinuria nel 5,7% e UTI nel 27% dei casi. I principali fattori di progressione erano rappresentati dalle dimensioni renali e dall'età alla diagnosi, mentre il genere, l'ipertensione, l'ematuria e la proteinuria non risultavano significativamente correlati con il declino del GFR.

Lo studio CRISIS (*Chronic Renal Insufficiency Standards Implementation Study*) (41) ha osservato 1316 pazienti con diverse malattie renali croniche, con un follow-up di almeno 12 mesi (mediana 33 mesi) e ha valutato il tasso di progressione della malattia renale mediante il declino del GFR stimato con la formula CKD-EPI. Nel gruppo di pazienti con ADPKD (6,2%) si osservava una riduzione mediana del GFR di -4,36 ml/min/anno, che rappresentava una perdita media di 2,7 ml/min/anno più rapida rispetto ai pazienti con glomerulonefrite (mentre nei pazienti con nefropatia diabetica il GFR si riduceva di 1,69 ml/min/anno).

Un recente studio retrospettivo, condotto sui dati disponibili del registro USA di dialisi (42) ha indagato l'incidenza di ESRD nell'ADPKD confrontando due intervalli di tempo: 2001-2005 versus 2006-2010. I risultati hanno evidenziato che l'incidenza di ESRD rimaneva immutata nei due periodi considerati (IR: 1.02) a fronte di un aumento del referral negli anni più recenti (circa il 48% dei pazienti veniva seguito dal nefrologo almeno 12 mesi prima dell'inizio della dialisi). L'età media dei soggetti al momento dell'ESRD era di 55 anni.

Fattori di Progressione

Il principale fattore di progressione nella malattia policistica, che ha ricevuto la massima attenzione nella letteratura scientifica, si è rilevato essere il volume renale. Secondo lo studio CRISP, la misurazione del volume renale, misurato con tecniche ultrasonografiche, radiologiche o con la RMN (senza l'utilizzo del gadolinio) sarebbe in grado di predire l'evoluzione della malattia e anche la comparsa dell'insufficienza renale. Nel lavoro di Chapman (43) dopo un f-up medio di 8 anni oltre il 30% dei pazienti raggiungeva il 3° stadio CKD. Il principale predittore era un volume basale corretto per l'altezza (ht/TKV) ≥ 600 ml/m.

Anche le principali complicanze legate al rene policistico sono correlate al volume renale. Grantham (44) aveva dimostrato, infatti, che, oltre alla riduzione progressiva del GFR, l'ipertensione, la proteinuria e gli episodi di macroematuria sono maggiormente presenti nei soggetti con volume renale elevato.

Il gruppo della Mayo Clinic ha proposto un modello di progressione basato sulla misurazione del TKV ottenuto con la RMN o la TC. Il TKV si ricava dall'equazione ellissoide e poi viene corretto per l'altezza del paziente mentre il GFR è stimato con la formula CKD-EPI.

Nello studio di Irazabal (45) sono stati utilizzati pazienti dello studio CRISP (f-up medio 9 anni) e pazienti della Mayo Clinic (f-up medio 6 anni). La familiarità era intorno all'80% in entrambi i gruppi. Sulla base delle correlazioni tra volume renale in rapporto all'età del paziente sono state individuate 5 sottoclassi di pazienti: 1A: < 1,5% di crescita volume annuale, 1B: 1,5-3%, 1C: 3-4,5%, 1D: 4,5-6%, 1E: >6%. Inoltre è stato possibile stimare la perdita annua del filtrato a seconda della classe di appartenenza (da -0,23 a -4,78 ml/min/anno nei maschi, da -0,03 a -4,58 nelle femmine).

Dopo circa 4 anni il 13,5% dei pz in classe 1 A passava a B e circa lo stesso avveniva per le altre classi, quindi è necessaria una rivalutazione del volume ogni 3-5 anni. Questo modello si applica meglio per trials clinici piuttosto che nell'utilizzo comune.

La recente review di Schrier (46) ha identificato i principali predittori di progressione nel rene policistico. Oltre ai già esaminati aumento del volume renale ed ipertensione arteriosa vengono inclusi: la mutazione PKD 1 (in particolare la mutazione troncante), il sesso maschile, la familiarità per ESRD prima dei 55 anni, la comparsa di ipertensione prima dei 35 anni di età, episodi di macroematuria e nelle donne tre o più gravidanze, la presenza di proteinuria ed elevati livelli di copeptina. Altri fattori sono stati considerati, come l'iperfiltrazione glomerulare, presente soprattutto nei giovani pazienti, che correla con un più rapido incremento del volume renale ed un più rapido declino del GFR rispetto ai pazienti che non presentano iperfiltrazione (47).

Il ruolo delle mutazioni genetiche nella progressione della malattia è oggetto di studio, dato che ancora poco si conosce sulle correlazioni genotipo-fenotipo. E' stato ipotizzato che il livello circolante di policistina sia cruciale per l'espressione fenotipica (48). Al disotto della soglia critica si sviluppano le cisti. Il raggiungimento di tale soglia può dipendere da una combinazione di fattori: mutazione somatica, varianti geniche, espressione stocastica, fattori ambientali come un danno acuto (49).

Cornec-Le Gall e coll. dell'Università di Brest hanno condotto il trial Genkyst (50) e hanno pubblicato i dati di 741 pazienti. Hanno confermato che la sopravvivenza renale associata al genotipo PKD2 era mediamente 20 anni più lunga (ESRD a 79 anni) rispetto ai pazienti con genotipo PKD1. In particolare quest'ultimi, se presentavano la mutazione troncante giungevano all'ESRD a 55 anni rispetto ai pazienti con mutazione non troncante in cui l'ESRD si manifestava a circa 67 anni. Lo stesso autore, successivamente, ha presentato un modello predittivo ricavato dall'analisi dei dati di 1341 pazienti dello studio Genkyst (51).

L'analisi multivariata ha individuato 4 variabili indipendenti: sesso, ipertensione prima dei 35 anni, evento urologico prima dei 35 anni, genetica. Ad ogni variabile individuata è stato assegnato un valore numerico: sesso M = 1 F = 0; Ipertensione < 35 anni NO = 0 SI = 2; Evento urologico < 35 anni: NO = 0 SI = 2; Mutazione PKD2 = 0; PKD1 non troncante = 2; PKD2 troncante = 4. Sono stati identificati tre livelli di rischio di progressione: basso (score 0-3), medio (score 4-6), alto (score 7-9) con la corrispondente età mediana di ESRD rispettivamente a 70,6, 56,9 e 49 anni. La mediana del declino del GFR (stimato con la formula MDRD) corrispondeva a 2 ml/min/anno nel primo gruppo, 3,4 ml/min/anno nel gruppo intermedio e di 4,4 ml/min/anno nel gruppo ad alto rischio. E' ovvio che tale score sia applicabile solo a pazienti con età superiore a 35 anni. In caso contrario ed in assenza di eventi urologici / ipertensione si può ricorrere solo al test genetico.

Recentemente sono stati identificati e valutati diversi biomarkers sierici ed urinari che potrebbero rappresentare validi indicatori di progressione in associazione al TKV e/o declino del GFR. Come già riportato, una delle alterazioni precoci della ADPKD è la ridotta capacità di concentrazione delle urine. Il test della deprivazione dell'acqua con misurazione della concentrazione delle urine potrebbe essere utilizzato per valutare la gravità della malattia. Altri biomarkers emergenti sono rappresentati da prodotti del metabolismo (apolipoproteine, acido urico, Klotho), dell'infiammazione (MCP-1, Interleukina IL-18), proliferazione (HB-EGF), danno tubulare (KIM1, NGAL). In particolare gli esosomi potrebbero aver nel futuro un importante ruolo prognostico. Queste vescicole rilasciate dalla membrana plasmatica delle cellule contengono proteine, metaboliti, RNA che sono coinvolti nella comunicazione intercellulare. Nei pazienti con ADPKD sono stati riscontrati livelli ridotti di PC1 e PC2 negli esosomi urinari con associata sovraespressione di peptidi come periplakine, envoplakine, Villin1 e complemento (52).

La proteinuria è considerata un importante indicatore prognostico nella CKD. Nei pazienti con ADPKD è raro riscontrare una proteinuria > 1 g/die e in tali casi si dovrebbe ipotizzare la coesistenza di una malattia glomerulare. Negli studi HALT e TEMPO 3:4 è stata riscontrata una riduzione significativa dell'ACR (Albumin-to-Creatinine Ratio) nei soggetti sottoposti ad un più rigoroso controllo pressorio e nei pazienti in terapia con Tolvaptan indipendentemente dai valori pressori e dall'utilizzo di ACE inibitori (53). Le altre manifestazioni renali sono riportate in Tabella 2.

Tabella 2

ALTRE MANIFESTAZIONI RENALI
DOLORE RENALE: compare in circa il 60% dei pazienti correlato alle dimensioni renali (>15 cm). Il dolore acuto è associato a emorragie intracistiche, infezioni o calcolosi
NEFROLITIASI: 20-35% dei pazienti. I calcoli sono composti da ac. urico e/o ossalato di calcio. Fattori predisponenti sono la stasi urinaria, il basso pH urinario, l'ipocitraturia e la ridotta escrezione di ammonio.
INFEZIONI DELLE VIE URINARIE/CISTI: 30-50% dei pazienti durante la loro vita. Nei casi di infezioni delle cisti la terapia deve prevedere farmaci in grado di oltrepassare la parete che è costituita da cellule del tubulo distale quindi il passaggio è consentito solo attraverso le tight-junctions, (farmaci lipo-solubili come i chinoloni, il co-trimossazolo, il cloramfenicolo.)
CARCINOMA RENALE: < 1%. Può esordire in età più giovane ed è spesso bilaterale, di tipo sarcomatoide.

Chebib FT, Torres VE - AJKD 2016 (ref. n. 53)

Conclusioni

Il rene policistico rappresenta per il nefrologo la sfida dei prossimi anni. Con l'avvento di terapie in grado di rallentare l'evoluzione della malattia, attraverso l'interazione con i meccanismi molecolari implicati nella secrezione e proliferazione delle cellule tubulari, il principale compito del nefrologo sarà quello di individuare precocemente le manifestazioni della malattia ed i soggetti a maggior rischio di progressione. Inoltre sarà necessario trattare adeguatamente l'ipertensione arteriosa che oltre a contribuire alla progressione rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. United States Renal Data System (USRDS): Annual Data Report. Disponibile su: <https://www.usrds.org>
2. Chapman AB. Approaches to Testing New Treatments in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Insights from the CRISP and HALT-PKD Studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1197–1204.
3. Relazione dell'European ADPKD Forum, 2015 "Tradurre le conoscenze in strategie politiche per migliorare la cura della malattia policistica renale autosomica dominante in Europa". Disponibile su: http://www.pkdinternational.org/wp-content/uploads/EAF-Report_22-05_15_IT.pdf
4. O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Patient Characteristics and Outcomes by GN Subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1170–1178.
5. Izzi C, Liut F, Dalleria N, Mazza C, Magistroni R, Savoldi G, Scolari F. ADPKD CORNER: Genetica e counseling genetico. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (2).
6. Kumar V, Abbas K. Aster J Robbins & Cotran. *Pathologic Basis of Disease* 9th Ed 2015. Elsevier Inc: ISBN 978-1-4557-2613-4
7. Xiaogang Li. *Polycystic Kidney Disease*. Codon Publications Brisbane, QLD 4122, Australia ISBN: 978-0-9944381-0-2 DOI: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.pkd.2015>
8. Faraggiana T, Bernstein J, Strauss L, Churg J. Use of lectins in the study of histogenesis of renal cysts. *Lab Invest* 1985 Nov; 53 (5): 575-9.
9. Bernstein J. Glomerular cysts in D-PKD *Am J Med Genet.* 1998 Jul 7;78(3):303.
10. Torres VE, Watson ML. Polycystic kidney disease: antiquity to the 20th century. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2690-2696.
11. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl.* 1957; 328: 1-255.
12. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis.* 1983; 11 (6): 630-639.
13. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1356-1363.
14. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW. Changing referral characteristic of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 2013; 126(9): 832e7- 832e11.
15. Thong KM, Ong ACM. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. *Q J Med* 2013;
16. De Coninck B, Galletti F, Makin A. ADPKD diagnosis in Europe: patients reports of symptoms at recognition and post diagnosis support. 52nd ERA-EDTA Congress, London May 2015: ePoster DOI: 10.3252/pso.eu.52era.2015.
17. Capasso G, Ferrara C, Galliani M, Gesualdo L, Giustra MG, Izzi C, Lasaponara F, Magistroni R, Scolari F, Santoro A. Identificazione delle carenze conoscitive nell'ADPKD: risultati di una survey italiana. 56° Congresso Nazionale Società Italiana di Nefrologia 2015: P188-02.
18. Gabow PA, Kaehny WD, Johnson AM, Duley IT, Manco-Johnson M, Lezotte DC, Schrier. The clinical utility of renal concentrating capacity in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 675-680.
19. Boertien WE, Meijer E, Li J, Bost JE, Struck J, Flessner MF, Gansevoort RT, Torres VE. Relationship of Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(3): 420-429.
20. Meijer E, Rook M, Tent H, Navis G, Van der Jagt EJ, de Jong PE, Gansevoort TR. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1091-1098.
21. Torres VE, Keith DS, Offord KP, Kon SP, Wilson DM. Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 1745-1753.
22. Torres VE, Wilson DM, Offord KP, Burnett JC, Romero JC. Natriuretic response to volume expansions in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1989; 64(5): 509-515.
23. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin angiotensin aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091-6.
24. Graham PC, Lindop GBM. The anatomy of renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988; 33: 1084-1090.
25. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, Manco-Johnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38: 1177-1180.
26. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1888-1893.
27. Chapman AB, Johnson AM, Ranguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292-1297.
28. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison L. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1733-1739.

29. Chadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 820-829.
30. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, Kenney PJ, King BF, Glockner JF, Wetzel LH, Brummer ME, O'Neill WC, Robbin ML, Bennett WM, Klahr S, Hirschman GH, Kimmel PL, Thompson PA, Miller JP. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD) cohort. *Kidney Int* 2003; 64: 1035-1045
31. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(6): 856-862.
32. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Bae KT, Moore CG, M.S.P.H., and Chapman AB, for the HALT-PKD Trial Investigators. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2255-2266.
33. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Moore CG, Perrone RD. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; 317: 2267-76
34. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartmann JA, Roth D, Steinman TI, Wang SR, Yamamoto E. Dietary protein restriction, blood pressure control and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2037-2047
35. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, Christophe JL, Man NK, Grunfeld JP, Jungers P. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1634-1642.
36. Franz KA, Reubi FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 526-529.
37. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Baumgarten DA, Kenney PJ, Harris PC, Klahr S, Bennett WM, Hirschman GN, Meyers CM, Zhang X, Zhu F, Miller JP; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 18; 354(20): 2122-30.
38. Higashihara E, Horie S, Muto S, Mochizuki T, Nishio S, Nutahara K. Renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 622-628.
39. Galarreta CI, Grantham JJ, Forbes MS, Maser RL, Wallace DP, Chevalier RL. Tubular obstruction leads to progressive proximal tubular injury and tubular glomeruli in polycystic kidney disease. *Am J Pathol* 2014; 184: 1957-1966.
40. Thong KM, Ong ACM. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. *Q J Med* 2013; 106(7): 639-46.
41. Hoefield RA, Kalra PA, Lane B, O'Donoghue DJ, Foley RN, Middleton RJ. Associations of baseline characteristics with evolution of eGFR in a referred chronic kidney disease cohort. *QJM* 2013; 106(10): 915-924.
42. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. ESRD from autosomal dominant polycystic kidney disease in the United States, 2001-2010. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 592-9.
43. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LH, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett W, Grantham JJ. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 479-486.
44. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The Major Factor Determining Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 148-157, 2006.
45. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, Bae KT, Chapman AB, Grantham JJ, Mrug M, Hogan MC, El-Zoghby ZM, Harris PC, Erickson BJ, King BF, Torres VE. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 160-172.
46. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, Rossetti S. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(11): 2399-418.
47. Helal I, Reed B, McFann K, Yan XD, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai MA, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2439-2443.
48. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S, Horsley SW, Chauveau D, Rees L, Barratt TM, van't Hoff WG, Niaudet WP, Torres VE, Harris PC. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75(8): 848.
49. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; 124(6): 2315-2324.
50. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, Charasse C, Whebe B, Renaudineau E, Jousset P, Guillodo MP, Grall-Jezequel A, Saliou P, Férec C, Le Meur Y. Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 24: 1006-1013, 2013.

51. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, Hourmant M, Renaudineau E, Charasse C, Morin MP, Moal MC, Dantal J, Wehbe B, Perrichot R, Frouget T, Vigneau C, Potier J, Jousset P, Guillodo MP, Siohan P, Terki N, Sawadogo T, Legrand D, Menoyo-Calonge V, Bernabia S, Besnier D, Longuet H, Ferec C, Le Meur Y. The PROPKD Score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016 (27): 942-951.
52. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(12): 750-768
53. Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5): 792-810.

CKD-MBD in Peritoneal Dialysis

In depth review

Anna Rachele Rocca, Tania Gnerre Musto, Sandro Mazzaferro

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie Nefrologiche Anestetiche e Geriatriche.
Sapienza Università di Roma



Anna Rachele
Rocca

Corrispondenza a:

Anna Rachele Rocca
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie Nefrologiche Anestetiche e Geriatriche.
Sapienza Università di Roma
Viale del Policlinico 155
00100 Roma, Italia
Tel/Fax 0649974293
E-mail: racheleroc@gmail.com

ABSTRACT

La CKD-MBD definisce un disordine sistemico del metabolismo minerale ed osseo secondario alla CKD. La rilevanza clinica di tale sindrome ha portato ad identificare i target biochimici da raggiungere al fine di migliorare l'outcome del paziente. Tuttavia nella maggior parte dei pazienti, sia in trattamento emodialitico (HD) che in dialisi peritoneale (DP), tali target non vengono raggiunti. L'iperfosforemia è un predittore di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. In DP la rimozione del fosforo (P) avviene sia tramite diffusione che convezione, con un contributo dell'ultrafiltrazione pari a circa l'11%. La clearance del P è tempo dipendente, con differenze tra CAPD e APD e in base alle caratteristiche di trasporto della membrana. La funzione renale residua svolge un ruolo fondamentale nel bilancio del P in questi pazienti. La clearance del calcio (Ca) in DP dipende dai livelli di calcemia, dalla concentrazione di calcio nel dialisato e dall'ultrafiltrazione. Bilanci di Ca positivi favoriscono l'insorgenza di malattia adinamica dell'osso. Diverse sostanze prodotte dall'osso, alcune delle quali con azione di tipo ormonale, hanno gettato nuova luce sull'asse osso-sistema cardiovascolare. Le funzioni ormonali dell'osso sono verosimilmente correlate con le lesioni istologiche che si sviluppano in corso di insufficienza renale cronica. I dati recenti mostrano differenze meno evidenti rispetto al passato tra i quadri istomorfometrici dell'osso nei pazienti in HD rispetto ai pazienti in PD. Tuttavia in questi ultimi pazienti sembra esserci un minor numero di eventi fratturativi, probabilmente per la differente qualità dell'osso.

PAROLE CHIAVE: CKD-MBD, dialisi peritoneale, calcio, fosforo, malattia adinamica dell'osso.

ABSTRACT

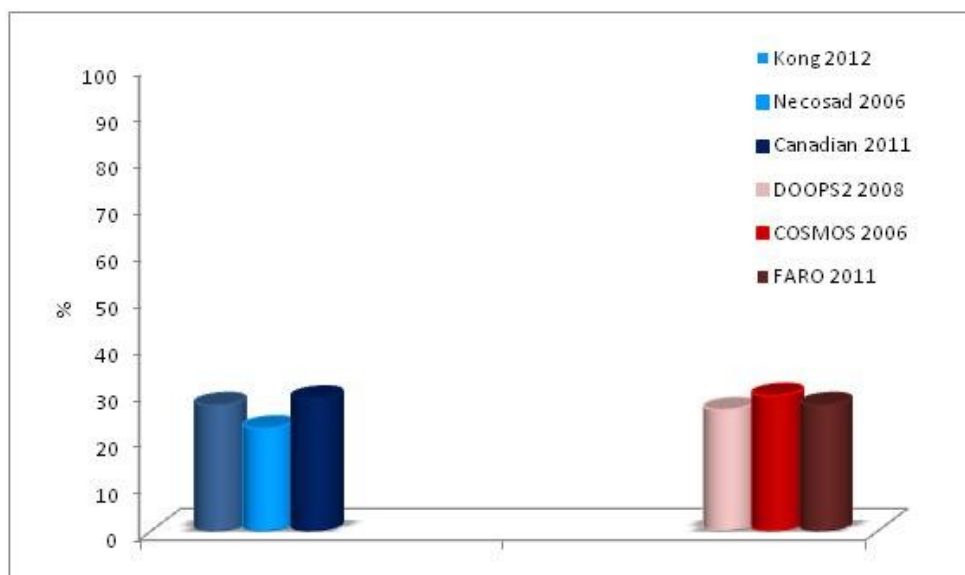
CKD-MBD is a systemic disorder of the mineral and bone metabolism as a result of CKD. The clinical relevance of this syndrome has led to the identification of the biochemical targets to be achieved in order to improve the outcome of the patient. However, in hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (DP) patients, these targets are not reached. Hyperphosphatemia is a predictor of cardiovascular and all-cause mortality. In DP the removal of phosphorus (P) occurs by diffusion and convection, with a contribution of ultrafiltration of about 11%. P clearance is time dependent, with differences between CAPD and APD and depending on membrane transport characteristics. Residual renal function plays a key role in the P balance. Calcium (Ca) clearance in PD depends on the calcium levels, calcium concentration in dialysate and ultrafiltration. Positive Ca balance brings to Adynamic Bone Disease. Several bone-derived substances, some of them with hormonal action, have shed new light on the bone- cardiac axis. The hormonal functions of bone are likely to be related to histological lesions that develop during chronic renal failure. Compared to the past, recent data show less obvious differences in bone histomorphometry parameters between HD patients and PD patients. However, in PD patients fewer fractures are reported, probably due to different bone quality.

KEYWORDS: CKD-MBD, peritoneal dialysis, calcium, phosphorus, Adynamic Bone Disease.

Nel corso degli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno mostrato una stretta correlazione tra i disordini del metabolismo minerale, le anomalie ossee, le calcificazioni extrascheletriche e l'aumento della morbilità e mortalità nei pazienti con malattia renale cronica (1). La tradizionale definizione di osteodistrofia renale non esprimeva in maniera completa questa sindrome complessa che invece è stata riconosciuta tale e ha preso il nome di CKD-Mineral Bone Disorders (Madrid 2005). Pertanto il termine CKD-MBD definisce un disordine sistemico del metabolismo minerale ed osseo dovuto alla malattia renale cronica che si manifesta in presenza di una sola o una combinazione delle seguenti condizioni: alterazioni dei parametri di laboratorio (calcemia, fosforemia, PTH, vitamina D); anomalie nel turnover, nella mineralizzazione, nel volume, nella crescita lineare o nella resistenza dell'osso; calcificazioni vascolari o dei tessuti molli (2).

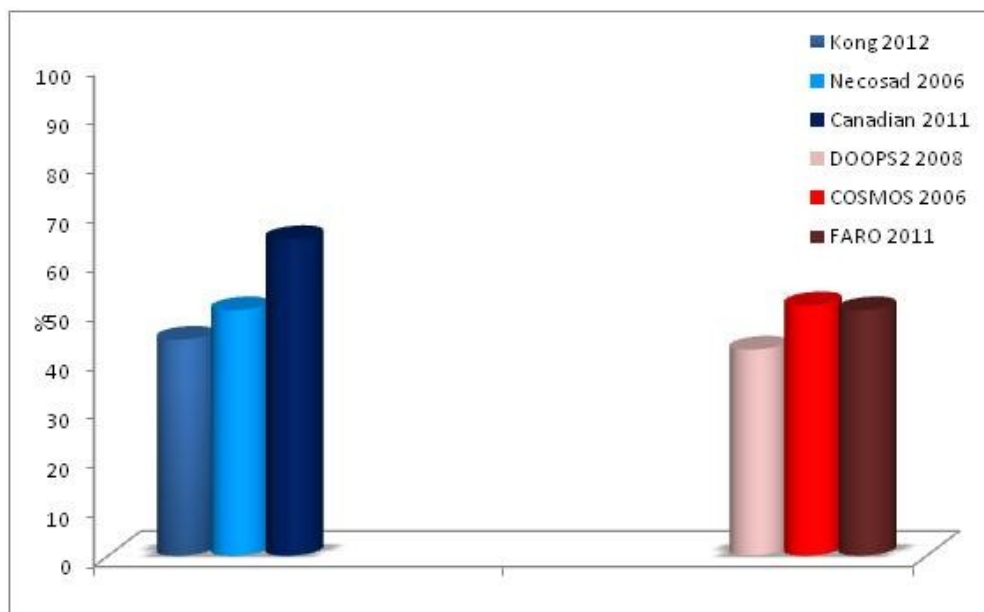
La rilevanza clinica di tale sindrome ha portato ad identificare target biochimici da raggiungere al fine di migliorare l'outcome del paziente (2). Tuttavia nella maggior parte dei pazienti in trattamento dialitico i target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO del 2009 per i valori di calcemia, fosforemia e PTH non vengono raggiunti. Infatti, sia in emodialisi (HD) che in dialisi peritoneale (DP) meno del 30% dei pazienti raggiunge il target proposto per i valori di PTH (Figura 1) e solo il 50% quello proposto per la fosforemia (Figura 2); il 40% dei pazienti in DP raggiunge valori ottimali per la calcemia contro il 50% dei pazienti in HD (Figura 3) (3–8). Questi dati sono confermati in un lavoro di Noordzij in cui sono stati valutati 586 pazienti in DP e 1043 pazienti in HD dal 1997 al 2004. In questo studio solo il 20% delle due popolazioni raggiungeva il target terapeutico per il PTH, una percentuale maggiore di pazienti in HD raggiungeva il target terapeutico per la calcemia (40% rispetto al 29% dei pazienti in DP), viceversa per la fosforemia (50% dei pazienti in peritoneale, 39% dei pazienti in HD) (9).

Figura 1



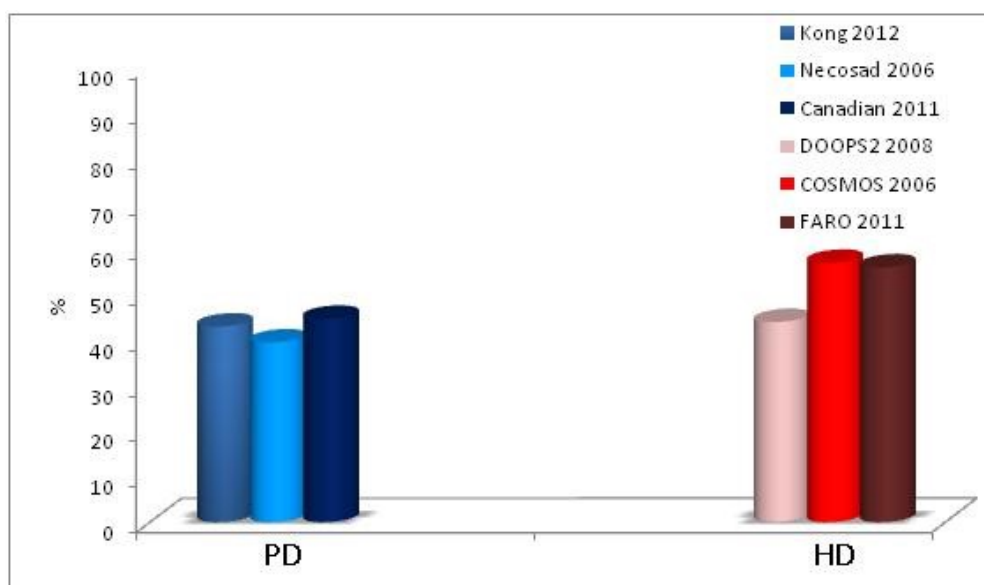
Raggiungimento dei target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO per i valori di PTH nella popolazione di pazienti in DP (Kong, Necosad e Canadian study) e nella popolazione di pazienti in HD (DOOPS, COSMOS, FARO).

Figura 2



Raggiungimento dei target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO per i valori di fosforemia nella popolazione di pazienti in DP (Kong, Necosad e Canadian study) e nella popolazione di pazienti in HD (DOOPS, COSMOS, FARO).

Figura 3



Raggiungimento dei target terapeutici proposti dalle linee guida KDIGO per i valori di Calcemia nella popolazione di pazienti in DP (Kong, Necosad e Canadian study) e nella popolazione di pazienti in HD (DOOPS, COSMOS, FARO).

Controllo del Fosforo

Il controllo della fosforemia rappresenta uno dei cardini nella terapia della CKD-MBD per l'evidenza che ha l'iperfosforemia come predittore di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (10). Il contenuto totale di fosforo (P) nell'organismo ammonta a circa 700 g, di cui l'85% è localizzato nell'osso e nei denti come idrossiapatite, il 14% è intracellulare sotto forma principalmente di P

organico e meno dell'1% è presente in ambiente extracellulare come P inorganico. Proprio quest'ultima frazione è quella su cui agisce nell'immediato il trattamento dialitico. Il quantitativo totale di P introdotto con la dieta è pari a circa 1000 mg/die, di cui il 50-70% viene assorbito dall'intestino (circa 600 mg). In HD la rimozione ammonta a circa 800 mg a seduta pari pertanto a 2400 mg a settimana. In DP vi è una rimozione giornaliera di circa 300-400 mg, con una rimozione settimanale pertanto sovrapponibile all'HD. In entrambi i casi tuttavia la terapia dialitica standard non è in grado di rimuovere efficacemente il quantitativo di fosfato introdotto con la dieta. Il controllo dell'iperfosforemia inoltre è reso ancor più difficoltoso dalla scarsa compliance del paziente ad una dieta a basso contenuto di P e dagli effetti collaterali legati all'utilizzo dei chelanti (11–13).

In DP la rimozione del P avviene sia tramite diffusione che tramite convezione. Il P, essendo circondato da un layer di acqua, si comporta come una molecola di dimensioni maggiori. In un lavoro del 2009 che aveva lo scopo di valutare il contributo relativo dell'ultrafiltrazione sulla rimozione del P in 28 pazienti in CAPD si concludeva che il suo contributo era pari all'11% (14). La clearance del P in DP è tempo dipendente, presenta dunque delle differenze tra la CAPD e l'APD ed è dipendente dalle caratteristiche di trasporto della membrana. Volendo pertanto valutare la rimozione di P in rapporto alle caratteristiche di trasporto della membrana, i pazienti alto-trasportatori presentano valori di Kt/V, di CL della creatinina e di Cl peritoneale di fosfato più alti rispetto ai bassi- e medio-bassi trasportatori, per i quali la CAPD è associata con una clearance del P maggiore (15–17). La funzione renale residua è fondamentale nel mantenere i livelli sierici di P nei pazienti in DP. Già nel 1998 Messa sottolineava che nei pazienti in CAPD la rimozione totale di P si giova di una quota del 40% derivante dall'escrezione urinaria. Quest'ultima inoltre è correlata in modo lineare con i valori di filtrato glomerulare (13, 18, 19). Tipicamente nel paziente in DP si assiste ad una progressiva riduzione della clearance renale della creatinina e del P, compensata solo parzialmente nel breve tempo con un incremento della clearance peritoneale (20).

Controllo del Calcio

Le soluzioni di DP contengono una concentrazione di Ca pari a 1.75 mmol/L oppure 1.25 mmol/L, a differenza dell'HD non esistono soluzioni a concentrazione intermedia (1.5mmol/L) (Tabella 1).

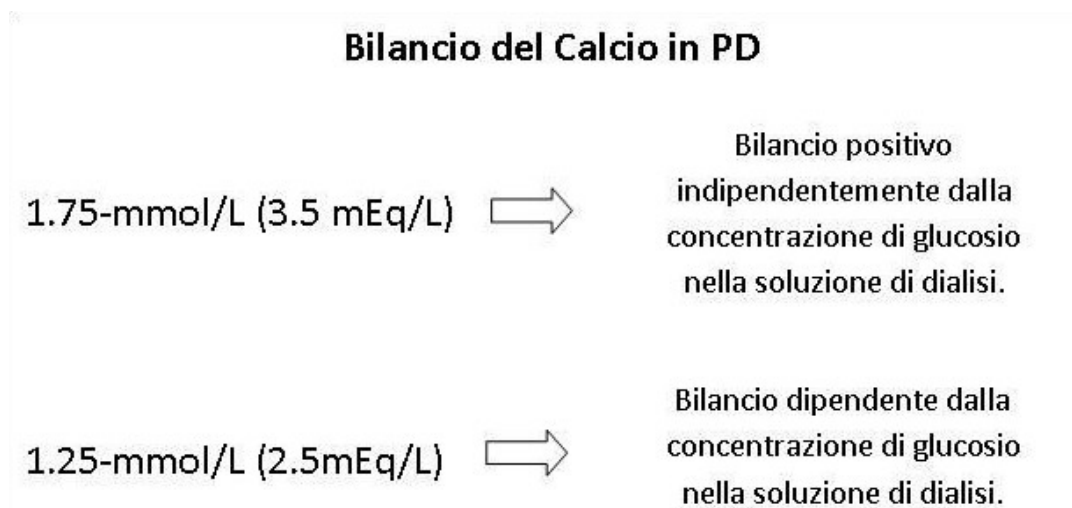
Tabella 1

HD	DP
Trattamento extracorporeo	Trattamento intracorporeo
Membrana: Filtro esterno-membrana semipermeabile	Membrana: Peritoneo
Ritmo: trisettimanale	Ritmo: Giornaliero
No diuresi residua	Diuresi
Concentrazione di Calcio nelle soluzioni di HD: 1.75 mmol/L, 1.5 mmol/L or 1.25mmol/L	Concentrazione di Calcio nelle soluzioni di DP : 1.75 mmol/L or 1.25 mmol/L

Principali differenze tra emodialisi e dialisi peritoneale

Il bilancio di Ca in DP avviene, al pari del P, tramite meccanismi di diffusione e convezione. Pertanto il flusso netto di calcio attraverso la membrana peritoneale dipenderà dai livelli di calcemia del paziente, dalla concentrazione di calcio nel dialisato e dall'ultrafiltrazione netta. Per quanto riguarda il meccanismo di diffusione, la quota di Ca plasmatica che diffonde attraverso la membrana è quella ionizzata; utilizzando soluzioni di DP con concentrazioni di calcio di 1.75 mmol/L si avrà un bilancio di Ca positivo indipendentemente dalla concentrazione di glucosio utilizzato; con concentrazioni di Ca nella soluzione peritoneale di 1.25 mmol/L, il bilancio di calcio dipenderà invece dalla concentrazione di glucosio (21) (Figura 4). Occorre, tuttavia, considerare anche la quota convettiva, a parità di concentrazioni di calcio nel liquido di dialisi, si avranno bilanci differenti in base all'ultrafiltrazione (1L di ultrafiltrato rimuove circa 1.25-1.5 mmol di Calcio) (22, 23). L'eventuale assunzione di chelanti al P contenenti calcio e il deficit di vitamina D possono inoltre contribuire a determinare un bilancio di Ca positivo in questi pazienti. Bilanci di Ca positivi determinano la conseguente soppressione dei livelli di PTH. Questo, in associazione ad altri fattori, potrebbe favorire l'insorgenza di Adynamic Bone Disease che, in effetti, in DP sembra avere una prevalenza maggiore rispetto all'HD (24). Sulla scorta di quanto detto finora si potrebbe concludere che concentrazioni più basse di Ca nelle soluzioni di DP potrebbero essere utili ad evitare un bilancio di Ca costantemente positivo e la conseguente soppressione del PTH. La scelta della concentrazione di Ca nel dialisato dunque dovrebbe essere personalizzata tenendo conto di un'ampia serie di variabili tra cui l'età del paziente, l'intake dietetico, la calcemia, i livelli di paratormone, l'eventuale assunzione di chelanti al P a base di calcio e il concomitante utilizzo di vitamina D. Rispetto alla concentrazione di calcio nel dialisato le linee guida KDIGO del 2009 raccomandano l'utilizzo di sacche a concentrazione di 1.25 mmol/L salvo eccezioni che andranno valutate in relazione al singolo paziente (2).

Figura 4



Bilancio del Calcio in DP in rapporto alla concentrazione di calcio e di glucosio nella soluzione.

Vitamina D

Per quanto riguarda il ruolo della vitamina D possiamo affermare che il 92% dei pazienti in DP presenta concentrazioni inferiori a 15 ng/ml e che il 50% di essi presenta valori addirittura inferiori a 5 ng/ml. Nel paziente in DP i livelli sierici di vitamina D appaiono mediamente inferiori rispetto a

quelli dei pazienti in HD. Questo in parte potrebbe essere dovuto ad una perdita attraverso il dialisato della proteina di trasporto. Occorre sottolineare che il deficit di vitamina D che si riscontra nei pazienti in DP risulta associato ad una maggiore mortalità (25, 26). In uno studio di Wang del 2008 sono state valutate le concentrazioni di 25 (OH) vitamina D in 230 pazienti prevalenti in DP che sono stati poi seguiti prospetticamente per tre anni. La concentrazione sierica media di 25 (OH) vitamina D era al di sotto dei target raccomandati dalle linee guida KDIGO nell'87% dei casi, e si associavano ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (27).

Osso-sistema cardiovascolare

Diverse sostanze prodotte dall'osso, alcune delle quali con azione chiaramente di tipo ormonale, hanno gettato nuova luce sull'asse osso-sistema cardiovascolare. Un alterato equilibrio di questi fattori umorali appare non solo correlato epidemiologicamente alla morbilità e mortalità cardiovascolare ma sembra avere un ruolo causale, soprattutto nel paziente con malattia renale cronica. L'FGF23, un ormone prodotto principalmente dagli osteociti per regolare il metabolismo del P e della vitamina D, aumenta esponenzialmente nel paziente con insufficienza renale cronica ed è associato allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Infatti, l'FGF23 che aumenta nell'insufficienza renale cronica principalmente ed apparentemente per riequilibrare i livelli circolanti di P e vitamina D, può attivare uno specifico recettore nei miocardiociti responsabile dell'induzione di ipertrofia miocardica. La sclerostina e il DKK1, anche essi secreti principalmente dagli osteociti, sono inibitori della via metabolica Wnt, che a livello osseo regola la attivazione degli osteoblasti. Questa stessa via metabolica, se alterata dall'uremia potrebbe essere coinvolta non solamente nella patologia ossea ma anche in quella vascolare dove, è ormai noto, cellule simil-osteoblastiche governano il processo di calcificazione patologica dei vasi tipica dell'uremia. L'Osteocalcina prodotta dagli osteoblasti e rilasciata dall'osso mineralizzato durante il processo di riassorbimento contribuisce al deficit insulinico ed all'insulino-resistenza. L'insieme di questi fattori umorali prodotti dall'osso evidenziano il dialogo ormonale esistente tra il rene e l'osso e tra l'osso ed il sistema vascolare. Il disturbo di questo dialogo che apparentemente caratterizza l'insufficienza renale cronica contribuisce a spiegare la gravità della patologia cardiovascolare oggi riconosciuta nei nefropatici. Inoltre, l'identificazione dei fattori che regolano la produzione e la secrezione di queste sostanze potrebbe aprire nuovi scenari terapeutici (28).

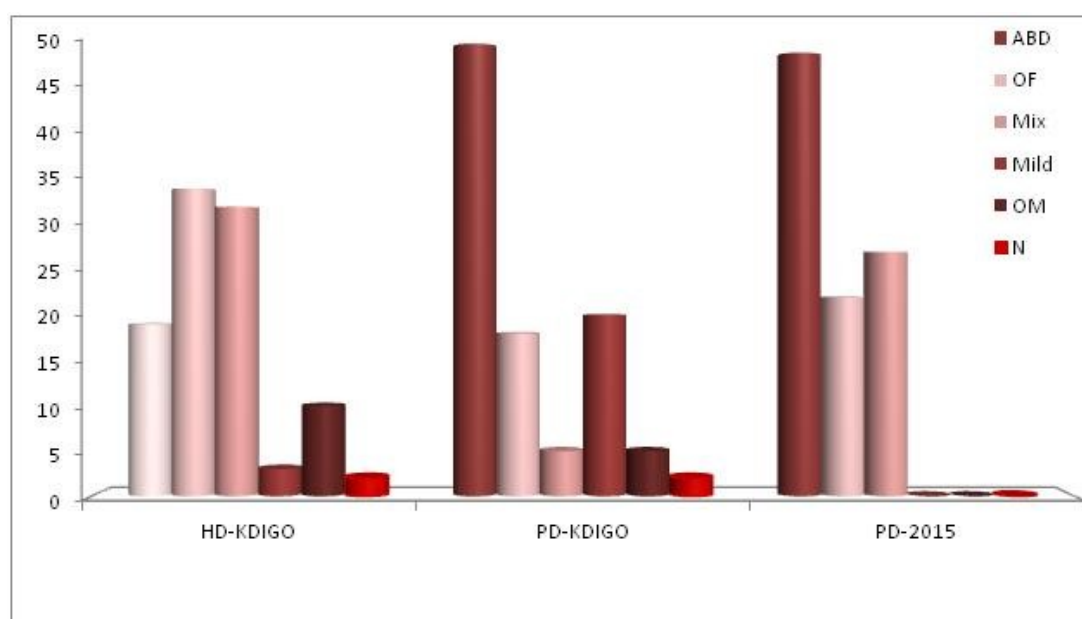
E' importante sottolineare che le funzioni ormonali dell'osso sono verosimilmente correlate con le lesioni istologiche che si sviluppano in corso di insufficienza renale cronica. Inoltre, lo studio dei tipi di osteodistrofia renale nella popolazione dialitica, rivela una maggiore prevalenza di osso adinamico in DP (50% contro un 20% dei pazienti in HD). Nei pazienti in HD, invece, prevalgono l'osteite fibrosa e la osteodistrofia uremica mista. E' interessante sottolineare che nel corso degli anni si è registrata una variazione nella prevalenza dei diversi quadri di osteodistrofia renale, verosimilmente in rapporto a diverse strategie terapeutiche. In effetti, negli anni successivi al 1995, è descritto un progressivo aumento di incidenza dell'osteite fibrosa e della malattia adinamica. Questo dato, insieme all'introduzione di nuovi farmaci ed all'aumentata attenzione al problema della CKD-MBD, sottolinea chiaramente come i cambiamenti di terapia possono influenzare il tipo di osteodistrofia renale. Inoltre, oggi sappiamo che le differenti osteopatie uremiche influenzano l'equilibrio metabolico e la gravità clinica della CKD-MBD. Infatti, le condizioni di turnover troppo elevato o troppo basso vengono associate con una maggiore morbilità (2).

Poiché la diagnosi istologica dei tipi di ODR e le relative misurazioni istomorfometriche sono costose in termini di tempo, complesse per la presenza di numerosi parametri di misurazione e pertanto non corrispondenti facilmente agli aspetti clinici (fratture) ed alle relative scelte

terapeutiche, è stato di recente proposto un nuovo sistema di classificazione della ODR che punta a sottolineare il ruolo principale di tre parametri: turnover, mineralizzazione e volume (cosiddetta classificazione TMV). La vecchia e la nuova classificazione purtroppo non sono direttamente confrontabili ed è prevedibile che la vecchia rimanga appannaggio dei centri di ricerca, mentre la seconda possa trovare una più ampia applicazione. In base alla nuova classificazione l'Osteomalacia si colloca nell'ambito delle patologie con Turnover basso, Mineralizzazione anormale e Volume normale o ridotto; la malattia adinamica dell'osso nell'ambito delle patologie con Turnover basso, mineralizzazione normale e Volume ridotto ma anche normale; la malattia ossea legata all'iperparatiroidismo lieve nell'ambito di patologie con Turnover medio-alto, Mineralizzazione normale e Volume osseo per lo più normale o ridotto; l'osteodistrofia uremica a prevalente iperparatiroidismo con osteite fibrosa nell'ambito delle patologie a Turnover elevato, Mineralizzazione anormale e Volume aumentato; ed infine il quadro misto nell'ambito del Turnover normale-alto, Mineralizzazione poco anormale ed il Volume per lo più normale (2).

In uno studio di Malluche, che per primo ha valutato la prevalenza di ODR tenendo conto della nuova classificazione, il 58% dei pazienti presentava un basso turnover, il 18% un turnover normale e il 24% un alto turnover, senza differenze significative dovute al sesso o alla patologia diabetica. Un difetto di mineralizzazione era evidente solamente in 21/630 pazienti, mentre il volume osseo era normale, basso o alto con uguale frequenza. Tale studio pertanto ha mostrato come la patologia ossea a basso turnover e normale mineralizzazione rappresenti la lesione ossea più frequente nei pazienti in trattamento emodialitico. Sfortunatamente il sottogruppo di pazienti in DP non è stato analizzato separatamente (29). Per i pazienti in DP i dati istologici ossei sono assai limitati e più in generale è limitata la valutazione della CKD-MBD. Il lavoro di de Oliveira è tra i pochi ad includere il pattern istomorfometrico dell'osso. Lo studio ha incluso 41 pazienti in trattamento dialitico peritoneale; la maggioranza di pazienti utilizzava soluzioni di DP ad alto contenuto di calcio (1.75 mmol/L). Dal punto di vista laboratoristico, i valori di fosforemia calcio ionizzato e PTHi rientravano nei target K/DOQI nel 46.3%, 65.9% e nel 70.7% dei casi rispettivamente. Dal punto di vista dell'istologia ossea la malattia adinamica era riscontrata in circa la metà dei pazienti studiati; il 27% presentava una osteodistrofia uremica mista e il 22% una osteite fibrosa (24). Pertanto volendo paragonare i dati istologici ottenuti da de Oliveira con quelli riportati dalle linee guida KDIGO del 2009 per i pazienti in DP, possiamo osservare una percentuale stabile di pazienti con osso adinamico, che rappresentano ancora la maggioranza dei casi osservati; una percentuale lievemente aumentata di pazienti con osteite fibrosa ed un incremento dal 5 al 30% dei pazienti con osteodistrofia uremica mista (Figura 5). Analizzando separatamente i soggetti diabetici e quelli non diabetici, la prevalenza di ABD era del 77.7% nella prima casistica e del 26% nella seconda, dove prevaleva l'osteite fibrosa. Questi risultati, seppure relativi a pochi pazienti, riportano in campo il ruolo del diabete nella comparsa di osso adinamico (24). Più in generale si può notare che i dati disponibili, seppure quantitativamente limitati, evidenziano che la principale lesione ossea dei pazienti sia in HD che in DP è rappresentata oggi dal basso turnover.

Figura 5



Prevalenza dei diversi quadri di osteodistrofia renale nella popolazione di pazienti in HD e in DP riportati dalle linee guida KDIGO e dallo studio di de Oliveira.

Oltre all'istologia, dal punto di vista clinico è importante considerare il rischio di fratture che, specificatamente per quella dell'anca, mostra un progressivo aumento nei pazienti in trattamento dialitico. I dati provenienti dal United States Renal Data System mostrano come dal 1992 al 2009 si sia assistito ad un progressivo aumento dei casi di frattura dell'anca nei pazienti in dialisi, soprattutto in quelli in HD. Il rischio fratturativo risulta aumentato anche dopo aggiustamento per i comuni fattori di rischio di fragilità ossea (30). Questi dati trovano conferma in un più recente lavoro del 2014 che valuta 64124 pazienti in dialisi. L'incidenza di frattura dell'anca risulta essere di 13.6/1000 pazienti anno in HD contro un 6.25/1000 pazienti anno in DP. Nonostante i dati recenti mostrano differenze meno evidenti rispetto al passato tra i quadri istologici dell'osso nei pazienti in HD rispetto ai pazienti in DP, in cui il diabete potrebbe avere un ruolo rilevante nella patologia ossea a basso turnover, vi è una differente prevalenza di eventi fratturativi. Questo potrebbe essere conseguenza di differenze nella qualità dell'osso (31). In effetti, in un lavoro di Pelletier del 2012 su 56 pazienti in HD, 23 pazienti in DP e 79 controlli sani, la tomografia computerizzata quantitativa ad alta risoluzione ha mostrato una densità minerale ossea inferiore nei pazienti in HD (32, 33).

I dati recenti mostrano differenze meno evidenti rispetto al passato tra i quadri istomorfometrici dell'osso nei pazienti in emodialisi rispetto ai pazienti in dialisi peritoneale, in cui il diabete potrebbe avere un ruolo rilevante nella patologia ossea a basso turnover. Tuttavia nei pazienti in dialisi peritoneale sembra esserci un minor numero di eventi fratturativi, probabilmente per la differente qualità dell'osso. In maniera simile all'emodialisi, anche nei pazienti in dialisi peritoneale la prevalenza delle calcificazioni cardiovascolari è significativa ed esse appaiono correlate ad un aumentato rischio di mortalità. Le scelte terapeutiche dovrebbero essere adattate alle condizioni metaboliche dei singoli individui, basandosi sui parametri biochimici (Ca, P, PTH, fosfatasi alcalina) e di turnover osseo.

BIBLIOGRAFIA

- Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S, Muci ML, Covic A, Mazzaferro S. Positioning novel biologicals in CKD-mineral and bone disorders. *J Nephrol.* 2017 May 24.
- Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) KDIGO 2017
- Kong X et al, Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. *BMC Nephrol.* 2012, Sep21:113-116.
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Nov;46(5):925-32.
- Soroka SD, Beard KM, Mendelssohn DC, Cournoyer SH, Da Roza GA, Geary DF. Mineral metabolism management in Canadian peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2011 May;75(5):410-5.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):519-30.
- Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Zoccali C, London GM, Locatelli F, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Floege J, Górriz JL, Rutkowski B, Memmos DE, Verbeelen D, Tielemans C, Teplan V, Bos WJ, Nagy J, Kramar R, Goldsmith DJ, Martin PY, Wüthrich RP, Pavlovic D, Benedik M. Current management of secondary hyperparathyroidism: a multicenter observational study (COSMOS). *J Nephrol.* 2008 May-Jun;21(3):290-8.
- Brancaccio D, Cozzolino M, Cannella G, Messa P, Bonomini M, Cancarini G, Caruso MR, Cascone C, Costanzo AM, di Luzio Papparatti U, Mazzaferro S; FARO Study Group. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality. *Blood Purif.* 2011;32(2):124-32.
- Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM, Krediet RT Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2513-20.
- Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;22(2):667-8.
- Ketteler M1, Gross ML, Ritz E Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2005 Apr;(94):S120-7.
- Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):794-9.
- Messa P, Gropuzzo M, Clevea M, Boscutti G, Mioni G, Cruciatti A, Mazzolini S, Malisan MR. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 6:43-8.
- Granja CA, Juergensen P, Finkelstein FO Phosphate balance in peritoneal dialysis patients: role of ultrafiltration. *Contrib Nephrol.* 2009;163:198-205.
- Virga G, La Milia V, Cancarini G, Sandrini M A comparison between continuous ambulatory and automated peritoneal. *J Nephrol.* 2013 Nov-Dec;26 Suppl 21:140-58.
- Badve SV, Zimmerman DL, Knoll GA, Burns KD, McCormick BB Peritoneal phosphate clearance is influenced by peritoneal dialysis modality, independent of peritoneal transport characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1711-7.
- Bernardo AP, Contesse SA, Bajo MA, Rodrigues A, Del Peso G, Ossorio M, Cabrita A, Selgas R. Peritoneal membrane phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Mar;6(3):591-7.
- Wang AY. Cardiovascular risk factors in peritoneal dialysis patients revisited. *Perit Dial Int.* 2007 Jun;27 Suppl 2:S223-7.
- Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int.* 2003 Dec;64(6):2238-43.
- Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):512-9.
- Montenegro J, Saracho R, Aguirre R, Martinez I. Calcium mass transfer in CAPD: the role of convective transport. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(11):1234-6.
- Malberti F, Corradi B, Imbasciati E. Effect of CAPD and hemodialysis on parathyroid function. *Adv Perit Dial.* 1996;12:239-44.
- Demirci MS, Ozkahya M, Asci G, Sevinc E, Yilmaz M, Demirci C, Toz H, Basci A, Ok E. The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2009 Feb;29 Suppl 2:S15-7.
- de Oliveira RA et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int.* 2015 May;87(5):1039-45.
- Sahin G, Kirli I, Sirmagul B, Colak E, Yalcin AU Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2009 Dec;41(4):989-96.
- Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, Sea MM, Woo J. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal

- dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1631-8.
27. Russo R, Ruospo M, Cozzolino M, De Nicola L, Icardi A, Paoletti E, Mazzaferro S Effects of vitamin D on parathyroid hormone and clinical outcomes in peritoneal dialysis: a narrative review. *J Nephrol.* 2014 Oct;27(5):483-94.
28. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Ureña-Torres P, Bover J, Goldsmith D for CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May;2(5):427-36.
29. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res.* 2011 Jun;26(6):1368-76.
30. Mathew AT, Hazzan A, Jhaveri KD, Block GA, Chidella S, Rosen L, Wagner J, Fishbane S. Increasing hip fractures in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 2014;40(5):451-7.
31. Chen YJ, Kung PT, Wang YH, Huang CC, Hsu SC, Tsai WC, Hsu HC. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1513-8.
32. Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, Bacchetta J, Sornay-Rendu E, Szulc P, Arkouche W, Guebre-Egziabher F, Fouque D, Chapurlat R. Bone microarchitecture is more severely affected in patients on hemodialysis than in those receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2012 Sep;82(5):581-8. doi: 10.1038/ki.2012.166. Epub 2012 Jun 20.
33. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. *Bone.* 2011 Jun 1;48(6):1260-7.

Insufficienza renale acuta in un paziente con mega diverticolo vescicale

Nefrologo in corsia

Rivoli Laura¹, Leonardi Giuseppe¹, Scafuro Chiara², Ucciero Giuseppe², Palumbo I. Michele², Galluccio Giuseppe², Simeoni Mariadelina¹, Capria Maria¹, Fuiano Giorgio¹

¹Cattedra e U.O. di Nefrologia e Dialisi, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Italia.

²U.O. di Urologia, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Italia.



Laura Rivoli

Corrispondenza a:

Dr.ssa Laura Rivoli

Cattedra e U.O. di Nefrologia e Dialisi, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Italia

Tel. 3280053303

e-mail: rivoli.laura@gmail.com

ABSTRACT

Descriviamo il caso di un uomo di 77 anni, che giunge presso la nostra U.O. per insufficienza renale acuta (IRA) su cronica (IRC), *discomfort* gastrico e vaghi sintomi urinari con diuresi apparentemente conservata e sospetto "versamento addominale". L'esame fisico confermava la presenza di versamento addominale, ma l'esame ultrasonografico addominale rivelava la presenza di un diverticolo gigante della vescica urinaria con idronefrosi bilaterale. Discutiamo quindi l'approccio diagnostico e terapeutico di queste rare complicazioni soffermandoci sugli aspetti tecnici e sui possibili rischi.

PAROLE CHIAVE: Diverticoli vescicali, nefropatia ostruttiva, IRA.

ABSTRACT

We describe the case of a previously 77-year-old man who accessed in our Nephrology Unit for acute kidney injury (AKI) on chronic kidney disease (CKD), gastric discomfort and vague urinary symptoms with apparently preserved diuresis and suspected "ascites". Physical examination confirmed the presence of abdominal effusion, even though ultrasound abdominal examination revealed the presence of a giant diverticular urinary bladder with bilateral hydronephrosis. We discuss the diagnostic and therapeutic approach of these rare complications by briefly reviewing the technical aspects and the possible consequences.

KEYWORDS: Bladder diverticulum, obstructive nephropathy, AKI.

RAZIONALE

I diverticoli vescicali sono erniazioni della tonaca mucosa e sottomucosa attraverso la parete vescicale. Possono essere solitari o multipli raggiungendo anche dimensioni considerevoli, causando molto raramente ritenzione urinaria. I pochi casi di mega diverticolo descritti in letteratura sono di tipo congenito ed associati ad una vescica neurogena o ad un ostacolo dell'out-flow vescicale. Nel soggetto adulto in età avanzata sono stati descritti rari esempi, generalmente originanti da un'ostruzione delle vie urinarie, come nel caso di ipertrofia prostatica benigna (IPB). Nella maggior parte dei casi i sintomi descritti erano vaghi (discomfort gastrico, tenesmo e senso di peso vescicale), ma non era stata riportata l'insorgenza di un'insufficienza renale acuta (IRA) conclamata (1, 2).

Presentiamo il caso di un paziente di 77 anni che giunge alla nostra osservazione con un quadro di IRA, disuria e pollachiuria e sospetto "versamento addominale". L'esame ecografico dell'addome, altresì, evidenziava la presenza di una cospicua estroflessione diverticolare della vescica, delle dimensioni di circa 25 cm di diametro, occupante l'addome. Dibattiamo l'approccio diagnostico e terapeutico di queste rare complicazioni discutendone gli aspetti tecnici ed i possibili rischi associati.

CASO CLINICO

Giunge alla nostra osservazione un paziente di 77 anni presentatosi presso la nostra Unità nel mese di aprile 2016 per rialzo dei valori di creatininemia da un valore basale di 1,5 a 5.0 mg/dl. Egli lamentava inoltre la comparsa negli ultimi mesi di malessere generale, dispepsia, senso di ripienezza addominale, e vaghi sintomi urinari quali disuria, nicturia ed ematuria intermittente.

In anamnesi il paziente risultava affetto da ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico da 10 anni, lieve intolleranza glucidica, ipertrofia prostatica benigna (IPB), psoriasi palmare e plantare. Non vi erano stati eventi clinici particolari o modifiche terapeutiche che potessero giustificare la sintomatologia ed il quadro ematochimico riportato. Portava, inoltre, in visione un'ecografia eseguita in altro presidio che, refertava unicamente una lieve ectasia calico-pielica e la presenza di abbondante "versamento ascitico".

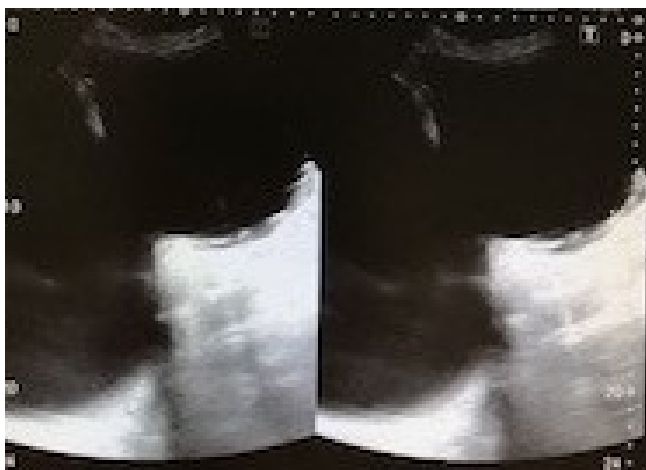
All'ingresso le condizioni cliniche apparivano scadute e la facies sofferente, ma lo stato nutrizionale era conservato. La pressione arteriosa era 125/70 mmHg e la frequenza cardiaca di 85 battiti per minuto. Il paziente si presentava apiretico. Obiettivamente si repertava addome globoso, teso con un'ottusità mobile, "segno del fiotto" positivo, come per abbondante versamento addominale, lievemente dolente alla palpazione superficiale o profonda su tutti i quadranti esplorati. Coesisteva, inoltre, una tumefazione a margini regolari e mal definibili in ipocondrio destro. L'obiettività toracica e cardiovascolare erano nei limiti e la diuresi era apparentemente conservata. Edemi declivi di lieve entità erano presenti bilateralmente in sede pretibiale.

Si procedeva in prima istanza all'esecuzione degli esami di laboratorio che evidenziavano un quadro di IRA con valori di creatininemia pari a 5,6 mg/dL (rispetto al valore basale di 1,5 mg/dL) e di eGFR calcolato pari a 9 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) azotemia 250 mg/dL, con tendenza all'iperpotassiemia K⁺ 5,9 mEq/L. All'esame chimico fisico delle urine erano presenti numerosi leucociti con rare emazie e la proteinuria delle 24 ore era di circa 4 g. L'emogas analisi evidenziava un quadro di acidosi metabolica. Il dosaggio ematico dell'antigene prostatico specifico (PSA), che il paziente non monitorizzava da tempo, riportava livelli elevati (29 mg/dl).

Abbiamo quindi eseguito, come di routine, esame ecografico dell'addome, praticato all'interno della nostra U.O. mediante ecografo GE Logiq V5.

All'esame ultrasonografico (US) in B-mode si evidenziava la presenza di abbondante versamento intra addominale di natura non completamente eco-priva occupante tutti i quadranti inferiori dell'addome e con una distribuzione atipica rispetto a quella riscontrabile in caso di ascite. Essa, infatti, appariva contigua alla parete vescicale ed in comunicazione con essa mediante un'estroffessione della parete posteriore. Il reperto ecografico, quindi, configurava il quadro di una voluminosa estroffessione diverticolare del diametro cranio-caudale superiore ai 25 cm, contenente abbondante materiale disomogeneamente iso-ipoecogeno come da coaguli ematici. Coesistevano, inoltre, altre più piccole estroffessioni diverticolari della vescica (Figura 1).

Figura 1



Voluminosa estroffessione diverticolare della vescica il cui tramite era rilevabile a livello della parete posteriore della vescica.

Reni entrambi in sede, apparivano di dimensioni lievemente aumentate di volume (diametro longitudinale massimo di circa 14 cm a destra e 14,5 cm a sinistra) (Figura 2). Il rene destro era caratterizzato da netto assottigliamento della corticale (Figura 3); il sinistro presentava, invece, corticale di spessore conservato, ma ecogenicità discretamente accentuata. Bilateralmente si rilevava la presenza di dilatazione delle cavità calico-pieloureterali come per idronefrosi di grado severo a destra, di grado moderato/severo a sinistra. A carico del rene sinistro si notava la presenza di qualche formazione di aspetto cistico delle dimensioni massime di circa 3.5 – 4 cm a contenuto anecogeno ed avascolari all'esame Color Doppler (CD).

Figura 2



Rene sinistro in sede caratterizzato da idronefrosi di secondo - terzo grado.

Figura 3



rene destro con più marcato assottigliamento corticale ed idronefrosi di terzo - quarto grado.

Infine, la prostata era marcatamente aumentata, di dimensioni, di 7 x 6.3 x 6.2 cm circa (vol. di 143cc. peso di circa 150gr.), globosa e improntante il pavimento vescicale con diffuse e grossolane alterazioni ghiandolari di tipo iperplastico- adenomatoso, con aspetto nodulare in regione centrale.

Appariva, quindi, evidente come il quadro di IRA di tipo ostruttivo era stato causato dalla combinazione tra l'ostruzione costituita dal diverticolo presente in vescica e l'ipertrofia prostatica benigna. Le notevoli dimensioni raggiunte dal diverticolo stesso lasciavano ipotizzare che questo si fosse sviluppato in un intervallo di tempo abbastanza prolungato.

Si provvedeva in urgenza, pertanto, al posizionamento di catetere vescicale a permanenza con cistoclisi ottenendo un drenaggio intermittente di circa 12 litri di urine assieme all'emissione di molti coaguli e materiale ematico.

Ulteriori misure terapeutiche comprendevano un'adeguata idratazione endovenosa al fine di compensare la successiva comparsa di poliuria post-ostruttiva mediante la somministrazione di soluzione fisiologica 2000 ml/die ed adeguata antibiotico terapia (Levofloxacin 250 mg/die ev).

Nei giorni successivi si assisteva ad una progressiva anemizzazione del paziente e alla persistenza di macroematuria per cui in quinta giornata si rendeva necessaria emotrasfusione con un'unità di emazie che riportava i valori di emoglobinemia a 9,3 g/dl. La trasfusione veniva associata a terapia marziale in virtù della sideropenia.

Si otteneva quindi un notevole miglioramento delle condizioni cliniche generali, della distensione e del dolore addominale ed si assisteva alla progressiva scomparsa della macroematuria.

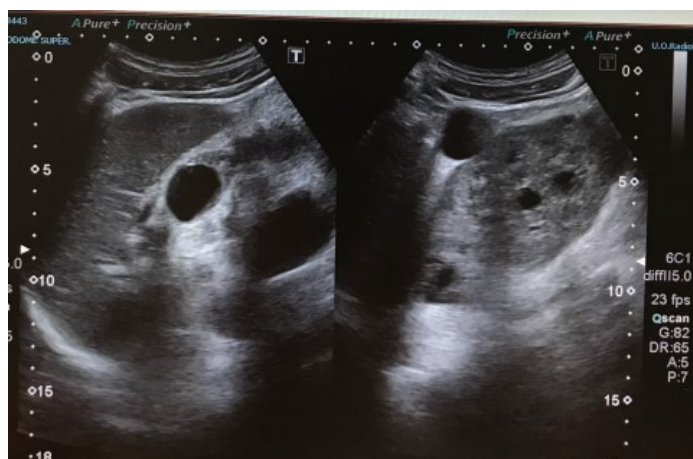
Il paziente è stato sottoposto ad un monitoraggio ecografico giornaliero. Già in seconda giornata si apprezzava una discreta riduzione della stasi urinaria ed anche la vescica risultava nettamente meno repleta e detesa delle plurime estroflessioni diverticolari già descritte (Figura 4, Figura 5).

Figura 4



Rene destro si apprezza notevole riduzione dell'urostasi con discreta dilatazione della cavità calicopieloureterali.

Figura 5



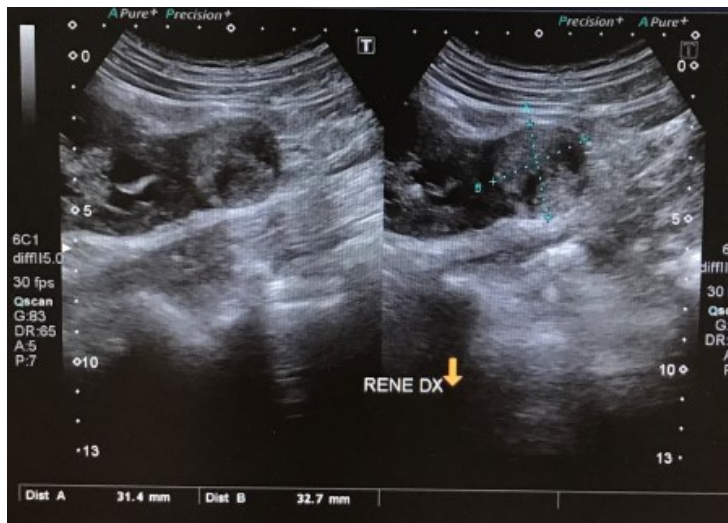
A carico di entrambi i reni si evidenziano formazioni di aspetto cistico delle dimensioni massime di circa 3.5 - 4 cm a destra e di 2.5 - 3 cm a sinistra.

In questa fase, il lume vescicale appariva ora completamente occupato da abbondante materiale disomogeneo, iso-ipoecogeno, come da coaguli ematici.

Si assisteva altresì ad un progressivo decremento dei valori di creatininemia che dopo 10 giorni di degenza si riducevano a 2,3 mg/dl rispetto al 5,6 mg/dl dell'ingresso.

Ai successivi controlli il quadro di idronefrosi bilaterale appariva notevolmente ridotto e lo svuotamento del contenuto vescicale permetteva di evidenziare una massa iso-iperecogena nel rene destro (Figura 6), peraltro mai descritta negli esami strumentali precedentemente effettuati e individuata in successivi esami di secondo livello come una lesione compatibile con carcinoma renale (Figura 7, Figura 8).

Figura 6



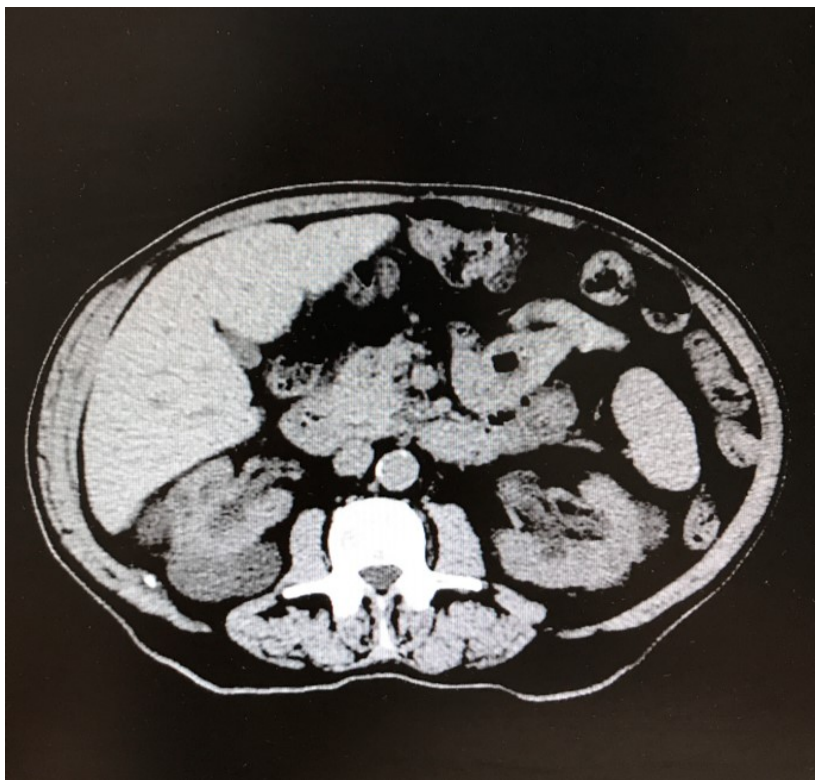
In corrispondenza del polo renale inferiore di destra concomita formazione solida, a prevalente sviluppo esofitico, di 3 - 3.5 cm circa.

Figura 7



L'Uro-RMN mostrava a carico di entrambi i reni alcune formazioni di tipo cistico. Al polo inferiore del rene di destro si evidenzia formazione solida a contorni regolari a sviluppo esofitico di circa 3,7 x3,1 cm con comportamento contrastografico compatibile con neoplasia.

Figura 8



L'Uro-RMN mostrava a carico di entrambi i reni alcune formazioni di tipo cistico. Al polo inferiore del rene di destro si evidenzia formazione solida a contorni regolari a sviluppo esofitico di circa 3,7 x3,1 cm con comportamento contrastografico compatibile con neoplasia.

In accordo con l'U.O. di Urologia del nostro istituto, il paziente è stato quindi sottoposto dapprima ad intervento di nefrectomia radicale destra con esito istologico di carcinoma renale papillare di tipo I confinato al rene e successivamente ad intervento di adenomectomia trans vescicale e diverticulectomia.

A distanza di un anno, i valori di funzione renale sono rimasti stabili: creatininemia 2.37 mg/dl con eGFR di 24 ml/min CKD-EPI e la diuresi è conservata. Il paziente è sottoposto periodicamente a monitoraggio ecografico per evidenziare precocemente l'eventuale comparsa di altri diverticoli.

DISCUSSIONE

I diverticoli vescicali consistono in espansioni della tonaca mucosa e sottomucosa attraverso aree di "minore resistenza" congenita o acquisita del muscolo detrusore vescicale. Essi risultano nella formazione di un sacco erniario connesso alla vescica attraverso un "collo" (1).

Quelli di grandi dimensioni sono più spesso di tipo congenito, solitamente in associazione con la presenza di valvole uretrali posteriori o vescica neurogena. Esordiscono nella maggior parte dei casi attorno al decimo anno di età. Eccezionalmente possono anche insorgere nel contesto di patologie connettivali come la sindrome di Ehlers-Danlos (3).

Quelli di tipo acquisito o "da pulsione", sono invece più spesso associati ad ostruzione dell'out-flow urinario e quindi più frequentemente derivati da cause ostruttive a valle della vescica (4).

L'etiologia più comunemente riscontrata nella popolazione adulta è l'IPB, a seguire la stenosi uretrale e le disfunzioni funzionali dell'uretra.

Considerando l'alta prevalenza della IPB nella popolazione anziana e la minore attenzione in

questa fascia di età per i sintomi urinari, nonché la maggiore fragilità tissutale, l'incidenza dei diverticoli vescicali potrebbe essere molto più alta di quella riportata in letteratura (2).

I pazienti anziani, infatti, tendono a trascurare la patologia ed a sottovalutarne i sintomi.

Inoltre, raramente i pazienti lamentano chiari disturbi della minzione e più spesso la loro presenza è del tutto silente. Spesso il riscontro è quindi incidentale nel corso di un esame ecografico dell'apparato urinario.

Uno dei più vasti studi condotti sull'argomento dal gruppo di Shakeri et al., ha riportato un tasso di prevalenza del 27,4% sulla cistoscopia e del 40% sulla cistografia (5).

Le complicanze più frequentemente riportate sono infezioni ricorrenti del tratto urinario (fino al 68%), tumori maligni intra diverticolari (2% -20%) di cui il più frequente il carcinoma a cellule di transizione (70%), reflusso vescicoureterale od ostruzione ureterale (5% -15%) ed infine molto rara ma riportata anche la rottura spontanea.

Non erano stati riportati finora in letteratura casi di diverticoli diagnosticati in seguito all'insorgenza di nefropatia ostruttiva bilaterale acuta accompagnata da IRA.

Pertanto i diverticoli vescicali, specie se di grandi dimensioni vanno trattati precocemente al fine di preservare la funzionalità della vescica e dell'uretra oltre che per ridurre la possibilità di degenerazione neoplastica.

Anche quando di più piccole dimensioni, è essenziale l'approfondimento diagnostico mediante esame endoscopico al fine di prevenire o diagnosticare precocemente la presenza di patologie oncologiche.

In particolare indagini radiologiche di secondo livello quali la risonanza magnetica (Uro-RMN) con mezzo di contrasto o la cistouretrografia possono essere necessari prima del trattamento chirurgico.

Il nostro caso è esemplare della possibile insorgenza dello sviluppo di un abnorme diverticolo vescicale in presenza di IPB con sintomi lievi e di come questo possa essere complicato da IRA ostruttiva, con un quadro clinico-ecografico tale da mascherare la coesistenza di una concomitante neoplasia renale.

L'approccio diagnostico iniziale con l'ecografia B-mode ha già permesso di escludere la presenza di un versamento ascitico ed ha altresì evidenziato la presenza di un'ostruzione bilaterale delle vie urinarie.

Essa ha permesso di determinare la presenza di una grossa erniazione della parete vescicale e di stimarne le dimensioni ed il contenuto, nonché di valutare in tempo reale lo svuotamento ed il miglioramento dell'idronefrosi dopo la diagnosi.

Pertanto l'esame ultrasonografico standard deve essere sempre preso in considerazione nel valutare l'entità del diverticolo e dei cambiamenti di pressione nel rene secondari all'ostruzione (6).

Successivamente, il trattamento invasivo è stato principalmente rivolto alla rimozione delle complicanze neoplastiche e poi alla risoluzione delle cause del suo sviluppo.

I piccoli diverticoli solitamente vengono trattati solo eliminando la causa ostruttiva a valle, alleviando gli ostacoli dell'out-flow urinario, tuttavia, nel caso di formazioni diverticolari di grandi dimensioni, la diverticulectomia open è la chirurgia scelta. Metodiche chirurgiche meno invasive come la laparoscopia e sono stati segnalati in letteratura, in ogni caso però la modalità open rimane il trattamento di scelta per casi di grandi dimensioni come il nostro.

Nella diagnosi differenziale della IRA dell'anziano la possibilità di un anormale diverticolo ostruente deve essere presa in considerazione.

Anche se la presenza dei diverticoli della vescica può essere non frequente in età avanzata, essa rappresenta una grave minaccia per la funzione renale e va sempre considerata nella diagnosi differenziale della IRA nell'anziano. Sarebbe altresì auspicabile una maggiore consapevolezza da parte sia del paziente che del medico del fatto che l'IPB può associarsi a diverticolosi ostruente della vescica.

CONCLUSIONI

I pazienti anziani sono ad alto rischio di sviluppare diverticoli vescicali. Questi possono raggiungere dimensioni anche notevoli rimanendo pressoché sintomatologicamente silenti, nonostante un coinvolgimento renale severo. Pertanto, spesso non vengono prontamente riconosciuti e correttamente diagnosticati a causa anche della complessità all'esame ecografico. Una maggiore attenzione dei pazienti e dei clinici è necessaria al fine di una diagnosi più precoce e precisa di queste complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Chia-Yu Chang, J., T.F. Hsu, and C.K. How, Acute urine retention with two giant urinary bladder diverticula. *J Emerg Med*, 2015. 48(2): p. e39-40.
2. Kumar, S., et al., Giant Urinary Bladder Diverticula presenting as Epigastric Mass and Dyspepsia. *Nephrourol Mon*, 2014. 6(4): p. e18918.
3. Burrows, N.P., et al., Giant bladder diverticulum in Ehlers-Danlos syndrome type I causing outflow obstruction. *Clin Exp Dermatol*, 1998. 23(3): p. 109-12.
4. Quirinia, A. and A.L. Hoffmann, Bladder diverticula in patients with prostatism. *Int Urol Nephrol*, 1993. 25(3): p. 243-7.
5. Shakeri, S., et al., The incidence of diverticula of urinary bladder in patients with benign prostatic hypertrophy and the comparison between cystoscopy and cystography in detecting bladder diverticula. *Iran Red Crescent Med J*, 2007. 9(1): p. 36-41.
6. Martino, P., et al., Practical recommendations for performing ultrasound scanning in the urological and andrological fields. *Arch Ital Urol Androl*, 2014. 86(1): p. 56-78.

Insufficienza renale acuta e rabdomiolisi dopo overdose di cocaina: caso clinico e review della letteratura

Nefrologo in corsia

Anna Mudoni, Francesco Caccetta, Maurizio Caroppo, Fernando Musio, Antonella Accogli, Maria Dolores Zacheo, Maria Domenica Burzo, Vitale Nuzzo

U.O Nefrologia e Dialisi - Ospedale "Card. G. Panico" – Tricase (Lecce)



Anna Mudoni

Corrispondenza a:

Anna Mudoni
UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Cardinale G. Panico"
via PIO X, 73039 Tricase (Lecce);
Tel: +39 0833 7731111; Cell: +39 333 6868124;
E-mail: mudonia@libero.it

ABSTRACT

La cocaina, un alcaloide naturale derivato dalla pianta della coca, è una delle droghe illecite più comunemente utilizzate.

L'abuso di cocaina provoca effetti collaterali sistemici come ictus, infarto miocardico, dissezione arteriosa, trombosi vascolare e rabdomiolisi.

L'uso della cocaina, inoltre, è associato a complicanze renali quali insufficienza renale acuta, vasculite, nefrite interstiziale acuta, insufficienza renale cronica, ipertensione maligna con microangiopatia trombotica.

L'insufficienza renale acuta può o no essere associata alla rabdomiolisi.

La rabdomiolisi causata dall'abuso di cocaina è multifattoriale, i meccanismi fisiopatologici interessano l'ischemia tissutale secondaria alla vasocostrizione e i danni cellulari diretti causati dal farmaco.

Riportiamo il caso di un uomo di 50 anni, con storia di epatite cronica C e abuso di droga, giunto alla nostra osservazione per grave insufficienza renale acuta e rabdomiolisi dopo overdose di cocaina tanto da rendere necessario il trattamento dialitico.

In conclusione la cocaina influenza negativamente la funzione renale; cocaina e rabdomiolisi sono doppio pericolo per l'insufficienza renale acuta.

Il management del paziente con tossicità acuta da cocaina richiede un approccio multidisciplinare con stretta sorveglianza cardiaca, neurologica e della funzione renale.

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta, rabdomiolisi, cocaina.

ABSTRACT

Cocaine, a natural alkaloid derived from the coca plant, is one of the most commonly used illicit drugs.

Cocaine abuse causes systemic adverse effects like stroke, myocardic infarction, arterial dissection, vascular thrombosis and rhabdomyolysis.

Cocaine use is, also, associated with renal complications such as acute kidney injury, vasculitis, acute interstitial nephritis, chronic kidney disease, malignant hypertension with thrombotic microangiopathy.

Acute kidney injury may or may be not associated to rhabdomyolysis.

Rhabdomyolysis caused by cocaine abuse is multifactorial, involving tissue ischemia secondary to vasoconstriction and cellular damage caused by the drug.

We report a 50-year-old man with history of chronic hepatitis C and substance abuse admitted to our unit with severe rhabdomyolysis and acute kidney failure after nasal insufflation of cocaine overdose. Renal function recovered after several treatments of dialysis.

We conclude that cocaine adversely impacts kidney function; in addition cocaine and rhabdomyolysis are the double danger for acute kidney injury. Medical management of cocaine toxicity requires a multisystem approach, with close monitoring cardiac, neurological and renal function.

KEYWORDS: Acute kidney injury, rhabdomyolysis, cocaine.

Introduzione

La cocaina, un alcaloide del tropano presente nelle foglie della pianta di coca di eritroxilone, nota come il più potente stimolatore di origine naturale, esalta e prolunga gli effetti della stimolazione simpatica inibendo il reuptake delle catecolamine nelle terminazioni nervose (1, 2).

L'azione tossica della cocaina interessa tutti gli organi e gli apparati dell'organismo anche se i fenomeni più significativi sono descritti a carico del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare. Il consumo di questa droga aumenta l'energia e la vigilanza ed è in grado di produrre euforia, soppressione dell'appetito e diminuzione del sonno. Gli effetti avversi includono ansia, irritabilità, paranoia, deliri e allucinazioni associati ad effetti fisiologici quali sudorazione, nausea e tachicardia (3).

Numerosi meccanismi fisiopatologici (vasocostrizione coronarica, accelerata aterosclerosi, trombosi), sono stati chiamati in causa per spiegare come la cocaina contribuisca a determinare infarto acuto del miocardio, insufficienza e/o la morte cardiaca improvvisa, oltre all'effetto diretto della cocaina sulle cellule miocardiche attribuibile alle proprietà di anestetico locale in grado di indurre aritmie con un meccanismo di antagonismo dei canali del sodio e del potassio e con aumento del calcio intracellulare (Figura 1).

In letteratura, inoltre, sono descritti quadri clinici vari e complessi derivanti dalla tossicità della cocaina, spesso associati a gravi complicanze (convulsioni, emorragia, dissezione aortica, ischemia mesenterica, rhabdomiolisi, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale acuta, vasculiti e insufficienza multiorgano) (4).

L'uso cronico di cocaina può determinare "sensibilizzazione" per aumentata risposta al farmaco (nei casi di uso intermittente) o "tolleranza" per diminuita risposta al farmaco (nei casi di esposizione frequente, a lungo termine e con alte dosi) ed è associato a deterioramento cognitivo, aumentata incidenza di infezione e comportamenti sessuali a rischio.

Descriviamo la storia di un uomo che, dopo overdose di cocaina per via inalatoria, ha sviluppato insufficienza renale acuta e rhabdomiolisi tanto da rendere necessario il trattamento dialitico ed esaminiamo gli effetti nefrotossici acuti e cronici della cocaina pura e della cocaina adulterata con levamisolo.

Caso clinico

Uomo di 50 anni, con anamnesi positiva per assunzione di cocaina, HCV positivo, giungeva in Pronto Soccorso per febbre, mialgie, dolori addominali da tre giorni ed oliguria. Tale sintomatologia era stata preceduta da macroematuria. Il paziente ha negato l'assunzione di sostanze illecite.

La Pressione Arteriosa era 160/100 mmHg con tachicardia (120 b/min) e, obiettivamente, alla palpazione addominale dolenzia in tutti i quadranti.

Gli esami di laboratorio mettevano in evidenza: grave insufficienza renale (azotemia 237 mg/dl, creatinina 8.77 mg/dl), iposodiemia (122 mmo/L) acidosi metabolica (pH 7.34, HCO₃⁻ 13.5 mmol/L, BE_{ecf} -12.3 mmo/L), elevati valori di transaminasi (GOT 2635 U/L, GPT 671U/L), mioglobina (M) (17513 ng/ml) e creatinfosfochinasi (CPK) (91204 IU/L). All'esame urine: densità 1019, pH 6.5, glucosio 100 mg/dl, proteine 300 mg/dl, emoglobina 1, al sedimento urinario un tappeto di eritrociti e rari leucociti. Il paziente ha, successivamente, ammesso di aver assunto un'overdose di cocaina dopo il riscontro della positività nelle urine di benzoilecgonina. L'urinocoltura era risultata positiva per *Enterococcus faecalis*.

All'Elettrocardiogramma era presente un QT ai limiti alti.

La radiografia del torace evidenziava bande di addensamento parenchimale basali bilateralmente. L'ecografia renale mostrava reni globosi, aumentati di volume come da danno acuto. Non

idronefrosi, né calcoli. Rene destro pelvico, mal ruotato.

Persistendo anuria, dopo adeguata terapia idratante con bicarbonato di sodio, il paziente è stato precocemente sottoposto ad emodialisi (HD) intensiva con ritmo quotidiano (3 HD), poi, a giorni alterni (totale 9 HD) fino a progressiva ripresa della diuresi.

Transaminasi, Mioglobina e CPK sono tornati nella norma al decimo giorno, dopo 20 giorni si è assistito ad un graduale miglioramento della funzionalità renale.

Dopo ventinove giorni dall'evento tossico il paziente veniva dimesso con valori di creatinina pari a 4.9 mg/dl con normalizzazione degli indici di funzionalità renale entro 38 giorni.

La Tabella 1 sintetizza i dati di laboratorio, la diuresi e la frequenza dei trattamenti dialitici.

Tabella 1

Dati di laboratorio - Diuresi - Trattamenti dialitici													
Giorni	1°	2°	3°	5°	7°	9°	11°	13°	15°	20°	28°	34°	38°
Azotemia (mg/dl)	237	223	177	175	165	188	188	202	195	201	153	79	35
Creatinina (mg/dl)	8.77	10.30	10.08	11.01	12.33	13.10	14.02	13.1	10.39	9.82	5.94	2.75	1.2
Calcemia (mg/dl)	6.6	6.7	7.5	7.9	8.2	8.0	8.5	10.1	12	9.4	-	9.0	8.9
Sodiemia mmol/L	122	126	127	129	132	135	137	140	139	140	141	139	140
Potassiemia mmol/L	4.7	4.6	4.4	3.9	4.1	4.0	4.5	4.4	4.1	3.9	4.0	4.3	4.2
Fosforemia (mg/dl)	7.6	8.9	5.3	5.2	6.0	5.4	5.3	5.6	5.2	4.8	-	4.5	4.7
Uricemia (mg/dl)	23.8	16.8	16.8	10.1	11.4	7.8	9.7	-	9.8	11.1	6.2	7.4	7.5
Globuli bianchi 10 ⁹ /L	17.30	10.80	10.00	-	9.87	9.82	7.99	-	-	-	8.67	-	6.59
GOT (U/L)	2635	1040	578	96	65	47	42	-	-	26	-	-	12
GPT (U/L)	671	532	445	250	183	98	40	-	-	29	-	-	20
CPK (IU/L)	-	91204	91204	2372	764	400	395	-	-	197	-	-	-
Mioglobina (ng/ml)	17513	3089	3089	1500	152	100	65	-	-	60	-	-	-
PCR (mg/dl)	20.35	-	15	-	-	-	5.33	-	1.25	0.50	-	-	0.70
Diuresi ml/24 h	100	100	50	0	0	0	300	500	600	700	1100	2000	2600
Emodialisi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

Discussione

La cocaina pura, isolata per la prima volta nel 1859 dal chimico tedesco Albert Niemann, è stata impiegata, intorno al 1880, dapprima come anestetico locale nella chirurgia oftalmica e, successivamente, nella chirurgia del naso e della gola grazie alle sue proprietà di anestetico e vasocostrittore con scarso rischio di sanguinamento (5).

La cocaina è abusata da più di 18 milioni di persone nel mondo, circa lo 0.4 % della popolazione tra i 15 e i 64 anni, con tassi più elevati negli USA ed un utilizzo spesso associato all'uso di altre sostanze legali ed illegali (6, 7).

L'assorbimento della cocaina varia in relazione alla via di assunzione; è immediato per la via endovenosa, molto rapido (pochi secondi) quando viene fumata, più ritardato (alcuni minuti) dopo inalazione e più lento dopo ingestione (Tabella 2). La cocaina si distribuisce rapidamente nella maggior parte degli organi (cuore, reni, fegato e ghiandole surrenali ecc) e si diffonde facilmente attraverso la barriera ematoencefalica.

Tabella 2

<i>COCAINA: modalità di assunzione e farmacocinetica</i>	
Via nasale	Via endovenosa
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: 15-60 minuti ➤ Emivita plasmatica: 75 minuti ➤ Disponibilità: 60% ➤ Assorbimento: > 98 % dopo 4 ore ➤ Effetto euforizzante: 15-20 minuti 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: immediato ➤ Emivita plasmatica: 40 minuti ➤ Disponibilità: 100% ➤ Assorbimento: 100 % immediato ➤ Effetto euforizzante: 4-8 minuti
Via orale	Fumata (crack smoking)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: 50-90 minuti ➤ Emivita plasmatica: 48 minuti ➤ Disponibilità: 60% ➤ Assorbimento: > 90% dopo 2 ore ➤ Effetto euforizzante: 45-90 minuti 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Picco plasmatico: 1-2 minuti ➤ Emivita plasmatica: 30 minuti ➤ Disponibilità: 33 % ➤ Assorbimento: 100% immediato ➤ Effetto euforizzante: 6-11 minuti

I livelli di concentrazione di cocaina, dopo assunzione acuta, diminuiscono rapidamente nel plasma mentre la riduzione avviene più lentamente nel cervello; infatti, il rapporto delle concentrazioni di cocaina nel cervello e nel sangue (brain/blood = B/B), nei casi di overdose, può raggiungere il valore di 20 dopo circa 1-2 ore dalla somministrazione.

La cocaina, dopo assunzione orale, endovenosa, inalatoria o intranasale, viene rapidamente metabolizzata dalle colinesterasi plasmatiche ed epatiche ed in gran parte (85-90%) eliminata attraverso le urine (1-5% di farmaco immodificato ed il resto trasformata in metaboliti attivi ed inattivi) (8).

I metaboliti più importanti sono: 1) la benzoilecgonina, metabolita inattivo, conseguente ad idrolisi spontanea (> 50%); 2) la ecgonina metilestere (32-45%), metabolita attivo, con effetto vasodilatatore, sedativo e anticonvulsivante; 3) la norcocaina, conseguente a metilazione dell'azoto della cocaina, costituisce una piccola frazione del metabolismo (2.6%-5%), è epatotossica ed ha azioni farmacologiche simili a quella della cocaina (9, 10).

La determinazione urinaria della benzoilecgonina è prova certa di assunzione di cocaina ed è presente fino a cinque giorni dopo l'assunzione, ma può essere rilevata fino a 14 giorni in base a dose, uso prolungato e metabolismo individuale (11).

La cocaina e i suoi metaboliti appaiono nel sangue, urine, capelli, sudore, saliva e nel latte materno.

La cocaina illegale viene consumata in due forme chimiche: base e sale cloridrato. Entrambe le forme hanno analoghe azioni farmacologiche sul cervello e sugli organi bersaglio, ma differenti proprietà fisiche che permettono vie di somministrazione diverse. Infatti, la cocaina base ("crack", "freebase") può essere fumata, è difficile da sciogliere in acqua, ma altamente solubile nell'etere etilico. Crack e freebase hanno effetti quasi istantanei, molto forti e causano entrambi alta dipendenza psichica e fisica. La cocaina cloridrato (forma farmaceutica usata come anestetico locale e abusata dai tossicomani per via nasale e/o endovena) non può essere fumata, è altamente solubile in acqua, iniettabile e viene assorbita facilmente attraverso le mucose.

Inoltre, l'uso di alcool e cocaina produce cocaetilene, un metabolita farmacologicamente attivo

con una più lunga emivita ed effetti vasocostrittori, cardiotossici, aritmogeni e neurotossici più gravi e duraturi. La concentrazione sierica di cocaetilene varia a seconda della via di somministrazione della cocaina.

I consumatori di cocaina si presentano spesso d'urgenza in Pronto soccorso lamentando mialgie associate a febbre, convulsioni, delirio, ipotensione e dolore toracico (12). L'insorgenza della sintomatologia dipende dalla via di somministrazione; pochi secondi per la via inalatoria ed endovenosa invece da venti a trenta fino a novanta minuti per la via intranasale e gastrointestinale.

Le manifestazioni cliniche e la fisiopatologia della malattia renale legate all'uso di cocaina sono riassunte nella Tabella 3.

Tabella 3

Clinica e Fisiopatologia della Malattia Renale indotta da Cocaina
1) INSUFFICIENZA RENALE ACUTA
➤ Rabdomiolisi (degenerazione acuta delle miofibrille, ischemia muscolare, necrosi dovuta ad epilessia o febbre)
➤ Vasculiti (~ il 69% di C è adulterato con levamisolo che induce agranulocitosi e vasculite sistemica con alto titolo p-ANCA, basso titolo anti MPO e anti-proteinasi 3. Casi rari di malattia da Ac antimembrana basale e sindrome di Goodpasture)
➤ Microangiopatia trombotica con ipertensione maligna (danno endoteliale ed attivazione piastrinica)
➤ Infarto (vasocostrizione e trombosi in seguito a stimolazione di aggregazione piastrinica e sintesi di trombossano)
2) MALATTIA RENALE CRONICA
➤ Effetti cronici da fibrosi periglomerulare, ialinosi glomerulare, ischemia glomerulare, accelerazione dell'arteriosclerosi e nefropatia ischemico-ipertensiva
3) IPERTENSIONE ARTERIOSA
➤ Attivazione del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina aldosterone

Gli effetti nefrotossici della cocaina sono vari, la fisiopatologia del danno renale è multifattoriale e coinvolge cambiamenti nell'emodinamica renale, alterazioni della sintesi della matrice glomerulare, degradazione e stress ossidativo e induzione della aterogenesi renale. Per quanto riguarda l'alterazione dell'emodinamica renale, è noto che la cocaina causa una costrizione muscolare liscia vascolare e inibisce la reuptake di serotonina, norepinefrina e dopamina sino a promuovere l'ipertensione e la tachicardia (13–15). Ciò può essere dovuto in parte, presumibilmente, all'aumento della produzione di endotelina-1, che agisce su recettori localizzati su cellule muscolari lisce vascolari con la riduzione del flusso sanguigno renale e del filtrato glomerulare (16).

Inoltre l'abuso di cocaina è spesso associato ad insufficienza renale acuta (17) e sembra avere un ruolo nella progressione dell'insufficienza renale cronica (18).

Tuttavia, un recente report epidemiologico negli Stati Uniti ha concluso che non esiste alcuna correlazione tra uso di droghe illecite, compresa la cocaina, e l'insufficienza renale cronica (19).

I quadri clinici associati ad insufficienza renale acuta sono: rabdomiolisi, vasculiti, infarto renale,

nefrite interstiziale acuta, microangiopatia trombotica e ipertensione maligna (20–22). È stata, anche, riportata un'iponatremia severa ed acuta associata all'esposizione della cocaina, probabilmente dovuta alla stimolazione di ormone antidiuretico con successivo sviluppo di una sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (23).

La causa scatenante dell'insufficienza renale acuta da abuso di cocaina è la rhabdmiolisi associata ad alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base. In genere, le mialgie sono un importante sintomo di presentazione dopo alcune ore dall'assunzione di cocaina.

La lesione muscolare indotta da cocaina, dopo uso singolo o ripetuto (orale, intranasale, endovenoso o crack cocaina), compare dopo qualche ora dalla somministrazione e varia dall'aumento asintomatico di CPK a rhabdmiolisi massiva con insufficienza renale acuta. In generale, la gravità della rhabdmiolisi è parallela alla gravità dell'intossicazione della cocaina; i pazienti con livelli di CPK molto elevati tendono ad avere le complicanze più gravi. Tuttavia, è importante ricordare che circa il 50% dei casi di rhabdmiolisi, dimostrata sierologicamente, non presentano mialgie o debolezza muscolare, pertanto il sospetto clinico di rhabdmiolisi deve essere considerato nei pazienti a rischio (24–26). A questo proposito, l'uso della risonanza magnetica nucleare è di grande aiuto per l'individuazione della distruzione della fibra muscolare che si manifesta come perdita di architettura normale e aree di necrosi (27). Va sempre tenuta in considerazione la storia clinica per la diagnosi differenziale con altre cause di mielonecrosi (anemia falciforme, lesioni di schiacciamento, mielonecrosi diabetica, sindrome compartimentale e ischemia grave).

I meccanismi della rhabdmiolisi indotta da cocaina includono lesioni non traumatiche dovute a diretta tossicità della cocaina con degenerazione acuta delle miofibrille scheletriche sino ad ischemia e necrosi muscolare e lesioni traumatiche dovute ad epilessia o iperpiressia. La mioglobina rilasciata ha la potenzialità di provocare insufficienza renale acuta mediante vasocostrizione renale, citotossicità diretta, necrosi tubulare acuta, generazione di radicali liberi, formazione di cast intraluminari e inibizione dell'effetto vasodilatatorio dell'ossido nitrico. Molti meccanismi che determinano le lesioni renali correlati alla rhabdmiolisi sono condivisi dall'azione diretta della cocaina (28).

Quindi cocaina e rhabdmiolisi amplificano il rischio per l'insufficienza renale acuta.

Spesso la cocaina viene messa in commercio in forma adulterata (29). Adulteranti comuni comprendono prodotti inerti (destrosio, amido, mannitolo o lattosio) e prodotti chimici attivi che possono mimare tanto l'effetto anestetico locale della cocaina (benzocaina, lidocaina) quanto quello psicoattivo (efedrina, anfetamine). Un'importante e interessante associazione tra l'uso di cocaina e lo sviluppo di una sindrome sistemica con manifestazioni renali ed extrarenali è emersa negli ultimi anni dopo la scoperta che la cocaina pura veniva tagliata dai rivenditori con levamisolo (30, 31). Il levamisolo, noto come agente antielmintico in veterinaria ed usato in passato nell'uomo per trattare una varietà di condizioni (disturbi autoimmuni, neoplasie, artrite reumatoide), è un farmaco con attività immunomodulatoria, ritirato dal mercato degli Stati Uniti per uso umano nel 1999 a causa degli effetti collaterali gravi (trombocitopenia, agranulocitosi tanto da sviluppare rapidamente infezioni anche fatali).

Il levamisolo potenzia il livello di dopamina nel sistema nervoso centrale attraverso l'inibizione delle monoamino ossidasi e catecol-O-metiltransferasi. Inoltre è possibile che cocaina e levamisolo abbiano un'azione sinergica sui recettori nicotinici dell'acetilcolina e questo può rendere l'associazione farmacologica particolarmente "appetibile", oltre che più pericolosa (32-34). Questo adulterante, rilevato per la prima volta nel 2003 dalla United States Drug Enforcement Agency nei pazienti che utilizzano cocaina, è associato ad una sindrome vasculitica caratterizzata da positività p-ANCA, neutropenia/agranulocitosi, lesioni purpuriche retiformi che coinvolgono il viso ed, in particolare, gli zigomi e i lobi delle orecchie e, con frequenza variabile, glomerulonefrite pauci-immunitaria ed emorragia polmonare (30). I pazienti con vasculite associate all'uso di cocaina

adulterata con levamisolo dimostrano titoli insolitamente elevati di p-ANCA con anticorpi antimieloperossidasi (anti MPO) relativamente bassi o addirittura assenti e presenza, in alcuni casi, di anticorpi anti-PR3, antifosfolipidi, antinucleo, lupus anticoagulant e anticardiolipina (35–37).

La vasculite indotta da levamisolo è una diagnosi di esclusione; deve essere considerata in qualsiasi paziente con storia di uso di cocaina che presenti sintomi non specifici (febbre, perdita di peso, affaticamento, sudorazione notturna e mialgia) associati a 1) porpora retiforme che coinvolge l'orecchio e il naso; 2) artralgie, 3) neutropenia e soprattutto 4) positività ANCA ad alto titolo (38).

La vasculite indotta da cocaina adulterata imita le sindromi idiopatiche della vasculite, ma tutti i meccanismi fisiopatogenetici non sono ancora noti.

Diaz e coll. nel 2013 (39) riportano un caso di sindrome nefrosica indotta da cocaina adulterata con levamisolo, provata dalla tossicologia del campione di cocaina con tipiche lesioni cutanee e spettro sierologico, seppure in assenza dei dati della biopsia renale. Gli autori concludono che è importante eseguire una diagnosi differenziale con altre vasculiti infettive o idiopatiche considerando che la sospensione della cocaina adulterata può migliorare il quadro clinico senza terapia immunosoppressiva.

Sono riportati in letteratura, inoltre, casi rari di infarto renale da overdose di cocaina (40, 41), riguardante soprattutto il rene destro. Infatti, il rene sinistro rappresenta un sito estremamente insolito di infarto renale correlato alla cocaina (42). La fisiopatologia dell'ischemia renale nel soggetto con abuso di cocaina è multifattoriale; le ipotesi più considerate sono verosimilmente la vasocostrizione e la trombosi mediata dall'azione della cocaina sull'aggregazione piastrinica e sulla sintesi del trombossano ed il danno endoteliale dovuto all'inibizione del reuptake di catecolamine. Infatti, i modelli animali hanno dimostrato che la cocaina aumenta l'accumulo di matrice, abbassa il glutatione intracellulare e accelera l'aterogenesi.

In letteratura sono descritti pochi casi di nefrite interstiziale acuta correlati all'uso di cocaina (43). La nefrite interstiziale acuta è un'entità eterogenea che causa un declino della funzionalità renale e deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di insufficienza renale acuta in caso di abuso di sostanze, considerando che la sintomatologia classica (febbre, eruzione cutanea o eosinofilia) è presente in meno del 30 % dei casi. Il meccanismo patogenetico rimane poco chiaro e resta da dimostrare se il danno renale è correlato alla cocaina, alle impurità o ai suoi adulteranti. La diagnosi definitiva di nefrite interstiziale acuta richiede la biopsia renale con riscontro di edema intersiziale, infiltrati interstiziali di linfociti ed eosinofili, fibrosi e ialinosi delle arteriole (44).

L'ipertensione arteriosa ed, in particolare, le crisi ipertensive sono di frequente riscontro nei soggetti che assumono cocaina. Il meccanismo d'azione alla base dell'aumento della pressione arteriosa è da ricondurre alla vasocostrizione periferica. Nei soggetti con uso cronico di cocaina l'ipertensione maligna è una delle possibili cause di insufficienza renale acuta associata ad edema polmonare, papilledema e a microangiopatia trombotica. Infatti, alcuni autori riportano nei casi sottoposti a biopsia renale il riscontro di necrosi fibrinoide, sclerosi glomerulare, lesioni trombotiche microangiopatiche nelle piccole arterie, severa fibrosi interstiziale e presenza di atrofia tubulare (45–47). La lesione endoteliale mediata dalla cocaina e l'attivazione piastrinica possono svolgere importanti funzioni patogenetiche nei casi che sviluppano insufficienza renale acuta e ipertensione maligna.

Conclusioni

È ben noto che l'uso di cocaina provoca effetti avversi su sistemi ed organi con ampia variabilità nella risposta acuta e scarsa correlazione tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti tossici; infatti, una singola assunzione può determinare un attacco di cuore, un ictus o la morte improvvisa.

Il rene è, dunque, solo uno dei bersagli della tossicità acuta e cronica dell'abuso di questa droga e

l'uso cronico, essendo associato a maggiore incidenza di infezioni (epatite, HIV), rappresenta un'insidia aggiuntiva per il rene.

In conclusione, le lesioni renali associate alla cocaina richiedono la conoscenza di tutti i possibili meccanismi fisiopatologici per poter definire una diagnosi appropriata ed un adeguato trattamento. Lo standard di terapia per l'insufficienza renale indotta da rhabdomiolisi consiste nella reidratazione precoce e aggressiva con correzione dello squilibrio elettrolitico e metabolico; tale terapia può essere sufficientemente efficace solo nei pazienti con una forma lieve della malattia.

La nostra esperienza suggerisce che l'emodialisi precoce rappresenta un intervento terapeutico necessario per i pazienti con una forma più severa o nei casi di iperpotassiemia severa, sovraccarico volemico e/o marcata acidosi metabolica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zimmerman JL. Cocaine intoxication. *Crit Care Clin*. 2012 Oct;28(4):517-26.
2. World drug report. Report no E.15.XI.6, United Nations Office on drugs and crime, Vienna, Austria 2015.
3. Richards JR, Garber D, Laurin EG, Albertson TE, Derlet RW, Amsterdam EA, Olson KR, Ramoska EA, Lange RA. Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2016 Jun;54(5):345-64.
4. Phillips K, Luk A, Soor GS, Abraham JR, Leong S, Butany J Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment options. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(3):177-96.
5. Grzybowski A The history of cocaine in medicine and its importance to the discovery of the different forms of anaesthesia *Klin Oczna*. 2007;109(1-3):101-5.
6. Pomara C, Cassano T, D'Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, Serviddio G: Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem* 19: 5647–5657, 2012.
7. Guide to Drug Abuse Epidemiology. 2000. World Health Organization http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63850/1/a58352_PartA.pdf
8. Edward J. Cone, Angela H. Sampson, William D. Darwin, Marilyn A. Huestis, and Jonathan M. Oyler Urine Testing for Cocaine Abuse: Metabolic and Excretion Patterns following Different Routes of Administration and Methods for Detection of False-Negative Results. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 27, October 2003 pp 386-401.
9. Musshoff F, Thieme D, Schwarz G, Sachs H, Skopp G, Franz T. Determination of hydroxy metabolites of cocaine in hair samples for proof of consumption. *Drug Test Anal*. 2017 Oct 10. doi: 10.1002/dta.2317.
10. Kolbrich EA, Barnes AJ, Gorelick DA, Boyd SJ, Cone EJ, Huestis MA. Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration *J Anal Toxicol*. 2006 Oct;30(8):501-10.
11. Chen X, Zheng, Zhan M, Zhou Z, Zhan CG, Zheng F Metabolic Enzymes of Cocaine Metabolite Benzoyllecgonine *ACS Chem Biol*. 2016 Aug 19;11(8):2186-94. doi: 10.1021/acscchembio.6b00277.
12. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA The Cardiovascular Effects of Cocaine. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):101-113.
13. L Jaffe JA, Kimmel PL: Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: A critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 655–667, 2006.
14. Lange RA, Hills LD: Cardiovascular complications of cocaine use. *N Eng J Med* 2001, 345:351-358.
15. Fokko J van der Woude Cocaine use and kidney damage *NDT* 2000 15:299-301.
16. Sáez CG, Olivares P, Pallavicini J, Panes O, Moreno N, Massardo T, Mezzano D, Pereira J: Increased number of circulating endothelial cells and plasma markers of endothelial damage in chronic cocaine users. *Thromb Res* 128: e18–e23, 2011.
17. D de Mendoza Asensi, A Jornet Rodríguez, A Carvajal Díaz, FJ Andreu Navarro, M Sala Rodó, M Cervantes García Acute renal insufficiency associated to cocaine consumption *Rev Clin Esp*. 2004 Apr;204(4):206-11.
18. William F. Pendergraft, Leal C. Herlitz, Denyse Thornley-Brown, Mitchell Rosner and John L. Niles Nephrotoxic Effects of Common and Emerging Drugs of Abuse *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov 7; 9(11): 1996–2005.
19. Akkina SK, Ricardo AC, Patel A, Das A, Bazzano LA, Brecklin C, Fischer MJ, Lash JP: Illicit drug use, hypertension, and chronic kidney disease in the US adult population. *Transl Res* 160: 391–398, 2012.
20. CM Nzerue, K Hewan-Lowe, L J Riley Cocaine and the kidney: A synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives . *Am J of Kidney disease* Vol 35, Issue 5, May 2000 pp 783-795.
21. Welch RD, Todd K, Krause GS () Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1991 *Ann Emerg Med*. 1991 Feb;20(2):154-7.
22. Narender Goel, James M Pullman and Maria Coco Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology *Clin Kidney J* (2014) 7:513-517.
23. Karim MR, Jawairia M, Rahman S, Balsam L, Rubinstein S: Cocaine-associated acute severe hyponatremia. *Clin Nephrol* 75[Suppl 1]: 11–15, 2011.
24. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis — an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005 Apr;9(2):158-69.
25. Carrasco R1, Salinas M, Rossel V. Rhabdomyolysis and acute renal failure after cocaine overdose: report of one case *Rev Med Chil*. 2011 Apr;139(4):480-3.
26. S Forcellini, F Fabbian, Y Battaglia, A Storari Rabbomiolisi: ruolo del nefrologo *Giornale Italiano di Nefrologia* 2014; 31 (6).
27. Martínez JC, Traver ML, Pérez AL, Meléndez PN. [Solution to case 37]. Cocaine-induced rhabdomyolysis *Radiologia*. 2012 Jan-Feb;54(1):88-90.
28. Nemiroff L1, Cormier S, LeBlanc C, Murphy N Don't you forget about me: considering acute rhabdomyolysis in ED patients with cocaine ingestion. *Can Fam Physician*. 2012 Jul;58(7):750-4.
29. Kudlacek O, Hofmaier T, Luf A, Mayer FP, Stockner T, Nagy C, Holy M, Freissmuth M, Schmid R, Sitte HH Cocaine adulteration. *J Chem Neuroanat* 2017 Oct; 83-84:75-81.
30. Christopher S. Tallarida, Erin Egan, Gissel D. Alejo, Robert Raffa, Ronald J. Tallarida, and Scott M. Rawls Levamisole and cocaine synergism: a prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo *Neuropharmacology*. 2014 Apr;79:590-5.
31. Salehi M, Morgan MP, Gabriel A Levamisole-Induced Leukocytoclastic Vasculitis with Negative Serology in a Cocaine User *Am J Case Rep*. 2017; 18: 641–643. Published online 2017 Jun 8. doi:

- 10.12659/AJCR.903917.
32. Pearson T1, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. *Dermatol Online J.* 2012 Jul 15;18(7):1.
 33. Carlson AQ, Tuot DS, Jen KY, Butcher B, Graf J, Sam R, et al. Pauci-immune glomerulonephritis in individuals with disease associated with levamisole-adulterated cocaine: a series of 4 cases. *Medicine.* 2014;93:290–297.
 34. Hammond BB, Craven J. Levamisole-Adulterated Cocaine Leading to Fatal Vasculitis: A Case Report. *Crit Care Nurse.* 2017 Aug;37(4):49-57.
 35. Vishnu Mohan, Abhishek Maiti, Michael G Swaby, Sujith V Cherian Vasculitis due to levamisole-adulterated cocaine *Postgrad Med J.* 2017 Sep 29.
 36. Nolan AL, Jen KY Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. *Diagn Pathol.* 2015 May 6;10:48. doi: 10.1186/s13000-015-0279-z.
 37. McGrath MM, Isakova T, Rennke HG, Mottola AM, Laliberte KA, Niles JL. Contaminated cocaine and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;6(12):2799-805.
 38. Lemaigen A, Goulenok T, Kalamarides S, Plat A, Pfau G, Fantin B. Agranulocytosis and vasculitis in a cocaine addict: levamisole, the hidden culprit. *Rev Med Interne.* 2014 Oct;35(10):676-9. doi: 10.1016/j.revmed.2013.10.337.
 39. Hortensia Álvarez Díaz, Ana Isabel Mariño Callejo, José Francisco García Rodríguez, Laura Rodríguez Pazos, Inmaculada Gómez Buela, Ana María Bermejo Barrera ANCA-positive vasculitis induced by levamisole adulterated cocaine and nephrotic syndrome: The kidney as an unusual target. *Am J Case Rep,* 2013; 14: 557-561.
 40. S Bemnian, M Motallebi and S M Nosrati Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature *BMC Nephrology* 2005, 6:10.
 41. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, Tiseo R, Molino C, Mallozzi Menegatti A, Travasoni F, Misurati E, Portaluppi F, Manfredini R Left kidney: an unusual site of cocaine-related renal infarction. A case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Mar;16 Suppl 1:30-3.
 42. Mohammed Alzubaidi, Michael Ullian, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA Renal infarction is a rare complication of cocaine abuse. Various Cocaine Induced Left Renal Infarction NKF 2016 Spring Clinical Meetings Abstracts May 2016 Volume 67, Issue 5, Page A25.
 43. R Alfaro, N Vasavada, P Paueksakon, G T Hernandez, G R Aronoff Cocaine-induced acute interstitial nephritis: A case report and review of the literature *J Nephropathol.* 2013 Jul;2(3):204-9.
 44. Bahaa Aldeen M, Talibmamury N, Alalusi S, Nadham O, Omer AR, Smalligan RD When Coke Is Not Hydrating: Cocaine-Induced Acute Interstitial Nephritis *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014 Sep 30;2(3):2324709614551557.
 45. Gu X, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:1817–1820.
 46. Lamia R, El Ati Z, Ben Fatma L, Zouaghi K, Smaoui W, Rania K, Krid M, Ben Hmida F, Béji S, Ben Moussa F. Malignant hypertension-associated thrombotic microangiopathy following cocaine use. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016 Jan;27(1):153-6. doi: 10.4103/1319-2442.174195.
 47. Gu X, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Dec;131(12):1817-20.

Caso di scialoadenite da mezzo di contrasto in paziente emodializzata

Nefrologo in corsia

Mariadelina Simeoni¹, Rosalba Di Vilio¹, Giuseppe Leonardi¹, Silvia Bologna¹, Antonello Cardone¹, Alfredo Caglioti¹, Annamaria Cerantonio¹, Domenico Sculco², Giuseppe Chiarella², Giorgio Fuiano¹

¹U.O. Nefrologia e Dialisi – Policlinico Universitario “Mater Domini” – Catanzaro

²U.O. Audiologia – Policlinico Universitario “Mater Domini” – Catanzaro



Mariadelina Simeoni

Corrispondenza a:

Dr. Simeoni Mariadelina
Università 'Magna Graecia'
U.O. Nefrologia e Dialisi del Policlinico Universitario “Materdomini”
Viale Europa - Loc. Germaneto
88100 Catanzaro (Italia)
Telefono: 0039 (0) 961 364 7160
Fax: 0039 (0) 961 364 7586
Cellulare: 0039 392 13 28 216 (preferenza)
Email: adelina.simeoni@unicz.it; adelina_simeoni@yahoo.it

ABSTRACT

Razionale

La scialoadenite da mezzo di contrasto iodato (m.d.c.) o *iodine mumps* (IM) è una rara e tardiva manifestazione benigna che si verifica indipendentemente dalla via di somministrazione endovenosa od endoarteriosa del m.d.c.. Quando la funzione renale è normale, il mezzo di contrasto non raggiunge concentrazioni nelle ghiandole salivari tali da causare scialoadenite. Tuttavia, una riduzione critica del filtrato glomerulare può associarsi ad edema dei dotti salivari con rigonfiamento ghiandolare dopo iniezione di m.d.c. Di seguito riportiamo un raro caso clinico di IM in una paziente in emodialisi cronica.

Casistica e metodi

Una donna di 72 anni affetta da insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico trisettimanale veniva sottoposta ad asportazione endoscopica di cancro del retto. Per la stadiazione della malattia veniva eseguita una TC *total body* con m.d.c. iodato. Al mattino seguente la paziente mostrava una tumefazione bilaterale molle e dolente delle parotidi. L'ecografia delle ghiandole salivari ha consentito la diagnosi definitiva di IM. Veniva tempestivamente avviato un trattamento di emodiafiltrazione online in post-diluizione della durata di 240 min e somministrato betametasona.

Risultati

Entro le successive 24h, seguiva una completa remissione della IM.

Conclusioni

Un ruolo fondamentale, nell'eziopatogenesi della IM nella nostra paziente, potrebbe essere stato svolto dall'esaltata attività del simporto sodio/iodio (NIS) sulle cellule delle ghiandole salivari in compenso alla ridotta escrezione renale del m.d.c. Si conferma l'utilità di effettuare il trattamento emodialitico entro poche ore dalla somministrazione di m.d.c. nel paziente in trattamento sostitutivo anche per prevenire la scialoadenite che rappresenta un epifenomeno dell'accumulo del m.d.c.

Parole chiave: iodine mumps, insufficienza renale cronica, emodialisi, mezzo di contrasto iodato, cortisonici.

ABSTRACT

Background

Sialadenitis by iodinated contrast medium (i.c.m) or *iodine mumps* (IM) is a rare and late benign manifestation that occurs independently of intravenous or endoarterial administration modality. If renal function is normal, i.c.m. does not reach salivary glands concentrations able to induce sialadenitis. However, a critical glomerular filtration reduction may lead to salivary ducts edema and glandular swelling after i.c.m. injection. We report a rare case report of IM in a patient on chronic hemodialysis.

Methods

A 72-year-old woman affected by chronic kidney disease on chronic hemodialysis, underwent to endoscopic removal of a rectal cancer. For disease staging, a total body TC with i.c.m. was performed. The following morning, patient showed a soft and aching bilateral parotiditis swelling. Salivary glands ultrasound was diagnostic for sialadenitis. The patient was rapidly treated with betamethasone following by a 240 minutes post-dilution online hemodiafiltration session.

Results

Within the next 24h, a complete remission of IM was obtained.

Conclusion

In our patient, a compensatory hyperactivity of the sodium / iodine symporter (NIS) on salivary gland cells may have played a crucial role in IM induction. An high efficiency hemodialysis session within the few following hours after i.c.m injection is a fundamental tool in patients on renal replacement treatment to prevent IM that is an epiphenomenon of i.c.m. accumulation.

Keywords: iodine mumps, chronic kidney disease, hemodialysis, iodine contrast medium, corticosteroids.

INTRODUZIONE

L'incidenza di complicanze renali ed extrarenali da mezzo di contrasto (m.d.c.) si è ridotta da qualche anno grazie all'impiego sempre più diffuso di mezzi contrastografici a bassa osmolarità (1). Tuttavia, le reazioni anafilattoidi e le reazioni nefrotossiche rappresentano a tutt'ora le più frequenti complicanze da impiego di m.d.c. e sono gravate da elevata comorbidità e mortalità. Nettamente più ridotta è invece oggi l'incidenza di reazioni idiosincrasiche al m.d.c., quali le eruzioni acneiformi, lo iododerma e la scialoadenite o iodine mumps (IM) (2) che, sebbene benigne, sono gravate da segni e sintomi tali da creare disagio e infermità nel paziente. La prevenzione delle complicanze derivanti dall'impiego del m.d.c., pertanto, resta tuttora un obiettivo fondamentale. L'insufficienza renale cronica (IRC) è una patologia in costante crescita, gravata da un notevole impatto socio-economico (3–5) e caratterizzata da una significativa riduzione della qualità della vita (6). E' paradossale notare come i pazienti affetti da IRC siano contemporaneamente quelli più a rischio sia di sviluppare complicanze da m.d.c., che particolarmente esposti alla necessità di sottoporsi a procedure contrastografiche, sia a scopo diagnostico che, talora, terapeutico. Tale associazione sfavorevole che grava i pazienti con IRC dipende dalla loro spiccata tendenza a sviluppare complicanze sia cardiovascolari che multi-sistemiche (7–9).

La scialoadenite è una manifestazione tardiva rispetto all'esposizione ad un m.d.c. iodato endovenoso, che si verifica più frequentemente nelle donne giovani, nei pazienti affetti da patologie autoimmunitarie a carattere degenerativo e nei pazienti con diatesi allergica, ed è indipendente dall'osmolarità dello stesso (10). Tale complicanza è spiegata dal fatto che, sebbene l'eliminazione del m.d.c. iodato avvenga per il 98% per via renale, il rimanente 2% ha una escrezione ghiandolare, prevalentemente attraverso la saliva (11). La concentrazione del m.d.c. iodato nelle ghiandole salivari è 30 volte più alta che nel plasma (12). Nei soggetti con funzione renale conservata, l'iniezione del m.d.c., normalmente, non si associa con accumulo dello stesso nelle ghiandole salivari, e pertanto il rischio di sviluppare la IM è piuttosto basso. Al contrario, al ridursi del filtrato glomerulare, la possibilità che tale complicanza insorga aumenta proporzionalmente, seppur rimanendo rara (13). La riduzione della funzione renale, infatti, comporta un accumulo in circolo del m.d.c. il cui uptake ghiandolare aumenta significativamente con possibilità di comparsa di tumefazione ed infiammazione delle ghiandole salivari (14). L'alta concentrazione di iodio nelle secrezioni salivari può, infatti, indurre un rigonfiamento edematoso dei dotti salivari e condurre ad ostruzione duttale con conseguente rigonfiamento infiammatorio della ghiandola stessa. La prognosi della IM è relativamente benigna e la durata della sintomatologia varia da pochi minuti ai cinque giorni seguenti la somministrazione del m.d.c. (15). Complicanze associate allo IM includono: paralisi del nervo facciale, eritema cutaneo, incremento volumetrico della tiroide e delle ghiandole salivari (16).

Di seguito riportiamo un raro caso clinico di IM verificatosi in una paziente affetta da IRC in trattamento sostitutivo in emodialisi.

CASO CLINICO

Trattasi della storia di una donna di 72 anni, arteriopatica pluridistrettuale in trattamento emodialitico trisettimanale in modalità HDF online in post-diluizione dal maggio 2014. La paziente presentava una funzione renale residua di 4 ml/min/1.73 m² con diuresi residua di circa 300 ml/die; il peso secco era stimato in 69 Kg. Per il trattamento veniva impiegato un filtro in polisulfone di con superficie di 2 m² ottenendo una buona stabilità emodinamica e KT/V intorno a 1.6.

Nel Giugno 2015, la paziente si ricoverava presso la nostra U.O. di Nefrologia e Dialisi per progressiva anemizzazione. Le indagini condotte nel corso del ricovero indirizzavano alla necessità

di eseguire una pancoloscopia che evidenziava una formazione polipoide dell'intestino retto, che veniva trattata con asportazione intra-procedurale del polipo, risultato di natura neoplastica maligna all'esame istologico. Durante la degenza, si effettuava, pertanto, TC total body con mezzo di contrasto per la stadiazione della malattia con somministrazione endovenosa di 200 ml di iomeprolo 400 mg/ml. L'esame, risultato negativo per secondarismi della patologia neoplastica, era stato eseguito nel tardo pomeriggio e, come da solito schema seguito dalla paziente, veniva programmata seduta emodialitica nella sessione pomeridiana del giorno successivo. Al mattino successivo, tuttavia, si riscontrava obiettivamente una tumefazione molle e bilaterale della regione sottomandibolare e sottoauricolare, in presenza omo-sede di lieve sintomatologia dolorosa, peraltro esacerbata dalla masticazione. Gli esami laboratoristici non presentavano alterazioni degne di nota rispetto al quadro precedente l'evento. Si procedeva pertanto a richiedere consulenza otorinolaringoiatrica. Lo specialista consulente poneva indicazione all'esecuzione di esame ultrasonografico in urgenza del distretto corporeo interessato (17). Approfondiva inoltre lo studio del profilo autoimmune per escludere patologie metaforali in atto e valutava il profilo glicemico per escludere eventuale malattia diabetica complicata da scialoadenosi (16). Tali condizioni poste in diagnosi differenziale venivano escluse sia su base anamnestica che laboratoristica. Nelle componenti esplorabili mediante scansione ultrasonografica, entrambe le parotidi mostravano aumento di volume con margini regolari ed ecostruttura solo leggermente disomogenea; non erano evidenti dilatazioni duttali, né depositi calcifici o lesioni occupanti spazio nel contesto ghiandolare. Le ghiandole sottomandibolari erano discretamente ingrandite, con aspetto edematoso del parenchima compatibile con un quadro di diffusa ipervascolarizzazione. Concomitava significativa soffiatura edematosa anche delle strutture molli circostanti le ghiandole sottomandibolari, associata ad ispessimento e disomogeneità ecostrutturale delle strutture miofasciali loco-regionali. Non si notavano, invece, significative tumefazioni linfadenomegaliche (Figura 1a, Figura 1b, Figura 1c).

Figura 1a

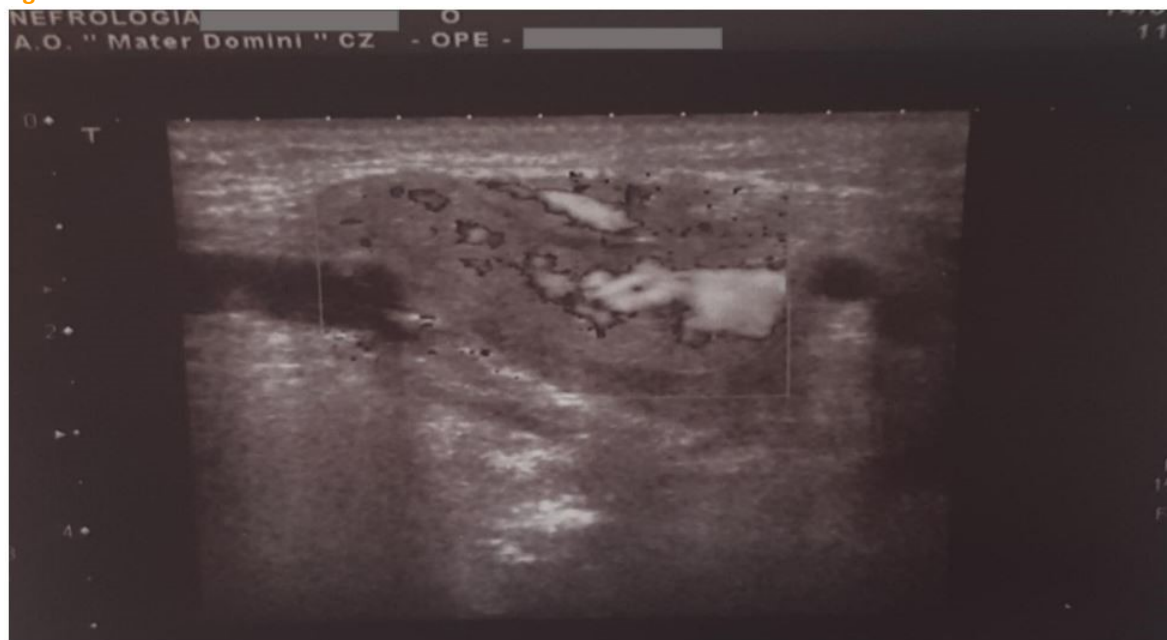


Figura 1b



Figura 1c



Alla luce del quadro clinico-ecografico, si poneva diagnosi di scialoadenite bilaterale secondaria a somministrazione di m.d.c. e si anticipava di qualche ora rispetto allo schema usuale la terapia dialitica in modalità HDF online post-dilution, al termine della quale si somministrava betametasone 4 mg. A distanza di un solo giorno, alla rivalutazione clinica, la paziente mostrava una significativa riduzione delle tumefazioni ghiandolari e del quadro d'inflammatione, sebbene la completa risoluzione si otteneva solo in seconda giornata, permettendo la dimissione della paziente senza sequele degne di nota.

DISCUSSIONE

La scialoadenite verificatasi in questa paziente è una rara reazione avversa successiva alla somministrazione di iomeprolo per l'esecuzione di una TC total body con m.d.c.

L'eziopatogenesi di questa complicanza è stata solo in parte chiarita e diversi aspetti restano

ancora misconosciuti (16). A questo proposito un ruolo fondamentale potrebbe essere svolto dal simporto sodio/iodio (NIS) presente non solo a livello delle cellule tiroidee, ma anche a livello delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari (18, 19). L'espressione di questo co-trasportatore può essere inibita da nitrati, nitriti, fluoruri, tiocianati, da alcuni glicosidi e paradossalmente, da un'elevata concentrazione di iodio. Un eccesso di ioduri, infatti, può danneggiare il NIS e compromettere il trofismo cellulare dei tessuti iodio-captanti, con un conseguente danno funzionale (19). Lo studio dell'uptake del m.d.c. a livello dell'epitelio ghiandolare anche attraverso l'applicazione di tecniche avanzate, potrebbe definitivamente chiarire gli aspetti patogenetici della scialoadenite da m.d.c. (20, 21). Resta evidente che nel caso da noi presentato, la ridotta funzione renale ha svolto un ruolo centrale nel determinismo dell'accumulo del m.d.c. nelle ghiandole salivari con conseguente infiammazione delle stesse.

Secondo le poche evidenze disponibili in letteratura, il management della IM richiede una terapia di supporto che si avvale dell'utilizzo di cortisonici, analgesici e, ove necessario, di terapia dialitica depurativa (22). Va sottolineata, inoltre, l'esigenza di trattamenti emodialitici ad elevata efficacia, con tecniche dialitiche diffusive/convettive ad alta efficienza, soprattutto dopo un'esposizione ad elevate concentrazioni di mezzo di contrasto, che agevolerebbero la risoluzione del quadro clinico (23, 24). Nel caso della nostra paziente, il trattamento emodialitico, condotto in modo tempestivo con la comparsa della scialoadenite, ha certamente contribuito ad una risoluzione più rapida della stessa. Lorusso V. et al. hanno confrontato la farmacocinetica dello iomeprolo in 8 pazienti emodializzati sottoposti ad esami contrastografici e, successivamente, ad una seduta di bicarbonato dialisi con quella di 6 volontari sani. L'efficienza di estrazione dialitica è stata stimata in circa il 40%, corrispondente ad una clearance dialitica dello iomeprolo pari a 80,6 ml/min), ovvero solo leggermente inferiore alla clearance renale osservata nei soggetti sani. Gli autori concludevano che l'emodialisi rappresenta un valido supporto nel prevenire l'accumulo di m.d.c. in soggetti emodializzati, il cui rischio di sviluppare complicanze da m.d.c. è quasi sovrapponibile a quello dei soggetti con funzione renale intatta, laddove la terapia dialitica venga avviata entro poche ore dalla somministrazione di m.d.c. (25). Riteniamo che nel caso da noi riportato, la tecnica dialitica ad elevata efficienza impiegata, peraltro effettuata circa 16 ore dopo l'iniezione di iomeprolo, possa aver beneficiato particolarmente la nostra paziente, grazie proprio alla miglior performance depurativa che caratterizza l'HDF online in post-diluizione, tale da interrompere completamente il meccanismo di accumulo di m.d.c. a livello ghiandolare. Tuttavia uno studio farmacocinetico più esteso servirebbe a confermare questa ipotesi. L'utilizzo mirato dello steroide, a sua volta prontamente introdotto, ha perfezionato la rapida risoluzione della IM, andando ad incidere sul meccanismo patogenetico di tipo infiammatorio provocato dall'accumulo dello iomeprolo a livello ghiandolare (26).

Infine, nonostante numerose osservazioni cliniche evidenzino la benignità dello iodine mumps, è opportuno rilevare che la ricorrenza di questo evento è comune a seguito di ulteriori somministrazioni di mezzi di contrasto iodati (27). E' pertanto consigliabile, in pazienti che hanno manifestato IM, ricorrere, ove necessario, all'utilizzo dei mezzi di contrasto senza iodio (28).

L'individuazione dei fattori predisponenti e dei fattori causanti la IM si pone pertanto come target fondamentale per la prevenzione di tali reazioni idiosincrasiche e per la definizione dei corretti iter terapeutici. L'emodialisi cronica ad alta efficienza, nel nostro caso, non ha rappresentato un fattore aggravante, ma ha favorito la guarigione della paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Feltrin G, Zandonà M, Borile V et al. Miotto Fundamentals on iodinated contrast media and adverse reactions. *Radiol Med* 2004; 107 (1): 8-31
2. Matthews EP. Adverse Effects of Iodine-derived Intravenous Radiopaque Contrast Media. *Radiol Technol* 2015; 86 (6): 623-38
3. Nathan R, Hill, Samuel T, Fatoba, Jason L, Oke et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765. Published online 2016 Jul 6. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
4. Simeoni M, Damiano S, Capolongo G et al. Rare Renal Diseases Can Be Used as Tools to Investigate Common Kidney Disorders. *Kidney Dis* 2017; 3:43-49. <https://doi.org/10.1159/000475841>
5. Lameire N, Jager K, Van Biesen W et al. Chronic kidney disease: A European perspective. *Kidney International*, Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S30–S38
6. D’Onofrio G, Simeoni M, Rizza P et al. Quality of life, clinical outcome, personality and coping in chronic hemodialysis patients. *Renal Failure* 2017; 39 (1): 45-53
7. Thomas R, Kanso A, Sedor J. R. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care*. 2008 Jun; 35(2): 329–vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008
8. Simeoni M, Cianfrone P, Comi N et al. Is it feasible to improve the duration and the efficiency of Ramipril anti-proteinuric response? *G Ital Nefrol*. 2015 Jan-Feb;32(1). pii: gin/32.1.9. PMID: 25774586
9. Paola Cianfrone, Mariadelina Simeoni, Nicola Comi et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamiPROT—a prospective cohort study. *J Nephrol*. 2017 Feb;30(1):95-102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3. Epub 2015 Dec 26
10. Chandak R, Degwekar S, Chandak M, Rawlani S. Acute Submandibular Sialadenitis. *Case Rep Dent*. 2012; 2012: 615375. Published online 2012 Jul 24. doi: 10.1155/2012/615375
11. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM et al. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139 (5): 479-82
12. Harden R McG, Mason DK, Alexander DW. The relation between salivary iodide excretion and the plasma inorganic iodine concentration. *Quart J Exp Physiol* 1966; 51:130-135
13. Federici M, Guarna T, Manzi M et al. Swelling of the submandibular glands after administration of low-osmolarity contrast agent: Ultrasound findings. *J Ultrasound* 2008; 11 (3): 85–88
14. Christensen J. Iodide Mumps after intravascular administration of a non-ionic contrast medium. *Acts Radiol* 1995; 36: 82-84
15. Acquaviva G, Galluzzo M, Millarelli S et al. Salivary glands swelling after the administration of a non-ionic iodized contrast medium. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000; 20 (2): 125–128
16. Seifert G. Etiology and differential diagnosis of Sialadenitis. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (5): 274-81
17. Pavlica P, Derchi L, Barozzi L et al. Acute enlargement of the submandibular glands following injection of non-ionic contrast media. Study of a case with Doppler color ultrasonography. *Radiol Med* 1996; 92 (3): 326–328
18. La Perle KM, Kim DC, Hall NC et al. Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid* 2013; 23 (8): 1029-36
19. Brown-Grant K. Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol Rev* 1961; 41:189-213
20. Simeoni, M., Boyde, A., Shirley, D. G., Capasso, G. and Unwin, R. J. Application of red laser video-rate scanning confocal microscopy to in vivo assessment of tubular function in the rat: selective action of diuretics on tubular diameter. *Experimental Physiology* (2004), 89: 181–185. doi:10.1113/expphysiol.2003.002643
21. Kolman P, Pica A, Carvou N et al. Insulin uptake across the luminal membrane of the rat proximal tubule in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 May; 296(5):F1227-37. doi: 10.1152/ajprenal.90351.2008. Epub 2009 Mar 4
22. Nazzaro P, Baranello S, Corvinelli M et al. Iodide mumps following low-osmolarity contrast medium use in haemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2013; 30(1)
23. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl*. 2006; (100): S25-9
24. Rodby RA. Preventing Complications of Radiographic Contrast Media: Is There a Role for Dialysis? *Seminars in Dialysis* 2007; 20 (1): 19–23
25. Lorusso V, Taroni P, Alvino S et al. Pharmacokinetics and Safety of Iomeprol in Healthy Volunteers and in Patients with Renal Impairment or End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis. *Investigative Radiology*: June 2001 – Volume 36 – Issue 6 – pp 309-316
26. Köybaşıoğlu A, Colak M, Akyürek N et al. A parotid gland lymphoma presenting with steroid-responsive recurrent Sialadenitis: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2012; 22 (3):172-5
27. Chow K, Wong K, Szeto C. A lady with rapid onset of swollen parotid glands. *South Med J* 2008; 101 (4): 428-31
28. Wyplosz B, Scotte F, Le-Louet A et al. Recurrent iodide mumps after repeated administration of contrast media. *Ann Intern Med* 2006; 145:155 156

Sindrome Emolitica Uremica Atipica dopo trattamento con Docetaxel

Nefrologo in corsia

Alessandro Francesco Colombo, Rosalia Boito, Francesca Bova, Sebastiano Greco, Rosita Lucà, Arcangelo Sellaro, Giuseppe Rizzuto

U.O. Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio" Crotone

Corrispondenza a:

Dott. Alessandro Francesco Colombo
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio",
Via Bologna
88900 Crotone, Italia
Tel/Fax 0962924346
E-mail: alefcol@libero.it



Alessandro
Francesco
Colombo

ABSTRACT

E' il caso clinico di un paziente affetto da carcinoma squamoso del glande con metastasi linfonodali bilaterali inguinali e pelviche in trattamento con somministrazioni settimanali di Docetaxel. Dopo 2 cicli di terapia, il paziente sviluppava una Sindrome Emolitica Uremica atipica (SEUa) trattata con infusioni di plasma fresco congelato, emodialisi ed antibiotici. A causa di una severa complicanza settica secondaria ad estesa ascessualizzazione di un linfonodo metastatico, l'utilizzo dell'Eculizumab non è stato possibile. Il paziente è sopravvissuto alla SEUa ed è in trattamento emodialitico periodico.

PAROLE CHIAVE: Docetaxel, eculizumab, SEUa.

ABSTRACT

The purpose of this study is to describe the clinical case of a patient suffering from a gland carcinoma with bilateral inguinal and pelvic lymph node metastases in treatment with weekly administrations of Docetaxel.

After two therapy cycles, the patient developed an atypical uremic hemolytic Syndrome (SEUa), treated with infusions of frozen fresh plasma, hemodialysis, and antibiotics.

Because of a severe septic secondary complication on an extensive lymph node abscess, the administration of Eculizumab was not possible.

The patient survived the mentioned Syndrome and is currently in periodic dialysis treatment.

KEYWORDS: aHUS, Docetaxel, Eculizumab.

Introduzione

Il Docetaxel, un taxanosemi-sintetico di seconda generazione, è un antineoplastico caratterizzato da un ampio spettro di proprietà antitumorali. Il suo principale meccanismo d'azione consiste nel legarsi e stabilizzare la tubulina inibendo così lo smontaggio del microtubulo e provocando l'arresto del ciclo cellulare alla fase G2/M e quindi la morte cellulare. Questo farmaco inibisce diversi fattori pro-angiogenetici come il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e presenta proprietà immuno-modulatorie e pro-infiammatorie per stimolazione di diversi mediatori della risposta infiammatoria. Il Docetaxel è approvato dalla "Food and Drug Administration" (FDA), in mono-terapia o associato ad altri chemioterapici, per il trattamento dei tumori al seno, non a piccole cellule del polmone, prostatico refrattario alla terapia ormonale, a cellule squamose del capo e del collo e dell'adenocarcinoma gastrico (1). La SEUa è associata molto raramente alla somministrazione di Docetaxel, anche se sono descritti molti casi con altri chemioterapici (2). Noi descriviamo il caso di SEUa in un paziente affetto da carcinoma squamoso del glande metastatico ai linfonodi loco-regionali dopo trattamento con Docetaxel quale terapia di seconda linea.

Presentazione del caso

A.C, maschio caucasico di 52 anni, a cui veniva posta diagnosi di carcinoma squamoso del glande nel Maggio 2015 e quindi sottoposto ad intervento di amputazione parziale del pene e contestuale linfo-adenectomia inguinale bilaterale. Da Giugno 2015 eseguiva cicli chemioterapici con: Cisplatino e 5-Fluor-Uracile fino a Settembre 2015 e successivamente con Cisplatino e Docetaxel contestualmente a cicli di radioterapia regionale. Sospeso il Cisplatino per neurotossicità, si continuava con Docetaxel fino a Luglio 2016. La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) del Luglio 2016 segnalava una parziale risposta terapeutica a livello del linfonodo inguinale sinistro e si continuava pertanto con terapia di mantenimento a base di Capecitabina Metronomica. A Novembre 2016, per l'interessamento neoplastico inguinale sinistro esteso a livello iliaco-otturatorio e scrotale, si riavviava chemioterapia con Docetaxel di cui eseguiva solo 2 cicli mono-settimanali a causa di una severa anemizzazione motivo per cui veniva ricoverato in Oncologia. All'ingresso, gli esami di laboratorio evidenziavano aumentati valori di creatinemia e lattatodeidrogenasi (LDH), piastrinopenia, lieve aumento della bilirubinemia. Negativa l'anamnesi per alterazioni dell'alvo. Rx torace esente da focolai infettivi. Durante la degenza, dato il progressivo peggioramento dei parametri renali ed ematologici, si avviava specifico iter diagnostico. All'ecografia si documentavano reni bilateralmente nei limiti dimensionali della norma ma con parenchima diffusamente iperecogeno, ai limiti inferiori della norma, e piramidi ipoecogene mentre al Doppler si evidenziavano aumentati valori di indici di resistenza intraparenchimali (Figura 1).

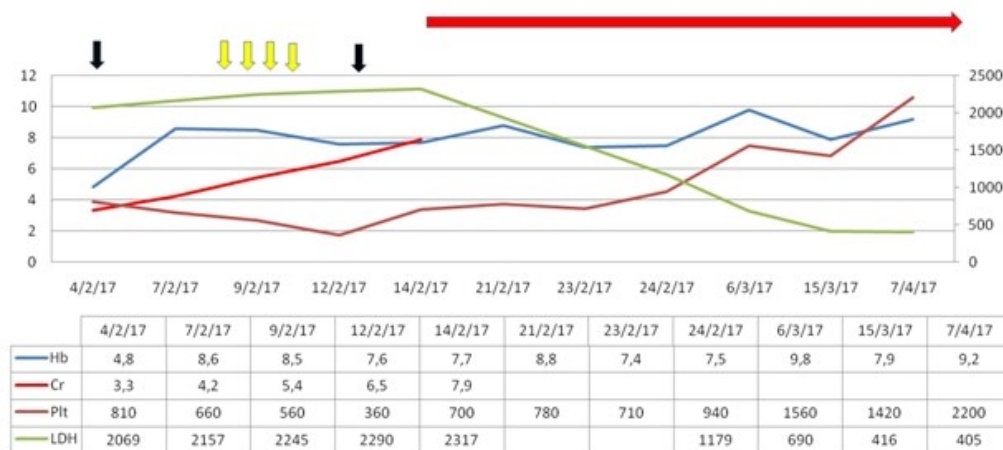
Figura 1.



Ecografia renale: reni bilateralmente nei limiti dimensionali con parenchima diffusamente iperecogeno ed aumentati Indici di Resistenza (IR).

In decima giornata, valutate le condizioni cliniche-laboratoristiche (ulteriore peggioramento della funzionalità renale, sovraccarico idrico con contrazione della diuresi), si rendeva necessario trattamento emodialitico sostitutivo. Gli esami coagulativi risultavano nella norma, bassa l'aptoglobina, test di Coombs (diretto ed indiretto) negativo, presenti diversi schistociti allo striscio di sangue periferico, complemento C3 e C4 nella norma, ADAMTS 75,6%, attualmente in corso le indagini genetiche. Delineato il quadro di una SEUa, si avviava quindi terapia con infusioni di plasma fresco congelato (totale 8 sacche) seguito da graduale miglioramento del quadro ematologico (progressiva normalizzazione delle piastrine, stabilità dell'emoglobinemia) ma non nefrologico (permaneva l'anuria) (Figura 2).

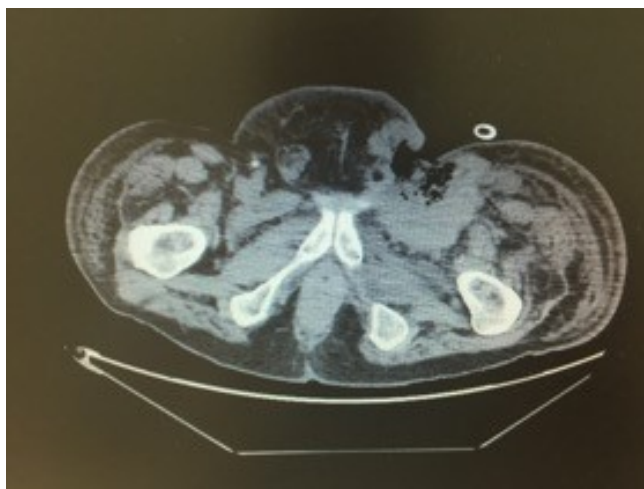
Figura 2



Freccia nera: infusione di 2 sacche di globuli rossi concentrati; freccia gialla: infusione di 2 sacche di plasma fresco congelato; freccia rossa: avvio terapia emodialitica. Hb: emoglobina (g/dL).

Tuttavia, a causa della presenza di uno stato settico secondario ad esteso ascesso di linfonodo inguinale sinistro (Figura 3), il paziente veniva indirizzato presso il Centro di Oncologia Chirurgica di riferimento che giudicava purtroppo inoperabile la situazione presentatasi. In considerazione di tale condizione, si è ritenuto opportuno proseguire specifica terapia antibiotica (tampone ferita positivo per Klebsiella p.) e non praticare, al momento, l'Eculizumab.

Figura 3



TC addomino-pelvica senza m.d.c.: "...in fossa iliaca sinistra, voluminosa raccolta ascessuale a pareti ispessite...con rapporti di continuità/contiguità lateralmente con il muscolo ileo-psoas, anteriormente con il muscolo retto e medialmente con la vescica...ingloba l'arteria iliaca esterna di sinistra"

Discussione

La SEUa è una patologia sistemica rara mediata da una disregolazione del complemento con un tasso di mortalità elevatissimo nelle condizioni non trattate. Il coinvolgimento renale è presente in circa il 95% dei casi ed incirca il 50% dei casi si ha un'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale con necessità ad iniziare un trattamento sostitutivo (3).

Attualmente il termine di SEUa si riferisce ad un eterogeneo gruppo di condizioni caratterizzate da una microangiopatia trombotica complemento-mediata con coinvolgimento renale in cui sono chiamati in causa molteplici meccanismi che hanno come target la cellula endoteliale. Il danno endoteliale è determinato dalla disregolazione della cascata della via alterna del complemento con finale formazione del complesso terminale C5b-9 ad azione citolitica (4, 5).

L'endoteliopatia determina conseguentemente la formazione di trombi a livello micro- e macrovascolare, anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia e danno d'organo. L'anemia emolitica nella SEU è negativa ai test di Coombs e ciò permette di differenziarla da altre condizioni quali ad esempio la Sindrome di Evans la quale riconosce invece una eziologia autoimmune (6). Un'altra situazione, relativamente frequente nei pazienti oncologici, è lo sviluppo di una Coagulazione Intravasale Disseminata (CID) caratterizzata da un'attivazione della cascata coagulativa con formazione di trombi diffusi a livello del microcircolo, presenza di schistociti, consumo di piastrine, fibrina e fattori della coagulazione e successiva attivazione della fibrinolisi. La diagnosi differenziale si basa sulla normalità dei test della coagulazione nella SEU (6). Infine un'attività dell'ADAMTS13 > 5% esclude una Porpora Trombotica Trombocitopenica (7).

La stretta associazione temporale tra l'avvio del chemioterapico e la manifestazione della classica triade sintomatologica (anemia emolitica non immunologica, piastrinopenia ed insufficienza renale acuta) rende verosimilmente il Docetaxel l'imputato determinante la SEUa, anche se in letteratura sono presenti pochissimi casi di SEUa scatenata dal Docetaxel (8, 9). Altri chemioterapici invece riconoscono una frequenza più evidente quali ad esempio mitomicina, il cisplatino, la vincristina, la gemcitabina, ect. (2, 4). Raramente i pazienti esposti a tali chemioterapici presentano anche delle mutazioni genetiche. La SEUa indotta dai farmaci è comunque indistinguibile da un punto di vista clinico-laboratoristico rispetto alle altre cause di SEUa (4).

Le attuali evidenze scientifiche indicano quale trattamento di prima scelta l'Eculizumab, anticorpo monoclonale umanizzato che si lega alla componente C5 del complemento e blocca la formazione di attacco alla membrana C5b-9 (4, 10). Tuttavia, alla luce delle condizioni cliniche del paziente gravate da una severa ascessualizzazione di un voluminoso linfonodo metastatico inguinale si è ritenuto opportuno praticare, al momento, terapia con infusione di plasma fresco congelato e trasfusioni di emazie concentrate associate a terapia sostitutiva renale extracorporea. Ciò ha consentito, assieme ad una specifica antibiotico-terapia, un netto miglioramento delle condizioni cliniche generali con recupero del quadro ematologico impedendo, al momento, le letali conseguenze della SEUa.

Conclusioni

Lo sviluppo di una SEUa dopo somministrazione di Docetaxel, a distanza di 6 mesi dallo stesso trattamento, rende ragione dei meccanismi fisiopatologici ancora poco noti riguardo all'innescamento della microangiopatia trombotica complemento mediata. Il precoce riconoscimento del quadro clinico-laboratoristico ha evitato comunque importanti conseguenze sistemiche data l'elevata mortalità della SEU. La tempestiva somministrazione di plasma fresco congelato, supportata dal trattamento emodialitico e dall'infusione di emazie concentrate, è stato in questo caso il trattamento di scelta. L'esperienza del "case report" suggerisce che i pazienti oncologici con

problematiche nefrologiche, anche iniziali, costituiscano un'importante opportunità di ampliamento delle competenze di entrambe discipline.

BIBLIOGRAFIA

1. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201525s002lbl.pdf
2. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *SeminThrombHemost.* 2005;31:681-690
3. Loirat C., Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60
4. Carla M. Nester, Thomas Barbour, Santiago Rodriguez de Cordoba, Marie Agnes Dragon-Durey, Veronique Fremeaux-Bacchi, Tim H.J. Goodship, David Kavanagh, Marina Noris, Matthew Pickering, Pilar Sanchez-Corral, Christine Skerka, Peter Zipfel, Richard J.H. Smith. Atypical aHUS: State of the art. *Molecular Immunology* 67 (2015) 31–42
5. Noris M, Remuzzi G Atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 22;361(17):1676-87
6. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, et al. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer.* 1999;85:2023-2032
7. Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome, concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1154-1162
8. Citarrella P., Gebbia V., Teresi M. Hemolytic uremic syndrome after chemotherapy with gemcitabine and taxotere: a case report. *Anticancer Res.* 2002; 22(2b): 1183–1185
9. Siau K, Varughese M. Thrombotic microangiopathy following docetaxel and trastuzumab chemotherapy: a case report. *Med Oncol.* 2010;27:1057-1059
10. Faguer S, Huart A, Frémeaux-Bacchi V et al. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clinical Kidney journal* 2013 Oct;6(5):484-5

RICOMINCIAMO INSIEME UN NUOVO PERCORSO DI VITA. GIORNATA DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE RENALI – AMATRICE

Articoli originali

Silvia Lai¹, Walter Valentini², Luca Poli³, Lucia Broccoli², Sandro Mazzaferro⁴, Massimiliano Crudo⁵, Nicla Frassetto⁶, Francesca Santoboni⁶, Ylenia Esposito⁶, Marco Mangiulli⁶, Viola D'Ambrosio¹, Anna Chiara Currado¹, Adolfo Perrotta¹, Gaspare Elios Russo⁷, Gruppo di studio SIN di Nefrologia Geriatrica.

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia.

² UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Camillo de Lellis, Rieti, Italia.

³ Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica "Paride Stefanini".

⁴ Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche.

⁵ Software Engineer, Altran Italia S.p.A., Roma, Italia.

⁶ Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia.

⁷ A.N.Di.P. Associazione Nazionale Dialisi Peritoneale Onlus "Enzo Siciliano".



Silvia Lai

Corrispondenza a:

Silvia Lai, MD;

Assistant Professor of Nephrology,

Department of Clinical Medicine Sapienza,
University of Rome

Viale dell'Università 37 00185 Rome, Italy;

Tel: +39 393384094031; Fax: +39 0649972068;

E-mail: silvia.lai@uniroma1.it

ABSTRACT

La malattia renale cronica (MRC) è una condizione molto diffusa e la sua prevalenza è in aumento in tutto il mondo. Lo studio CARHES in Italia ha mostrato una prevalenza del 6,5% nelle donne e del 7,5% negli uomini. Per questo motivo una precoce individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare la MRC e una precoce diagnosi risulta essenziale per rallentare la progressione e migliorare la prognosi renale e cardiovascolare. Con questo fine l'associazione A.N.Di.P. (Associazione Nazionale Dialisi Peritoneale-onlus "Enzo Siciliano") ha organizzato la GIORNATA DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE RENALI che si è tenuta ad AMATRICE il 15.7.2017 chiamata "RICOMINCIAMO INSIEME UN NUOVO PERCORSO DI VITA". Lo scopo di questa iniziativa è stato sottolineare e diffondere sul territorio di Amatrice e dintorni l'importanza della prevenzione e della precoce diagnosi delle malattie renali. In questa giornata sono state effettuate anamnesi, misurazioni della pressione arteriosa, esame urine, dosaggio della creatinemia e dell'uricemia ed in base ai risultati ottenuti è stato suggerito al paziente come e se proseguire un ulteriore iter diagnostico, oltre a consigliare un corretto stile di vita, basato su un'alimentazione sana ed una attività fisica regolare. La scelta di rivolgere particolare attenzione alle popolazioni colpite tragicamente dal sisma è avvenuta per individuare patologie renali, eventuali postumi di fattori di rischio e/o stress causati dal terremoto, far conoscere l'importanza della funzione renale nel garantire la corretta omeostasi dell'organismo e infine nel sottolineare come dei semplici controlli di routine, possano essere sufficienti a svelare precocemente patologie renali misconosciute riducendo anche il rischio cardiovascolare.

PAROLE CHIAVE: Amatrice, malattia renale cronica, crush syndrome.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a very common condition and its prevalence is increasing worldwide. The CARHES study in Italy showed a prevalence of 6.5% in women and 7.5% in men. As a matter of fact, an early diagnosis is essential to slow down the progression and improve the renal and cardiovascular prognosis. For this purpose the A.N.Di.P. association (National Association of Peritoneal Dialysis-Onlus;Enzo Siciliano) organized the DAY OF PREVENTION OF RENAL DISEASES which was held in AMATRICE the 15th of July 2017 called "WE START A NEW PATH OF LIFE TOGETHER". The goal of this initiative was to highlight and spread the importance of prevention and early diagnosis of renal disease in Amatrice and its surroundings. During this day, medical history, blood pressure measurements, urinalysis, serum creatinine and serum uric acid were carried out and we suggested to patients how to proceed, if necessary, in a further diagnostic and therapeutic process. We also recommended a correct lifestyle, based on healthy eating and regular physical activity. The choice to dedicate particular attention to the population tragically affected by the earthquake occurred to identify renal diseases, since they are a possible consequence of the earthquake, to draw attention to the importance of renal function and to demonstrate that simple routine checks may lead to an early diagnosis of unrecognized kidney diseases, also reducing cardiovascular risk.

KEYWORDS: Amatrice, chronic kidney disease, crush syndrome.

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (MRC) è una condizione molto diffusa e la sua prevalenza è in aumento in tutto il mondo (1–3). Lo studio CARHES in Italia ha mostrato una prevalenza del 6,5% nelle donne e del 7,5% negli uomini (4–5). Si definisce MRC la condizione in cui sia presente almeno da tre mesi una riduzione dell'estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) al di sotto di 60 ml/min/1.73m², oppure la presenza di un marcatore di danno renale quale: proteinuria, alterazioni del sedimento urinario, anomalie elettrolitiche da disordine tubulare, anomalie istologiche, alterazioni dei test di diagnostica per immagini del rene, storia di trapianto renale. La MRC e l'insufficienza renale cronica (IRC) non sono sinonimi poiché negli stadi 1 e 2 della MRC la funzione renale non è particolarmente alterata. La diagnosi e la stadiazione di MRC, secondo le linee guida KDIGO (1–2), si basano sull'eGFR, sulla presenza o meno di proteinuria, sull'esame delle urine e sull'ecografia renale e prevedono la classificazione della malattia in 5 stadi (Tabella 1).

Tabella 1

STADIO	DESCRIZIONE DEL DANNO RENALE	eGFR (ml/min/1.7m²)
1	Funzione normale o aumentata	>90 ml/min
2	Lieve compromissione funzionale	89-60 ml/min
3 a 3 b	Compromissione funzionale moderata	59-45 ml/min-44-30 ml/min
4	Compromissione funzionale grave	29-15 ml/min
5	Insufficienza renale terminale	<15 ml/min (o dialisi)

Classificazione MRC. Abbreviazioni eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate.

Lo stadio 3 è diviso in due sottogruppi: 3a (eGFR tra 59 e 45 ml/min) e 3b (eGFR tra 44 e 30 ml/min), in cui lo stadio 3b rappresenta un gruppo di pazienti ad alto rischio di complicanze e di evoluzione verso gli stadi terminali. Un altro parametro fondamentale per la valutazione del rischio è la presenza di proteinuria/albuminuria, distinguendo tre gradi di albuminuria: (A1 ≤ 30mg/g – A2 31-300mg/g – A3 ≥ 300 mg/g) consentendo insieme alla stima del filtrato glomerulare una migliore valutazione del rischio.

In questa GIORNATA DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE RENALI che si è tenuta ad Amatrice il 15.7.2017 chiamata "RICOMINCIAMO INSIEME UN NUOVO PERCORSO DI VITA", abbiamo voluto sottolineare e diffondere sul territorio di Amatrice e dintorni l'importanza della prevenzione e della precoce diagnosi delle malattie renali. Queste patologie sono molto spesso silenti, ma con elevato rischio per la funzione renale e il sistema cardiovascolare. La particolare attenzione rivolta alle popolazioni colpite tragicamente dal sisma è stata per vari scopi: individuare eventuali patologie renali, anche come postumi di fattori rischio e/o stress causati dal terremoto; far conoscere l'importanza della funzione renale nel garantire la corretta omeostasi dell'organismo e infine nel sottolineare come un semplice esame delle urine e dei semplici controlli di routine, possano essere sufficienti a svelare precocemente patologie renali silenti oltre a rallentare la progressione di patologie renali misconosciute e a ridurre i fattori di rischio e progressione a livello renale e cardiovascolare. "RICOMINCIAMO INSIEME UN NUOVO PERCORSO DI VITA": questo è il motto e lo spirito dell'iniziativa, proposta dall'A.N.Di.P. (Associazione Nazionale Dialisi Peritoneale-onlus "Enzo Siciliano"), in stretta collaborazione con la ASL e la U.O.C. Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale San Camillo de Lellis Rieti, il Comando Generale della Guardia di Finanza-Poliambulatorio G.d.F. Roma, la Sapienza Università di Roma, il supporto della C.R.I e con il Patrocinio della Società

Italiana di Nefrologia, della Regione Lazio, del Comune di Amatrice, con il sostegno del Comando Provinciale G.d.F. di Rieti, dell'Associazione Malati di Rene e del Forum nazionale delle Associazioni.

MATERIALI E METODI

L'evento ha avuto luogo Sabato 15 luglio 2017 dalle ore 09:00 alle ore 18:00, presso il PASS (Posto di Assistenza Socio Sanitaria) di Amatrice. Sono state allestite delle postazioni presso gli ambulatori del PASS, dove hanno operato docenti e laureandi del Corso di Laurea Magistrale della Facoltà di Medicina e Chirurgia della Sapienza, Università di Roma, specializzandi di nefrologia della medesima Università, personale medico ed infermieristico della UOC di Nefrologia e Dialisi di Rieti e del Poliambulatorio della Guardia di Finanza di Roma oltre a volontari della CRI. Sono state effettuate alcune indagini preliminari con riscontro immediato, è stata effettuata l'anamnesi dei pazienti, controllata la pressione arteriosa; eseguito un esame delle urine (attraverso degli stick urinari), valutata la creatininemia con calcolo del eGFR e l'uricemia attraverso sangue capillare con stick ematici. Si è pertanto cercato di effettuare un'attenta valutazione di precoci indici predittivi di danno renale e di eventuali fattori di rischio cardiovascolare. In base ai risultati ottenuti è stato suggerito al paziente se e come proseguire un ulteriore iter diagnostico, anche attraverso canali preferenziali, oltre a consigliare un corretto stile di vita, basato su un'alimentazione sana ed un'attività fisica regolare.

Esame urine

L'esame urine è a corredo di qualsiasi indagine clinica in quanto può suggerire la presenza di una nefropatia e discriminare la tipologia. Le anomalie del sedimento (presenza e tipo di cilinduria, globuli rossi e globuli bianchi) sono indicative di patologia nefrologica in atto anche se il eGFR non è alterato, ma possono, in presenza di riduzione del eGFR, essere l'espressione di una forma acuta o rapidamente progressiva che necessita di urgente valutazione nefrologica. Rimane ancora di competenza del Nefrologo la valutazione al microscopio del sedimento urinario per la ricerca di reperti ancora non valutati da tutti i sistemi esperti impiegati dai laboratori (ad es. presenza di cellule tubulari, cristallurie complesse, presenza di eosinofilia, precisa tipologia della cilinduria, aspetti inerenti la lipiduria). La presenza di ematuria isolata deve essere confermata in 3 determinazioni ed è, in primo luogo, suggestiva di patologia urologica, esclusa la quale diventa di pertinenza nefrologica. In questa circostanza i pazienti hanno effettuato solo degli stick urinari ma ovviamente i pazienti in cui sono state riscontrate delle anomalie sono stati inviati ad effettuare un esame completo delle urine con esame del sedimento urinario.

Analisi di laboratorio

Sono stati effettuati degli stick ematici su sangue capillare con un'apparecchiatura attraverso la quale sono state dosate la creatininemia e l'uricemia.

RISULTATI

Sono stati analizzati 106 pazienti (74 donne) con età media di 54.3 ± 19.8 aa. Sono state riscontrate sovrappeso e obesità, in particolare in 39 pazienti (41.3%) abbiamo riscontrato sovrappeso, riferito di recente insorgenza, successivo all'evento sismico, in 12 pazienti (12.7%) obesità di I, II e III grado, e solo in una paziente un quadro di visibile malnutrizione. In 35 pazienti (37.1%) è stata

riscontrata una riduzione del eGFR (28.2 ± 18.7 ml/min) nota solo in 4 persone, tra questi anche 3 persone molto giovani che non erano a conoscenza della problematica renale, senza fattori di rischio e/o familiarità. La maggior parte dei pazienti presentava uno stile di vita sedentario, anche quelli che in passato svolgevano regolarmente attività sportiva, dopo l'evento sismico avevano abbandonato ogni tipo di allenamento. La maggior parte dei pazienti presentava un elevato valore di peso specifico (PS) nelle urine, indice di una non corretta idratazione (1025-1030), inoltre è stata riscontrata ematuria in 37 pazienti (39.2%), proteinuria in 17 pazienti (18.4%), di questi solo 3 presentavano un'anamnesi positiva per patologia renale, degli altri pazienti nessuno era seguito da medici specialisti, in 6 pazienti (7.8%), abbiamo riscontrato leucocituria asintomatica, solo 1 di questi pazienti presentava una storia di cistiti ricorrenti. Inoltre abbiamo riscontrato uno scarso controllo pressorio in 12 pazienti (12.7%) già in terapia con farmaci antipertensivi, ed un primo riscontro di valori pressori elevati in 18 (19.1%) pazienti confermata da ripetute misurazioni. Abbiamo riscontrato anche elevati valori di uricemia in 13 pazienti (14.8%) di cui 2 già in terapia con allopurinolo. 16 (16.9%) pazienti hanno riferito di assumere frequentemente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), solo 4 (4.2%) riferivano però un abuso di tali medicinali. 22 pazienti (23.3%) hanno riferito abitudine tabagica di moderata entità, solo 3 (3.2%) di entità rilevante, 38 (40.2%) pazienti hanno riferito di assumere regolarmente alcolici e superalcolici.

DISCUSSIONE

Il modello organizzativo per prevenire la MRC e gestire il suo aggravamento e le complicanze è stato ben delineato dalle Linee Guida KDIGO del 2012 (1) che, in base alle categorie di rischio, individuano i tempi di monitoraggio della malattia e le figure professionali di riferimento, sottolineando il ruolo del medico di medicina generale (MMG) nella prevenzione primaria, nell'individuazione di soggetti a rischio e nella diagnosi precoce, aiutando il ruolo dello specialista nefrologo nel successivo corretto inquadramento diagnostico, nella valutazione dell'evoluitività e nella prevenzione della progressione della MRC e delle sue complicanze, oltre a consentire il trattamento dell'insufficienza renale e delle sue complicanze insieme allo specialista. La prevenzione primaria della MRC si rivolge a tutta la popolazione ponendo in essere, attraverso tutti i mezzi di informazione ed educazione disponibili, i suggerimenti sugli stili di comportamento in termini di alimentazione, controllo del peso corporeo, attività fisica regolare congrua con l'età, astensione dal fumo attivo e passivo. Il territorio e iniziative come la GIORNATA DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE RENALI hanno un ruolo fondamentale nel riconoscimento precoce della MRC e nell'avvio ad uno screening sistematico dei soggetti a rischio individuati. Vanno considerati a rischio i soggetti con: diabete, ipertensione arteriosa, esposizione cronica a sostanze nefrolesive (farmaci nefrotossici, mdc iodati etc), storia pregressa di insufficienza renale acuta (IRA), età superiore a 65 anni, anamnesi familiare positiva per nefropatia, malattie sistemiche ed ematologiche, malattie dell'apparato cardiovascolare, situazioni di nota riduzione della massa nefronica (i soggetti con rene singolo congenito o acquisito anche con normale filtrato glomerulare sono per definizione soggetti con malattia renale cronica stadio 1). La popolazione che presenta queste condizioni predisponenti deve essere seguita con particolare attenzione per ridurre o eliminare i fattori di rischio e deve essere valutata periodicamente per la diagnosi precoce di malattia. Anche nei pazienti con nota MRC vanno controllati e possibilmente eliminati i fattori di rischio di progressione, quali: fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, proteinuria, assunzione ed esposizione a sostanze e farmaci nefrotossici, patologie urologiche, come l'ostruzione del tratto urinario inferiore, diabete in cui il controllo glicemico deve essere ottimale. E' raccomandato uno stile di vita sano con attività fisica, mantenimento del peso forma ed un comportamento alimentare che preveda un regime dietetico normoproteico (0,7-1 gr/kg/die) con corrette quantità di fosforo e sodio. La pressione arteriosa sistemica deve essere strettamente controllata

preferendo possibilmente come farmaci di prima scelta gli ACE inibitori ed i sartani (ACEI/ARB) che vanno utilizzati a dosi crescenti e che possono essere associati ad altri farmaci antiipertensivi per raggiungere i valori target. La proteinuria deve essere ridotta, utilizzando gli ACEI/ARB anche con valori pressori normali nei limiti della tolleranza individuale e della stabilità degli elettroliti. I pazienti con MRC devono essere monitorati per valutare la velocità di progressione della malattia renale e la comorbidità cardiovascolare (6). Pertanto la diagnosi di MRC, la valutazione della sua entità, l'identificazione delle eventuali comorbidità e dei fattori di progressione del danno renale, può consentire al paziente di migliorare notevolmente la prognosi sia renale che cardiovascolare. E' importante inoltre il riconoscimento degli eventi acuti sovrapposti e degli eventuali esiti dello stesso da parte del MMG, che richiedono una particolare attenzione e l'invio allo specialista nefrologo. La GIORNATA DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE RENALI, si è tenuta ad Amatrice, per ripartire proprio da quella popolazione così profondamente provata dal sisma, e anche per valutare eventuali esiti di rhabdmiolisi, infatti, un terremoto porta con sé una sequela importante di IRA che può necessitare anche di trattamento dialitico. Il motivo principale dell'IRA a seguito del terremoto è la distruzione muscolare da schiacciamento che determina quella che viene chiamata la rhabdmiolisi, in pratica la distruzione delle cellule muscolari. La morte muscolare determina a sua volta immissione in circolo di mioglobina che precipita a livello dei tubuli renali determinando il danno acuto che si accompagna ad aumento della concentrazione di potassio e calcio che possono determinare aritmie anche fatali. Inoltre si possono manifestare anche quadri come la coagulazione intravascolare disseminata e la sindrome compartimentale che comporta un notevole richiamo di liquidi verso i muscoli danneggiati che può portare anche alla perdita di arti se non adeguatamente e precocemente trattata. La sindrome compartimentale può divenire letale per il paziente a causa dello shock e provoca spesso alterazioni neurologiche anche permanenti (7). I disastri naturali colpiscono enormi popolazioni, che hanno bisogno di adeguate infrastrutture e di un sostegno per sopravvivere. Il trattamento di entrambe le malattie renali acute e croniche è particolarmente problematico dopo i disastri, poiché richiedono tecnologie e attrezzature complesse oltre a farmaci specifici. La terminologia del "disastro renale" è stata introdotta dopo il terremoto in Armenia. Il termine "sismonefrologia" è stato introdotto per descrivere la necessità di trattare non solo un gran numero di casi di IRA, ma anche la gestione di pazienti con IRC non ancora in trattamento sostitutivo, così come di pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale e pazienti trapiantati. Questa formulazione è stata in seguito sostituita da "nefrologia del disastro", perché oltre ai terremoti, molti altri disastri come uragani, tsunami o guerre possono avere un impatto negativo sul risultato finale dei pazienti affetti da patologie renali. La nefrologia del disastro descrive la gestione dei molti problemi medici e logistici nel trattamento dei pazienti affetti da malattie renali in circostanze difficili. L'apprendimento e l'applicazione dei principi di base della nefrologia del disastro è vitale per ridurre al minimo il rischio di morte sia nei pazienti con IRA che nei pazienti con MRC e IRC. L'intervento di nefrologi esperti in questa fase è di vitale importanza per ridurre complicazioni e morte, la Società Italiana di Nefrologia, infatti, anche nel recente devastante terremoto di Lazio, Abruzzo e Marche, si è attivata ponendo a disposizione del ministero risorse umane e tecniche oltre al gruppo italiano della "task force" internazionale sui terremoti (7, 8). Sono stati sottoposti a terapia sostitutiva continua della funzione renale nel mese di agosto e settembre 2016, nelle ore e nei giorni successivi al sisma, c/o la UOC di Nefrologia e Dialisi – ASL – P.O. di Rieti n. tre soggetti: tre uomini, due di Amatrice ed uno di Accumoli, con Crush Syndrome e insufficienza renale acuta. Gli interventi tempestivi nel soccorso hanno determinato successivamente anche il buon esito delle terapie rapidamente instaurate c/o il suindicato P.O. di Rieti. Tutti i pazienti hanno presentato il ripristino della funzione renale e sono attualmente in buone condizioni generali. Infatti, in questa popolazione possono persistere esiti importanti dei danni provocati dal sisma anche sottoforma di IRA, che può essere un fattore predisponente allo sviluppo di malattia o insufficienza renale cronica, ecco perché, oltre al

significato simbolico di voler ripartire insieme alle popolazioni così provate da questo evento, abbiamo scelto Amatrice e dintorni per la GIORNATA DI PREVENZIONE DELLE MALATTIE RENALI il 15.7.2017 intitolata appositamente RICOMINCIAMO INSIEME UN NUOVO PERCORSO DI VITA. In questa giornata sono state riscontrate numerose condizioni che potevano mettere a rischio i pazienti determinando o facendo progredire un danno renale e cardiovascolare, come l'iperuricemia, fattore oramai noto di rischio cardiovascolare che si associa all'ipertensione arteriosa (9), oppure il riscontro di elevati valori di pressione arteriosa, per cui è stato consigliato un attento monitoraggio pressorio domiciliare e dal proprio MMG. La prevalenza della MRC o IRC negli adulti con ipertensione, è alta e in progressivo aumento (10), e si associa con l'età maggiore di 50 anni, il sesso femminile, l'obesità e l'iperuricemia. La concentrazione di acido urico è un fattore di rischio indipendente per insufficienza renale nei primi stadi della MRC e ha una stretta relazione con la mortalità per tutte le cause nella IRC. Le concentrazioni sieriche di acido urico aumentano nella MRC e possono portare a lesioni tubulari, disfunzione endoteliale, stress ossidativo e infiammazione intrarenale (11). Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra alti livelli di acido urico sierico, ipertensione e MRC (9–11). Inoltre abbiamo riscontrato in una percentuale rilevante di casi, una non corretta idratazione, condizione che può favorire un peggioramento della funzione renale. L'acqua è essenziale per la vita, rappresenta il più grande singolo nutriente in termini di assunzione e deve essere reintegrata quotidianamente attraverso il consumo di cibo e fluidi. Assunzioni adeguate sono state stabilite sulla base dei dati relativi alla popolazione, tuttavia, il fabbisogno giornaliero di acqua è altamente individuale e dipende dall'ambiente, dall'attività, dalla dieta e da altri fattori. Vari biomarcatori di concentrazione di urina consentono il monitoraggio dell'idratazione giornaliera a livello individuale (12, 13). Nello specifico, l'osmolalità delle urine (UOsm) è il biomarcatore più preciso e non invasivo disponibile per valutare il processo di idratazione delle 24 ore, poiché rappresenta la somma netta di guadagni, perdite e risposte neuroendocrine che agiscono per mantenere l'omeostasi dell'acqua dell'organismo e risponde rapidamente ai cambiamenti nell'assunzione giornaliera di acqua. Recentemente, Perrier et al (14) hanno proposto un valore di UOsm a 24 ore di ≤ 500 mOsm / kg come obiettivo ragionevole per la concentrazione di urina, che riflette un'adeguata assunzione totale di acqua per compensare le perdite giornaliere, ridurre la vasopressina circolante e garantire un sufficiente output urinario per ridurre il rischio di eventuali effetti sulla salute renale. Tuttavia l'obiettivo basato sul valore dell'UOsm presenta la limitazione di non essere facilmente misurabile giorno per giorno; inoltre, medici, allenatori e dietisti non hanno la possibilità di misurare UOsm nella loro pratica clinica o sul campo, limitando la sua utilità come strumento di monitoraggio dell'idratazione per la popolazione più numerosa (15). Due metodi alternativi per misurare la concentrazione di urina con maggiore applicabilità clinica sono il PS dell'urina, che può essere facilmente misurato dai medici e il colore delle urine (UCol), che può essere auto-valutato. Ad oggi non sono stati pubblicati valori standard per il PS né per il UCol, corrispondenti ad una UOsm ≤ 500 mOsm / kg, anche se alcuni autori come Cheuvront et al. (16) riportano un PS < 1.020 come indice di una corretta idratazione. La non corretta idratazione riscontrata in questi pazienti potrebbe anche favorire un insulto a livello renale, soprattutto in chi presentava già un basso eGFR, oppure in chi faceva un uso eccessivo o un abuso di FANS. I FANS possono ridurre il flusso sanguigno renale, causare l'ostruzione tubulare attraverso la deposizione di cristalli e indurre citotossicità diretta e meccanismi di danno immunitario cellulo-mediato che portano al verificarsi di IRA (17). Un altro sintomo che è comunemente causato dai FANS è la nefrite interstiziale che può portare ad una progressione della MRC (18). L'età avanzata e la MRC sottostante sono anche correlate all'insorgenza di IRA durante l'uso di FANS, vari studi hanno dimostrato che il rischio di deterioramento della funzione renale aumenta di 3-4 volte nei pazienti con ridotta funzione renale pre-esistente rispetto a quelli con normale funzione renale (17). In particolare, i FANS sono comunemente prescritti a persone con IRC, nonostante le indicazioni ad

evitarli in questa popolazione. E' stata inoltre riscontrata la presenza di ematuria, che se isolata deve essere confermata in 3 determinazioni ed è, in primo luogo, suggestiva di patologia urologica, esclusa la quale diventa di pertinenza nefrologica, leucocituria che è un segno particolarmente specifico e può essere dovuto ad un'infezione delle vie urinarie (nella maggior parte dei casi), o più raramente alla presenza di corpi estranei nel tratto genito-urinario, ad una malattia ateroembolica renale in caso di eosinofilia, alla tubercolosi urogenitale o a nefrolitiasi. Inoltre abbiamo riscontrato proteinuria in 17 soggetti di cui solo 3 presentavano un'anamnesi positiva per patologia renale. La proteinuria è un noto fattore di rischio indipendente sia per la progressione della malattia renale che per la prognosi cardiovascolare e viene utilizzato dalle linee guida KDIGO per la stratificazione del rischio (1, 6). Ovviamente questi pazienti sono stati inviati ad effettuare un esame completo delle urine con studio del sedimento urinario, essenziale per confermare e caratterizzare le alterazioni riscontrate da far valutare al MMG che avrebbe eventualmente indirizzato il paziente ad uno specialista urologo o nefrologo. Inoltre abbiamo riscontrato dei casi non noti di ridotta funzione renale, superiore a quella attesa per l'età, in alcuni casi accompagnata dalla presenza di comorbidità. L'insufficienza renale cronica costituisce un fattore di rischio per morte e perdita dell'autonomia personale sia nella popolazione generale sia in popolazioni selezionate, infatti, già lo stadio 3 KDOQI (eGFR tra 30 e 59 ml/min/1,73 m²) si caratterizza per una mortalità maggiore che nella fascia con eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m² (1, 2, 6). Nella popolazione generale esistono diverse evidenze che supportano il ruolo prognostico dell'insufficienza renale. L'insufficienza renale è un fenomeno la cui prevalenza risulta fortemente età correlata sia per la fisiologica involuzione senile del rene, sia per il coesistere di varie comorbidità in grado di danneggiare il rene e la cui prevalenza aumenta con l'età. L'età si associa con l'elevata incidenza e prevalenza di due condizioni, il diabete e l'ipertensione, che più delle altre comorbidità età-correlate accrescono il rischio di insufficienza renale (19). Sono state inoltre riscontrate cattive abitudini alimentari, sedentarietà, tabagismo e assunzione di alcolici, riferite come decisamente aumentate rispetto alle abitudini della popolazione precedentemente all'evento sismico. È noto che il danno da fumo si estrinseca a livello renale con diversi meccanismi: il piombo e il cadmio causano glomerulosclerosi e possono innescare una glomerulonefrite da IgA, mentre la nicotina è nota aumentare la proteinuria nei soggetti diabetici ma anche l'ipertono simpatico e, specie in presenza di alcool, favorire la perossidazione lipidica. I vari fattori di rischio hanno un effetto cumulativo nel determinismo dell'insufficienza renale, ma quest'ultima rappresenta un determinante prognostico autonomo. Pertanto, il suo precoce riconoscimento e la sua ottimale terapia o la rimozione dei fattori di rischio, assolve un ruolo rilevante nella cura del paziente soprattutto se anziano. Purtroppo, proprio nell'anziano, la diagnosi precoce è spesso resa difficile dalla riduzione della massa magra e quindi anche della dismissione di creatina, precursore della creatinina. Ne può derivare in alcuni casi una riduzione della eGFR con valori di creatinina normali, o anche ai limiti bassi della norma. È questa la cosiddetta insufficienza renale occulta o misconosciuta che rappresenta un fenomeno tipicamente geriatrico (19). Nel nostro campione, anche se limitato sono state riportate elevate percentuali di sovrappeso e obesità, noto fattore di rischio sia a livello renale che cardiovascolare. Gli effetti renali nocivi dell'obesità sono noti già dall'infanzia, sebbene non siano noti la storia naturale e lo spettro clinico della malattia renale correlata all'obesità. Nei soggetti obesi con malattia renale precoce, l'identificazione del danno renale, l'attuazione di strategie preventive e un trattamento tempestivo sono essenziali per migliorare i risultati clinici. Per cui abbiamo consigliato a questa popolazione così provata, un attento monitoraggio pressorio, una dieta iposodica, e dove necessario ipocalorica, sospensione del fumo, limitazione di bevande alcoliche, non assunzione di FANS, terapia idropinica, ed una regolare attività fisica, come consigliato dalle linee guida internazionali. Inoltre abbiamo consigliato ai pazienti con evidenti fattori di rischio un controllo degli esami ematochimici e, se necessario dell'esame urine con sedimento urinario, inviando il paziente ad effettuare una visita

nefrologica, se necessario, attraverso una via preferenziale, grazie alla collaborazione della UOC Nefrologia e Dialisi, dell'Ospedale San Camillo de Lellis di Rieti, presenti all'evento. Un altro aspetto fondamentale che è emerso in questa giornata, sono le difficoltà psicologiche, chiaramente evidenziate dalla popolazione, che potrebbero essere alla base delle non corrette abitudini e che condizionano i fattori di rischio comparsi in questa popolazione. Gli aspetti psicologici evidenziati ci hanno portato a raccogliere la necessità espressa dalla popolazione, come anche suggerito dal sindaco di Amatrice, Sergio Pirozzi, di poter disporre di un supporto psicologico. Pertanto attualmente è in corso l'organizzazione di un'equipe di psicologi che possa seguire periodicamente questa popolazione attraverso gruppi di sostegno e/o percorsi individuali, grazie all'A.N.Di.P. Associazione Nazionale Dialisi Peritoneale Onlus "Enzo Siciliano", al Comando Generale della Guardia di Finanza- Poliambulatorio di Roma e alla Sapienza Università di Roma, che si stanno occupando dell'organizzazione.

Acknowledgment

Si ringrazia, la ASL di Rieti, la U.O.C. Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale San Camillo de Lellis Rieti, la società Italiana Di Nefrologia, l'Università Sapienza di Roma, la Regione Lazio, il Sindaco di Amatrice, il Comando Generale della Guardia di Finanza- Poliambulatorio di Roma, il Comando Provinciale di Rieti, la CRI per il sostegno ed il contributo prestato al progetto, Associazione Malati di Rene. Un ringraziamento ad Inventawide Srl per l'organizzazione dell'evento a titolo puramente gratuito.

BIBLIOGRAFIA

1. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES K/DOQI For Chronic Kidney Disease: valuation, Classification and Stratification.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
3. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
4. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, De Curtis A, Palmieri L, Iacoviello L, Conte G, Chiodini P, Sorrentino F, Coppo R, Vanuzzo D, Scherillo M, Giampaoli S. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study. *G Ital Nefrol*. 2011 Jul-Aug; 28(4): 401-7.
5. De Nicola L, Dal Canton A; Gruppo di Ricerca CARHES. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: the CARHES study. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 May; 11(5 Suppl 3):106S-108S.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
7. Quintaliani G. Insufficienza renale. Nei terremoti è questione di vita o di morte.
8. Sever MS, Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Disaster nephrology: a new concept for an old problem. *Clin Kidney J*. 2015 Jun; 8(3): 300-9.
9. Hamadou B, Boombhi J, Kamdem F, Fitame A, Amougou SN, Mfeukeu LK, Nganou CN, Menanga A, Ashuntantang G. Prevalence and correlates of chronic kidney disease in a group of patients with hypertension in the Savannah zone of Cameroon: a cross-sectional study in Sub-Saharan Africa. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec; 7(6): 581-588.
10. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017 Nov 10. *Am J Kidney Dis*. 2018 Mar; 71(3):362-370.
11. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibitors on Blood Pressure and Renal Function. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct 25; 19(12):95.
12. Perrier ET, Bottin JH, Vecchio M, Lemetais G. Criterion values for urine-specific gravity and urine color representing adequate water intake in healthy adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Apr; 71(4):561-563.
13. Manz F, Wentz A. 24-h hydration status: parameters, epidemiology and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (Suppl 2), S10-S18.
14. Perrier ET, Armstrong LE, Daudon M, Kavouras S, Lafontan M, Lang F et al. From state to process: defining hydration. *Obes Facts* 2014; 7 (Suppl 2), 6-12.
15. Perrier ET, Buendia-Jimenez I, Vecchio M, Armstrong LE,

- Tack I, Klein A. Twenty-four-hour urine osmolality as a physiological index of adequate water intake. *Dis Markers* 2015; 2015: 231063.
16. Cheuvront SN, Sawka MN. Hydration assessment of athletes. *Sports Sci Exchange* 2005; 18: 1–6.
17. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017 Aug 1;18(1):256.
18. Murray MD, Brater DC, Tierney WM, Hui SL, McDonald CJ. Ibuprofen-associated renal impairment in a large general internal medicine practice. *Am J Med Sci.* 1990; 299(4): 222–9.
19. R. Antonelli Incalzi, C. Pedone, A. Corsonello. Concealed renal failure: a typical geriatric issue. *G Gerontol* 2009; 57: 235-239.
20. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Jan 17.

Il “Triage nefrologico ambulatoriale”: un modello organizzativo in supporto all’ambulatorio della Malattia Renale Cronica

Articoli originali

Giorgio Soragna, Francesca Bermond, Laura Fabbrini, Amelia Rodofili, Aldo Soragna, Maggiorina Bauducco (CPSI), Aspasia Panunzi (CPSI), Ada Ramondetti (CPSI), Cristiana Cerri (CPSE), Corrado Vitale.

SC Nefrologia e Dialisi, AO Ordine Mauriziano di Torino.



Giorgio Soragna

Corrispondenza a:

Dott. Giorgio Soragna
SC Nefrologia e Dialisi - AO Mauriziano
Largo Turati 62 - 10128 Torino
Tel: 011 5082424
Fax: 011 5082425
E-mail: gsoragna@mauriziano.it

ABSTRACT

I malati cronici necessitano di un supporto continuo da parte del personale sanitario, che deve essere in grado di individuare precocemente i loro bisogni e trattarli nella maniera ottimale per evitare che evolvano in quadri più gravi e difficilmente risolvibili.

Nell’ambito del nostro Ambulatorio di Malattia Renale Avanzata (MaReA) abbiamo istituito il “Triage Nefrologico Ambulatoriale” (TNA), uno strumento di continuità assistenziale teso a facilitare, tramite colloquio telefonico, un servizio di *counselling* per i pazienti a domicilio qualora insorgano problemi clinico-assistenziali tra una visita nefrologica e l’altra.

Tramite una linea telefonica dedicata, i pazienti possono contattare l’Ambulatorio MaReA ed esporre i loro quesiti, o riferire problemi clinici, all’infermiere addetto al TNA.

Per una comunicazione telefonica efficace, il paziente viene preliminarmente istruito a tenere sotto osservazione e registrare alcuni sintomi e/o segni significativi delle proprie condizioni cliniche: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso corporeo, diuresi, edemi declivi, dispnea, disuria, sintomatologia gastrointestinale, dolore.

L’infermiere del TNA, avvalendosi di flow-chart appositamente allestite per questa attività, interroga il paziente in modo strutturato e inquadra il problema da lui riferito telefonicamente in differenti categorie, a seconda della tipologia e del grado di urgenza.

Questa procedura, concettualmente simile a quella eseguita nei Dipartimenti di Emergenza, consente quindi all’infermiere del TNA di predisporre l’intervento più appropriato (consiglio telefonico, visita ambulatoriale extra, ospedalizzazione del paziente).

Il TNA può essere uno strumento utile per monitorare il decorso clinico del paziente a domicilio con malattia renale avanzata, prevenire eventuali complicazioni e ottimizzare l’impiego delle risorse umane ed economiche.

PAROLE CHIAVE: Malattia Renale Avanzata, Triage, Educazione al paziente.

ABSTRACT

The clinical course of outpatients with advanced chronic kidney disease requires a close monitoring by the nephrology team, in order to identify emerging clinical problems promptly and prevent subsequent complications.

With the aim of improving the outpatient management in our clinic dedicated to advanced renal failure, we implemented the “Nephrology Clinic Triage” (NCT).

This organizational model is coordinated by the nephrologist and supported by nurses. In case the outpatients, or their caregivers, have clinical problems or need advice, they can easily get in touch with a nephrology nurse by a dedicated telephone line. The nurse, who had been specifically trained for this purpose, interviews the patient by telephone and track his health conditions using dedicated flow-charts.

The patients must be able to answer in a suitable way to the telephone interview on which NCT is based. Therefore, all patients referring to nephrology clinic are trained to record and report properly by telephone some relevant clinical parameters (i.e., blood pressure, body temperature, heart rate, body weight, urine volume) and clinical signs (dyspnea, dysuria, diarrhea, nausea, vomiting, abdominal/lumbar/chest pain).

On the basis of the information obtained by means of NCT, the nurse can identify the patient’s need and classify its severity and priority by means of a color-coding system. The subsequent medical intervention (telephone conversation, scheduled appointment, hospitalization) is planned accordingly.

The implementation of NCT may be useful to monitor the clinical course of outpatients with advanced chronic renal failure also when they are home, thereby reducing the risk of harmful complications and hospitalization.

KEYWORDS: end stage renal failure, triage, patient education.

Introduzione

La malattia renale cronica mostra oggi una diffusione crescente, in particolare nella popolazione anziana, dove frequentemente decorre associata ad altre patologie, configurando quadri clinici di complessiva fragilità (1, 2).

Nel 2013, la Regione Piemonte istituì gli ambulatori della Malattia Renale Avanzata (MaReA), finalizzati alla presa in carico dei pazienti con nefropatia in stadio IV-V, fissando tra gli obiettivi principali l'accesso al trapianto renale pre-emptivo, da donatore cadavere o vivente (3). Da allora, gli ambulatori MaReA si sono venuti configurando come il luogo di coordinamento della complessa gestione clinico-assistenziale di questi pazienti, sovente in cura presso diversi specialisti oltre al nefrologo.

Affinché questi obiettivi possano essere perseguiti con efficacia, è importante in primo luogo che i pazienti siano adeguatamente informati sulla malattia renale e sul loro stato di salute generale. Questa consapevolezza potrà consentire di compiere scelte più motivate di fronte alle diverse opzioni terapeutiche che saranno prospettate loro dal nefrologo, quali ad esempio il trapianto pre-emptivo, la terapia renale sostitutiva, oppure il trattamento conservativo ad libitum (4).

Altrettanto importanti sono il coinvolgimento e la responsabilizzazione anche dei familiari dei pazienti e dei loro caregivers domiciliari.

Per la realizzazione di un percorso clinico-assistenziale condotto secondo questi presupposti è opportuno che siano predisposti anche specifici percorsi formativi, rivolti ai soggetti interessati.

Inoltre, considerando la fragilità clinica di molte persone afferenti all'ambulatorio MaReA, sarebbe importante poter monitorare il decorso della loro malattia anche tra una visita nefrologica ambulatoriale e l'altra. Così facendo, lo staff nefrologico potrebbe individuare precocemente situazioni di potenziale criticità e, intervenendo tempestivamente, prevenirne l'evoluzione verso condizioni più gravi e complesse.

Tuttavia, la realizzazione di una maggior interattività tra l'ambulatorio MaReA e il paziente domiciliare richiede la configurazione di apposite modalità e canali di comunicazione.

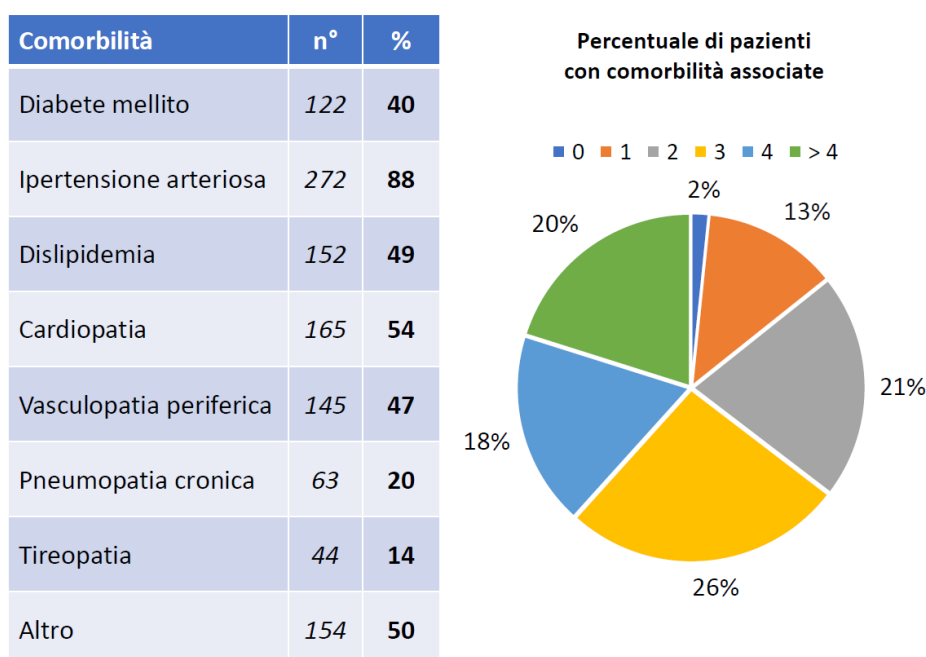
Pertanto, con l'obiettivo di adeguare il nostro ambulatorio MaReA ad alcuni dei criteri sopra indicati, abbiamo implementato il "Triage Nefrologico Ambulatoriale" (TNA), oggetto della presente trattazione.

Pazienti e Metodi

Il nostro ambulatorio MaReA è attivo dal lunedì al venerdì, dalle ore 8 alle ore 16. Vi afferiscono attualmente oltre 300 pazienti, con età media di 77 ± 11 anni (range 36-97 aa) e $GFR \leq 30$ ml/min.

Le condizioni di fragilità clinica sono frequenti, sia nei casi di importanti comorbidità, spesso multiple (Figura 1), sia nei casi di inadeguatezza delle figure di supporto, familiari o caregivers.

Figura 1



Comorbidità associate all'Insufficienza Renale Cronica nei pazienti dell'ambulatorio MaReA (dati aggiornati a novembre 2017).

Il personale sanitario è costituito da tre Nefrologi, operativi anche nei settori di Emodialisi, Dialisi Peritoneale e Trapianto, e due Infermieri Professionali dedicati.

Un tradizionale programma di visite ambulatoriali periodiche può non essere sufficiente a supportare adeguatamente le necessità di pazienti di questo tipo, ad esempio quando essi si trovino ad attraversare momenti di difficoltà tra un controllo ambulatoriale e l'altro. In queste circostanze, la possibilità di disporre di un *counselling* qualificato anche dal proprio domicilio potrebbe evitare iniziative autonome, spesso inadeguate, da parte dei pazienti, quali ad esempio auto-aggiustamenti terapeutici o inappropriati accessi in Pronto Soccorso.

Per motivi logistici ed economici, il supporto domiciliare non può prescindere da impiegare anche forme di comunicazione a distanza. Tuttavia, perché questa risulti efficace, non è sufficiente la disponibilità di adeguati supporti tecnologici e telematici, ma è necessario che tutti gli interlocutori (il paziente e lo staff medico-infermieristico) condividano un linguaggio ben codificato, che renda i contenuti stessi della loro comunicazione chiari e affidabili.

Con questi obiettivi, seguendo i principi del "Care Chronic Model", che prevede l'interazione tra "un paziente informato ed attivo e un team preparato e proattivo" (5), abbiamo implementato il TNA nel nostro ambulatorio MaReA.

Il Triage Nefrologico Ambulatoriale (TNA)

In analogia con il Triage applicato presso i Dipartimenti di Emergenza ospedalieri (6, 7), anche il TNA prevede che il primo interlocutore del paziente che si rivolge alla struttura sanitaria sia un Infermiere Professionale, con la differenza che, nel caso del TNA, il colloquio tra paziente e infermiere avviene tramite il telefono, con i limiti e le difficoltà del caso.

Per l'implementazione del TNA, nella nostra esperienza sono risultati indispensabili alcuni requisiti di base, schematizzati nella Tabella 1 e qui di seguito illustrati in dettaglio.

Tabella 1

Il Triage Nefrologico Ambulatoriale. Requisiti organizzativi.

- a) Personale medico in continuità con i settori di Dialisi e Trapianto.
- b) Personale infermieristico dedicato all'Ambulatorio MaReA
- c) Strumenti di comunicazione tra lo staff nefrologico e il paziente domiciliare:
 - linea telefonica dedicata
 - e-mail
- d) Percorso formativo per gli utenti:
 - Incontri educazionali con i pazienti e i loro caregivers
 - Documentazione di supporto (manuali, brochures)

Personale Infermieristico dedicato.

Gli infermieri professionali dell'Ambulatorio MaReA, impegnati a tempo pieno in questo settore, eseguono i prelievi ematici preliminari ai controlli nefrologici, supportano il nefrologo nel corso delle visite (rilevazioni biometriche, aggiornamento anamnestico, riconciliazione della terapia farmacologica), assistono il paziente nell'organizzazione del percorso di immissione in lista attiva di trapianto (LAT) e svolgono attività formativa e informativa per i pazienti e i loro caregivers domiciliari (dieta, stili di vita, corretta assunzione delle terapie).

Attraverso queste attività, gli infermieri acquisiscono un'approfondita conoscenza dei pazienti e del loro entourage familiare, che si rivela molto importante per migliorare l'affidabilità dei colloqui telefonici e dei loro contenuti.

Strumenti di comunicazione tra lo staff nefrologico e il paziente.

Il paziente può contattare l'ambulatorio MaReA mediante una linea telefonica dedicata, configurata su dect portatile, dalle ore 8 alle 16, dal lunedì al venerdì.

Affinché il colloquio telefonico con l'infermiere avvenga in modo snello ed efficace, i pazienti sono istruiti a rilevare e annotare, prima di eseguire la telefonata, alcuni sintomi e/o segni clinici fondamentali: alterazioni della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del peso e della diuresi; comparsa di edemi declivi e/o di dispnea; disuria; vomito e/o diarrea; dolore addominale, lombare o toracico (Tabella 2).

Tabella 2

Sintomi e segni che il paziente deve registrare prima della telefonata al TNA	
-	alterazioni della pressione arteriosa
-	alterazioni della frequenza cardiaca
-	alterazioni del peso
-	alterazioni della diuresi
-	comparsa di edemi declivi
-	comparsa di dispnea
-	comparsa di disuria o di alterazioni macroscopiche dell'urina
-	presenza di sintomatologia gastro-intestinale (vomito e/o diarrea)
-	comparsa di dolore (addominale, lombare o toracico)
-	eventuali effetti collaterali dei farmaci utilizzati

Quando la telefonata del paziente è motivata da criticità di tipo clinico, l'infermiere del TNA inquadra il problema secondo un codice-colore, indicatore di gravità e urgenza, e attiva il relativo intervento assistenziale previsto: un consiglio telefonico (infermieristico o medico, con tempistica variabile secondo il codice assegnato), un controllo presso il medico curante o una visita nefrologica ambulatoriale anticipata, oppure l'invito al paziente a recarsi immediatamente in Pronto Soccorso (Tabella 3).

Tabella 3

Codice Bianco	Situazione non urgente, che non necessita del coinvolgimento medico. <i>Esempio: dubbi sull'assunzione della terapia, della dieta, domande relative alla preparazione per esami strumentali (es. dieta per esami endoscopici), richiesta di spostamento della data della visita nefrologica.</i>
Codice Verde	Situazione non urgente, che non richiede il coinvolgimento immediato del medico, il quale verrà comunque informato della chiamata. <i>Esempio: controllo pressorio non ottimale, modesto incremento del peso corporeo, comparsa di modesti edemi declivi, disturbi minzionali.</i>
Codice Giallo	Situazione di urgenza intermedia, che necessita dell'intervento del medico, immediato o in tempi brevi. <i>Esempio: alterazioni pressorie di moderata entità, significativi incrementi ponderali, comparsa di importanti edemi declivi, modesta dispnea, dolore non chiaramente diagnosticabile.</i>
Codice Rosso	Situazione grave, che necessita dell'immediato coinvolgimento del medico. <i>Esempi: dispnea importante, dolore toracico, iperpiressia refrattaria alla terapia.</i>

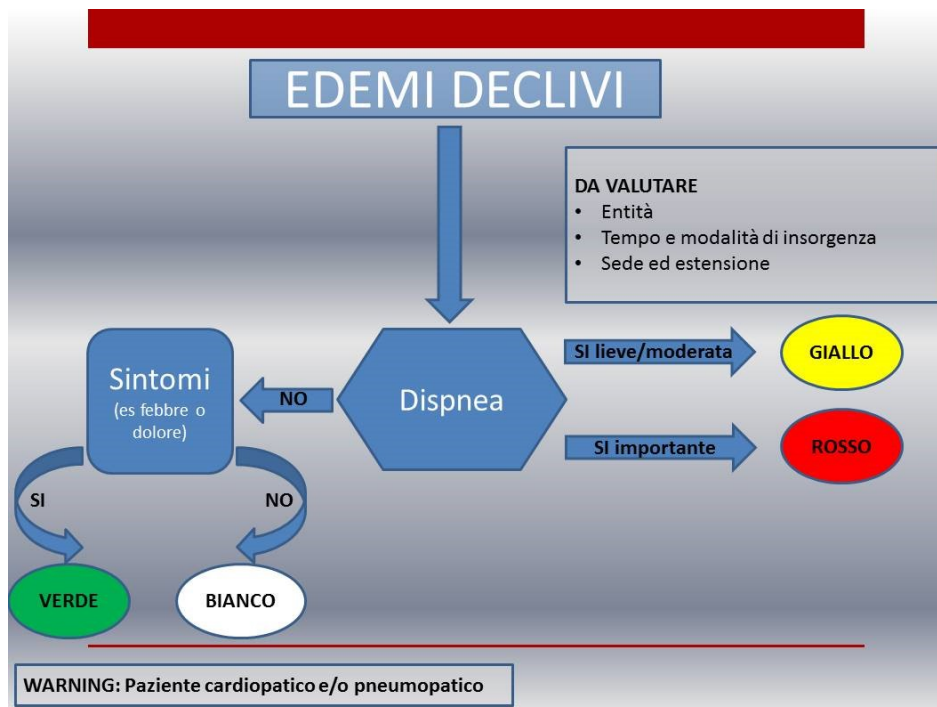
Rappresentazione schematica del codice colore nel Triage Nefrologico Ambulatoriale.

Per svolgere l'attività di triage in modo adeguato, l'infermiere dell'ambulatorio MaReA si avvale di apposite flow-chart riportate su moduli cartacei, dove annota le risposte fornite dal paziente nel corso della telefonata.

Le flow-charts da noi predisposte riguardano alcuni segni e sintomi fondamentali, quali: edemi declivi, incremento ponderale, ipertensione arteriosa, febbre, vertigini, cefalea, disturbi urinari; inoltre forniscono indicazioni al colloquio per lipotimia, disturbi del ritmo cardiaco, colica

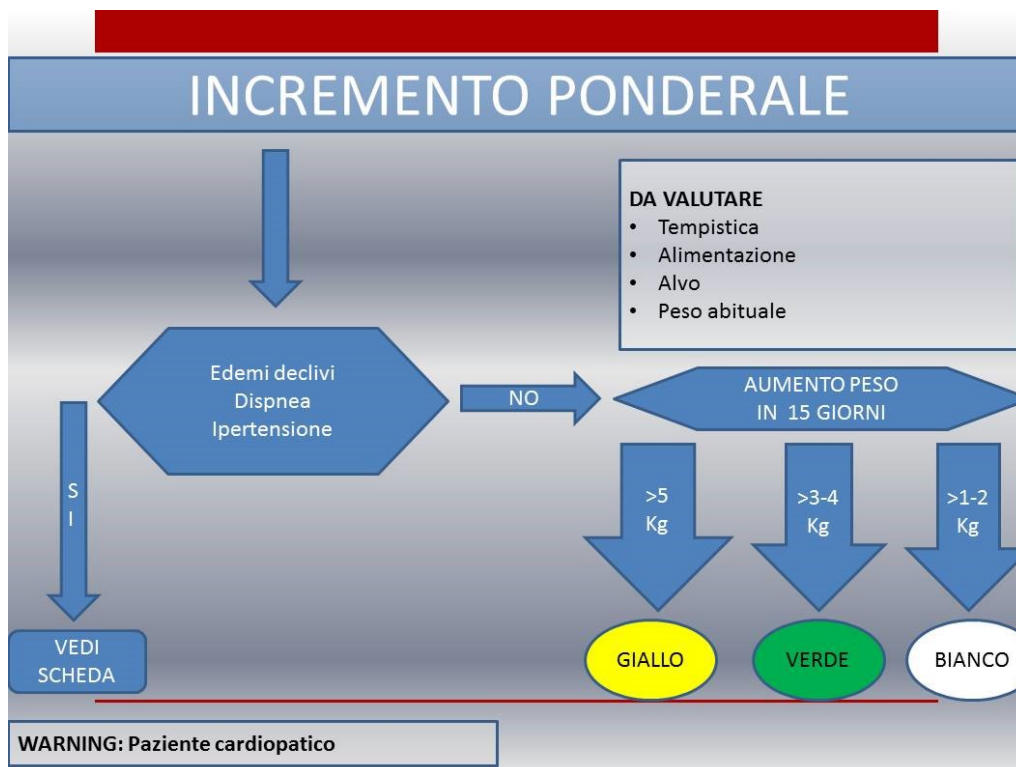
addominale (Figura 2, Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9, Figura 10, Figura 11).

Figura 2



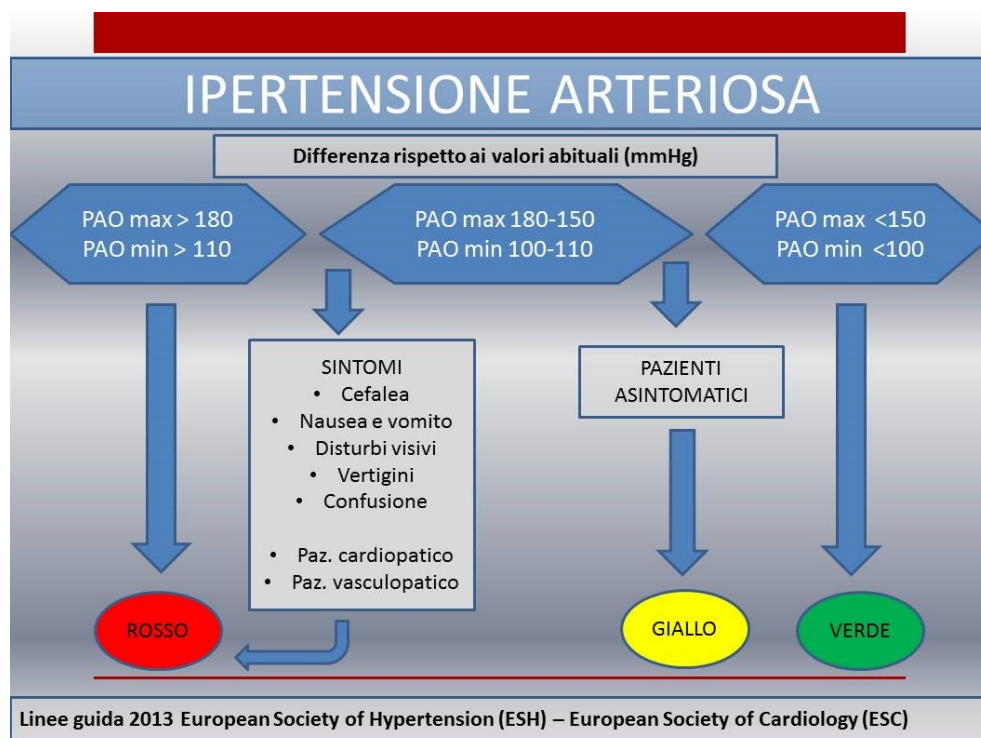
Comorbidità associate all'Insufficienza Renale Cronica nei pazienti dell'ambulatorio MaReA (dati aggiornati a novembre 2017).

Figura 3



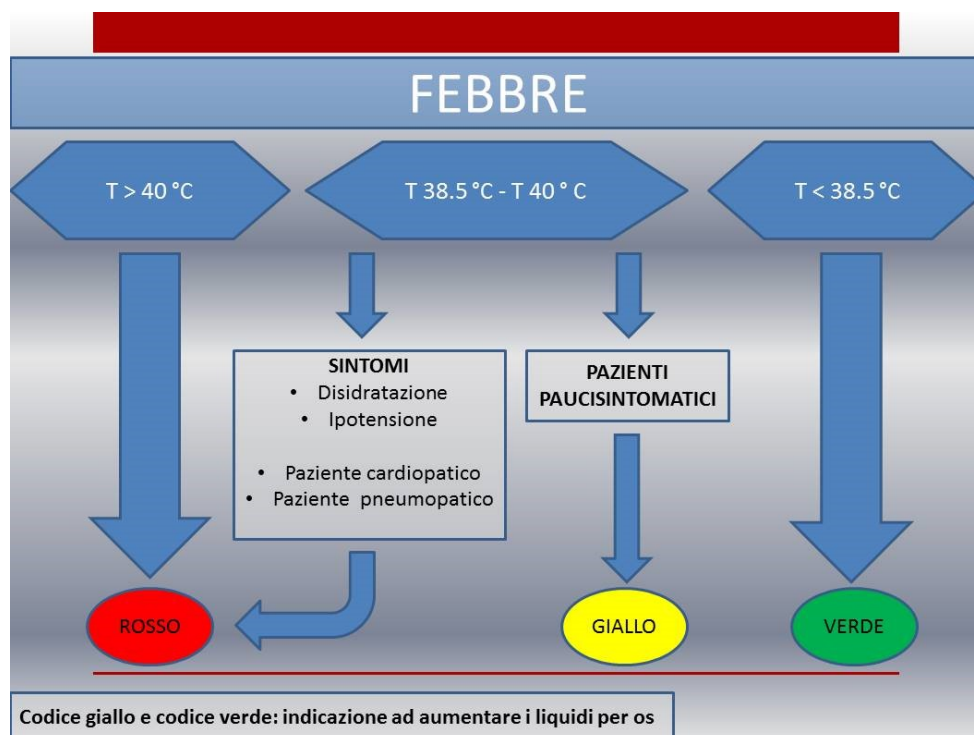
Ambulatorio MaReA. Flow chart "Incremento ponderale".

Figura 4



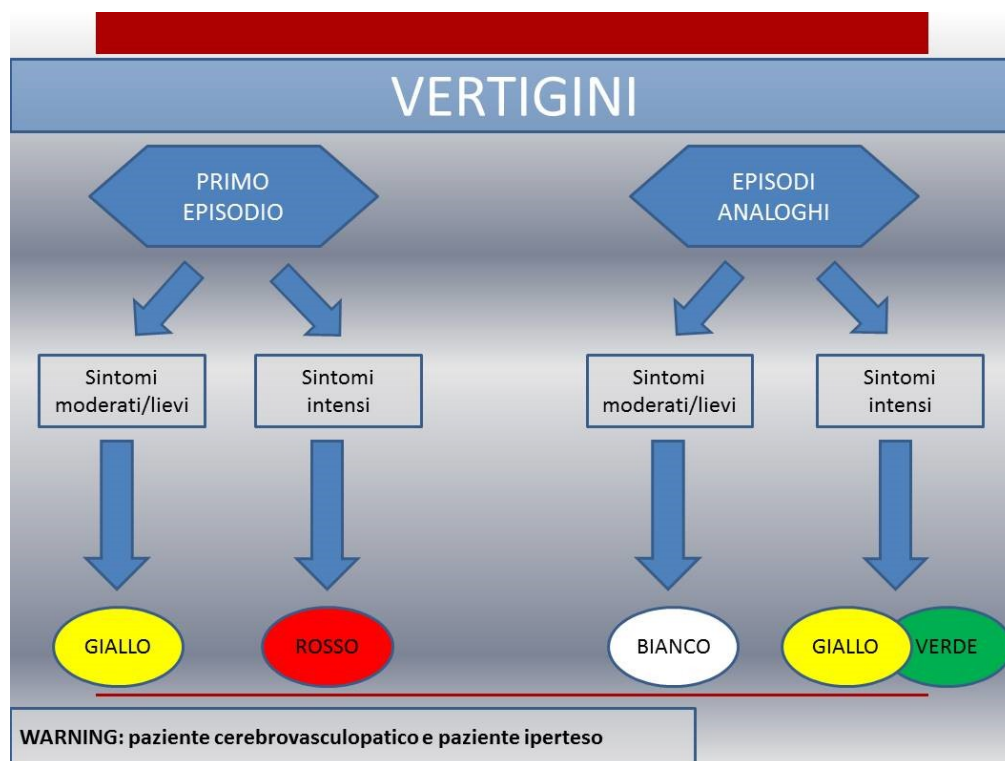
Ambulatorio MaReA. Flow chart "Ipertensione arteriosa".

Figura 5



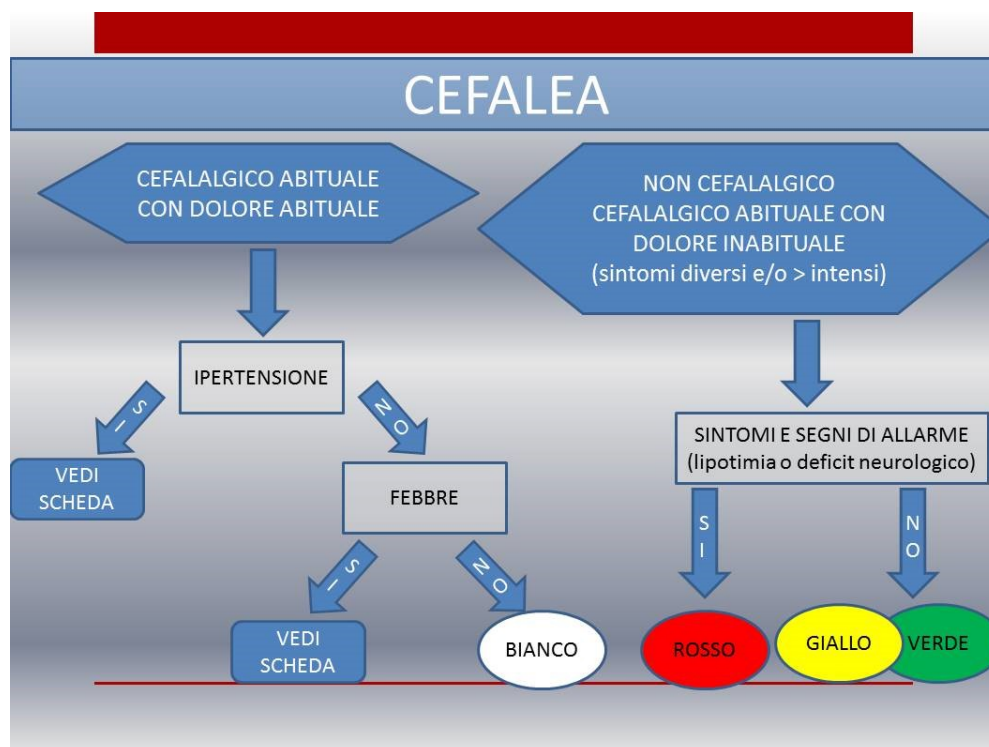
Ambulatorio MaReA. Flow chart "Febbre".

Figura 6



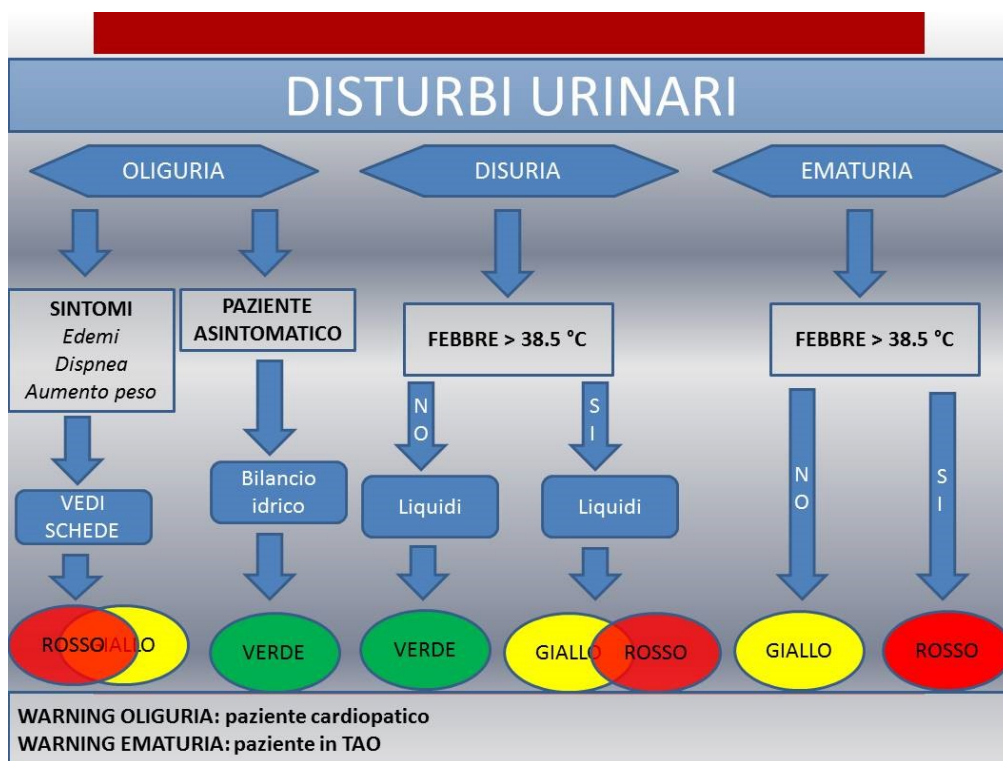
Ambulatorio MaReA. Flow chart "Vertigini".

Figura 7



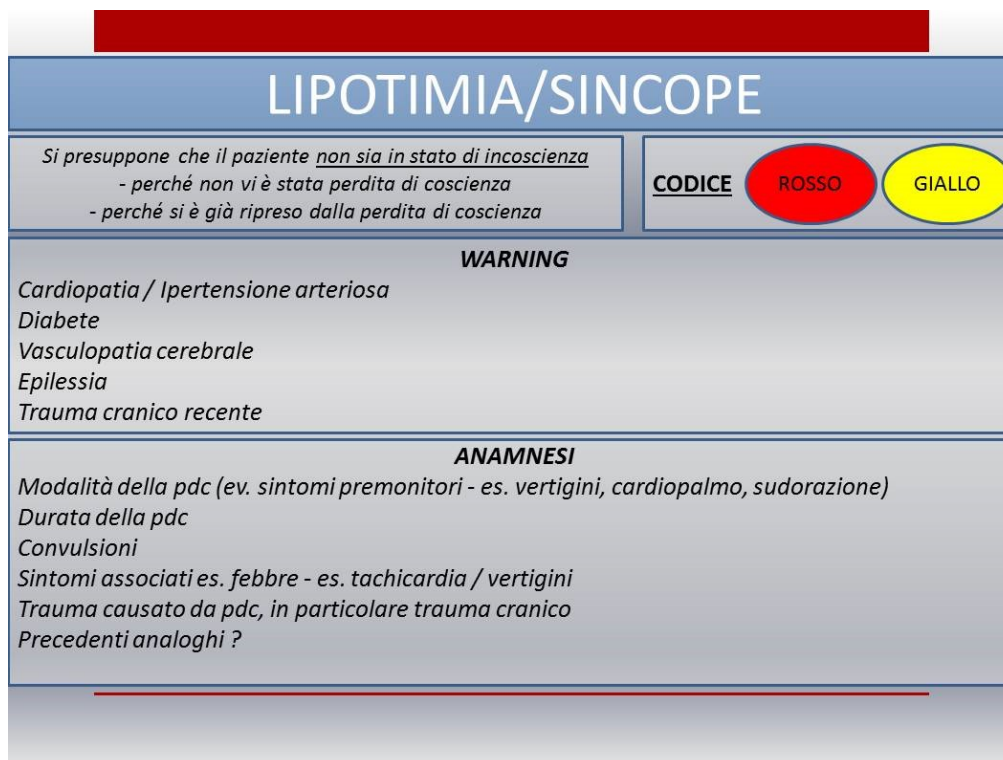
Ambulatorio MaReA. Flow chart "Cefalea".

Figura 8



Ambulatorio MaReA. Flow chart "Disturbi urinari".

Figura 9



Ambulatorio MaReA. Flow chart "Lipotimia/Sincope".

Figura 10

DISTURBI DEL RITMO CARDIACO	
Apparecchio PA segnala fibrillazione atriale o il paziente avverte battiti irregolari < 50 o >120	CODICE ROSSO
Paziente avverte battiti irregolare in un range "accettabile" di 50-120	CODICE GIALLO
Paziente avverte battiti irregolare in un range "accettabile" di 50-120 + altri sintomi (ad esempio lipotimia)	CODICE ROSSO
Warning : Cardiopatia / PM in situ BPCO Ipertiroidismo	
Anamnesi: Tempistica/modalità insorgenza (x ev. cardioversione elettrica) Precedenti analoghi? Elettroliti?	

Ambulatorio MaReA. Flow chart "Lipotimia/Sincope".

Figura 11

DOLORE ADDOMINALE	
Da chiedere sede - intensità - tempistica - modalità - sintomi associati	SINTOMI ASSOCIATI AL DOLORE Febbre > 38.5 GIALLO ROSSO
	Vomito GIALLO ROSSO
	Diarrea / Stipsi ostinata GIALLO
	Pallore-Sudorazione-Lipotimia ROSSO
Warning : Ulcera GIALLO ROSSO Aneurisma aorta addominale Diabete	
Anamnesi: Alimentazione (cibo/alcool) Farmaci extra terapia Donna: IUD ? Precedenti analoghi? - Chirurgia recente ?	

Ambulatorio MaReA. Flow chart "Dolore addominale".

La scheda compilata dall'infermiere nel corso del colloquio telefonico sarà poi mostrata al Medico ed infine archiviata nella cartella clinica del paziente, a documentazione di quanto avvenuto. E' in

previsione l'esecuzione di questa procedura in modo informatizzato.

Per comunicazioni non urgenti, o che prevedano la trasmissione di documentazione scritta (non dati sensibili), è attiva anche una casella di posta elettronica dedicata (ambulatorio_marea@mauriziano.it), tramite la quale il paziente riceve risposta entro 24 ore lavorative.

Percorso formativo del paziente.

Da una nostra indagine interna (8), era emerso come un consistente numero di pazienti avesse un'insufficiente conoscenza degli aspetti fondamentali della malattia renale, della dialisi e del trapianto.

A seguito di ciò avevamo avviato programmi educazionali, dedicati ai pazienti e ai loro caregivers, incentrati su aspetti generali delle patologie renali, sull'importanza della scrupolosa aderenza al trattamento dietetico-farmacologico e sulle diverse opportunità di trattamento renale sostitutivo.

Questo programma formativo, oltre a consentire agli utenti di conoscere meglio e affrontare in modo più consapevole la malattia renale, ha migliorato la qualità della comunicazione tra il paziente e il Personale infermieristico ed ha creato il presupposto per l'attivazione del TNA.

I nostri incontri educazionali-informativi, singoli o collettivi, sono articolati in quattro diverse tipologie, a seconda degli argomenti trattati:

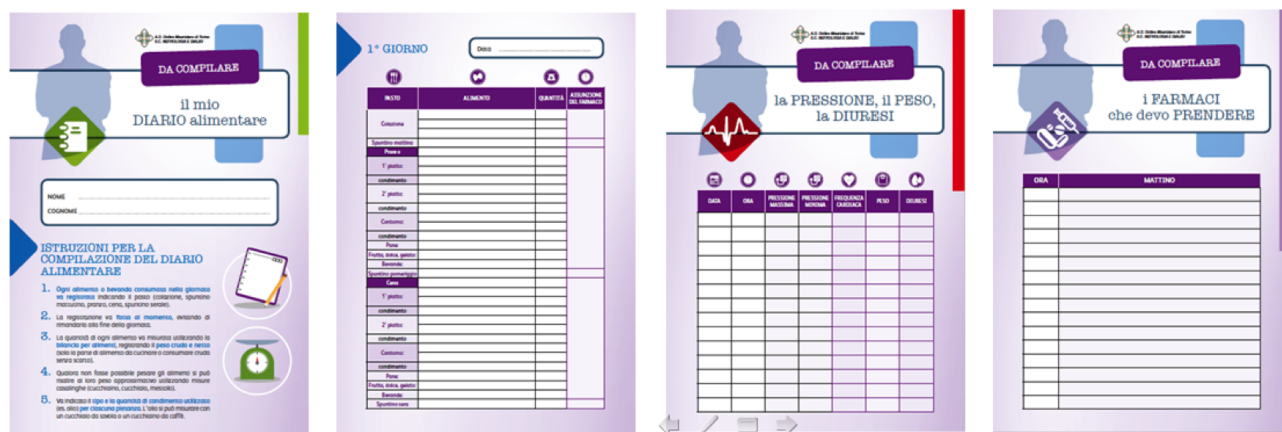
- *Educazione alla salute e conoscenza della malattia renale cronica.*
- *Sintomi e segni legati alla malattia renale e modalità della loro comunicazione nell'ambito del "Triage Nefrologico".*
- *Corretta gestione della terapia farmacologica e nutrizionale.*
- *Metodiche sostitutive renali: dialisi e trapianto (rivolti a pazienti con livelli di filtrato glomerulare < 20 ml/min).*

L'attività educazionale si avvale di supporti audiovisivi, quali diapositive o filmati. Gli argomenti trattati sono stati raccolti anche in un manuale dedicato, redatto dal nostro staff medico e infermieristico, denominato *"Il mio quaderno dell'Ambulatorio MaReA"*.

Il peculiare allestimento del manuale (raccoltore ad anelli) consente di fornire a ciascun utente la documentazione a lui necessaria nel modo più snello e personalizzato, in funzione del percorso clinico-assistenziale individuale.

Oltre ai capitoli didattici, nel manuale il paziente trova anche le schede per la registrazione di parametri clinici (valori pressori, peso, diuresi, ecc.), diari dietetici e di terapia farmacologica (Figura 12).

Figura 12



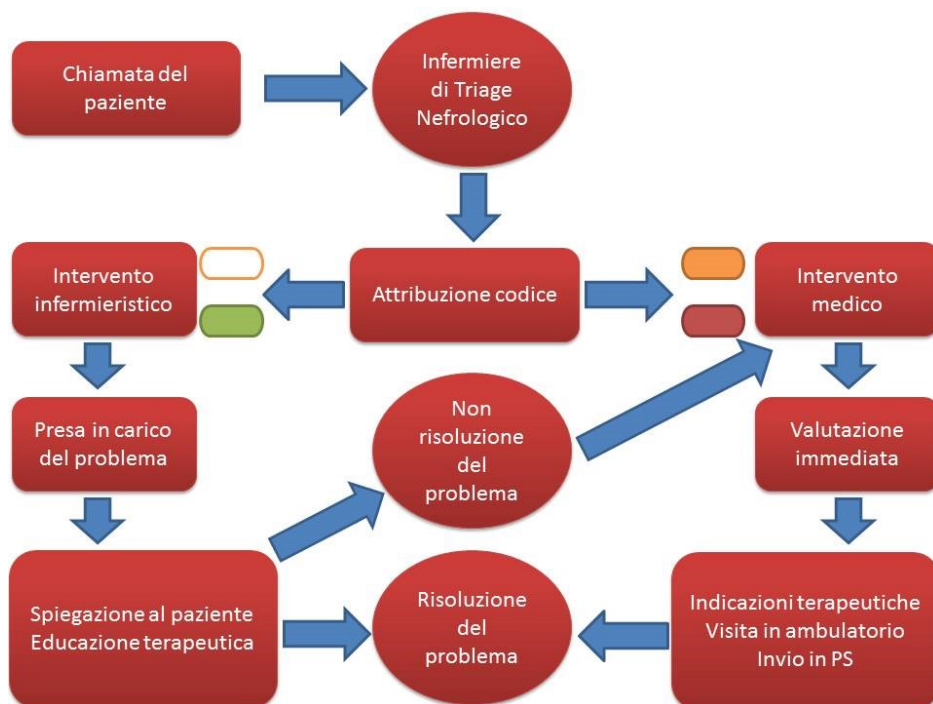
Schede di auto sorveglianza per il paziente: diario alimentare, rilevazione dei parametri vitali, prospetto della terapia farmacologica (Da: “Il mio quaderno dell’ambulatorio MaReA”).

In calce al manuale è inserita anche una parte legislativa, curata e aggiornata dall’Assistente Sociale, nella quale sono riportate tutte le informazioni utili al paziente per orientarsi nella complessa burocrazia sanitaria.

Discussione

Lo schema complessivo del TNA è illustrato nella Figura 13. Sostanzialmente, abbiamo inteso adattare alla realtà dell’ambulatorio MaReA il modello del Triage Infermieristico in uso presso i Dipartimenti di Emergenza e Accettazione, dove infermieri professionali appositamente formati hanno il compito di coordinare e razionalizzare l’accesso dei pazienti, afferiti con situazioni cliniche molto diverse dal punto di vista di gravità e urgenza.

Figura 13



Rappresentazione schematica del percorso del Triage Nefrologico Ambulatoriale.

Il triage del Pronto Soccorso consente di ottimizzare i tempi e i modi dell'intervento sanitario, con beneficio per i pazienti e miglior impiego delle risorse umane, logistiche ed economiche.

Pur con le debite differenze quali-quantitative, tra Pronto Soccorso e Ambulatorio MaReA si riscontrano alcune dinamiche simili, quali ad esempio il fatto che entrambi tendono a costituire per molti pazienti il primo punto di riferimento per le esigenze più diverse, cliniche o assistenziali (ancorché ciò non risulti sempre la scelta più appropriata). Ad esempio, è esperienza comune, ed anche nostra, che i pazienti dell'ambulatorio MaReA tendano a sostituire la figura del Medico di Medicina Generale con quella del nefrologo. Senza entrare nel merito delle motivazioni per le quali ciò avvenga, e di quanto ciò possa essere opportuno, emerge comunque la necessità di gestire anche questa tipologia di domanda d'assistenza.

Nella nostra esperienza, l'efficacia del TNA dipende anche dal fatto che l'Ambulatorio MaReA disponga di uno staff infermieristico adeguatamente formato, motivato e, soprattutto, dedicato in esclusiva a questo servizio. In questo modo, conoscendo bene la realtà clinica, personale e familiare dei pazienti a loro affidati, gli infermieri possono interpretare in modo appropriato anche i contenuti di una comunicazione telefonica e coinvolgere il medico con maggior appropriatezza.

Il TNA richiede quindi una grande sintonia tra Personale medico e infermieristico, basata sulla condivisione di attività cliniche e assistenziali, di informazioni e di protocolli operativi.

In ultimo, ma non per importanza, vogliamo segnalare quanto l'attività educativa del paziente e dei suoi familiari sia apparsa importante per il buon esito del TNA e meriti quindi di essere curata con grande attenzione.

Conclusioni

Nella nostra iniziale esperienza, il TNA si è rilevato utile per migliorare la sorveglianza del decorso clinico del paziente ambulatoriale, monitorarne l'aderenza alle terapie prescritte e prevenire l'insorgenza di complicanze.

Un adeguato percorso educativo dei pazienti e dei loro caregivers domiciliari rappresenta un momento preliminare indispensabile per l'implementazione di questo modello di assistenza.

E' verosimile che il TNA possa migliorare anche l'appropriatezza degli accessi dei pazienti in ospedale, evitando sia ricorsi inopportuni al Pronto Soccorso in situazioni gestibili diversamente, sia inutili temporeggiamenti in situazioni critiche.

Complessivamente, il TNA può contribuire al miglior uso delle risorse umane ed economiche impegnate nell'assistenza al paziente nefropatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Nov; 5(11): 1946-53.
2. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015 May; 30(5): 806-14.
3. Deliberazione della Giunta Regionale 2 agosto 2013, n. 88-6290. Consolidamento delle attività relative all'ambulatorio per la malattia renale avanzata in applicazione del percorso di diagnosi e terapia sull'avvio del trattamento sostitutivo della funzione renale. Regione Piemonte BU36 05/09/2013.
4. Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M, Craig C. Educational Interventions for Patients with CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2016 Sep; 68(3): 353-70.
5. Milani RV, Lavie CJ. Health Care 2020: Reengineering health care delivery to combat chronic disease. *Am J Med* 2015 Apr; 128(4): 337-43.

6. Triage intraospedaliero (valutazione gravità all'ingresso) e chirurgia della mano e microchirurgia nel sistema dell'emergenza – urgenza sanitaria. Accordo 25/10/2001 tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome sul documento di linee-guida sul sistema di emergenza sanitaria. GU Serie Generale n.285 del 07-12-2001.
7. Triage intraospedaliero – Aggiornamento linee guida – Documento di proposta di aggiornamento delle linee guida sul triage intraospedaliero (Accordo in Conferenza Stato-Regioni 25 ottobre 2001). Ministero della Salute – versione finale 13/01/2016.
8. Soragna G, Menusan A, Bauducco M et al. Quanto sono consapevoli della propria malattia i nostri pazienti nefropatici? G Ital Nefrol 2015: 32 (Abstract Congresso 2015) – ISSN 1724-5590.

Screening della Malattia di Fabry nei Pazienti in Terapia Renale Sostitutiva nella Provincia di Modena

Articoli originali

Gaetano Alfano, Nicola Ganda, Caterina Cerami, Giacomo Mori, Francesco Fontana, Gianni Cappelli

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOU Policlinico di Modena, Modena, Italia



Gaetano Alfano

Corrispondenza a:

Dr. Gaetano Alfano
AOU Policlinico di Modena
Unità di Nefrologia e Dialisi
via del Pozzo, 71
41124 Modena (MO)
e-mail: alfano.gaetano@policlinico.mo.it

ABSTRACT

Introduzione

La malattia di Fabry è una rara malattia genetica legata al cromosoma X caratterizzata dall'accumulo sistemico di globotriaosilceramidi, causata dal deficit dell'enzima α -galattosidasi A. Poiché la prevalenza della malattia di Fabry non è nota sul territorio regionale, abbiamo condotto uno studio per determinare la prevalenza di questa patologia nella città di Modena.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno screening della malattia di Fabry nei pazienti in terapia sostitutiva renale che afferiscono al Policlinico di Modena. Nei maschi è stata testata l'attività dell' α -galattosidasi A e, se positiva, l'analisi genetica e l'analisi del Lyso-Gb3. Nelle femmine è stata eseguita l'analisi genetica; in caso di mutazioni geniche veniva effettuato il dosaggio della globotriaosilfingosina (Lyso-Gb3).

Risultati

Il test è stato eseguito su 388 pazienti di cui 166 trapiantati, 41 in dialisi peritoneale e 181 emodializzati, sia maschi che femmine. Oltre il 35% dei pazienti studiati non presentava una diagnosi etiologica della nefropatia di base. In fase di screening, il Lyso-Gb3 si è dimostrato più specifico del test dell' α -galattosidasi A (100% vs. 82.5%). Sono state identificate due varianti genetiche: c.13 A>G p.(Asn5Asp), variante probabilmente benigna, e c.937 G>T p.(Asp313Tyr), di significato incerto. Entrambe le pazienti non presentavano né sintomi né storia anamnestica compatibili con la malattia di Fabry.

Conclusioni

L'identificazione di varianti di significato incerto come la c.937G>Tp.(Asp313Tyr) evidenzia i limiti dell'analisi genetica nell'identificazione di un disordine genetico. Ulteriori studi sono necessari per definire la prevalenza della malattia e valutare l'utilità del Lyso-Gb3 in fase di screening.

PAROLE CHIAVE: Malattia di Fabry; Screening; Lyso-Gb3; c.13 A>G p. Asn5Asp; c.937 G>T p.(Asp313Tyr); D313Y; α -galattosidasi A.

ABSTRACT

Fabry disease is a rare genetic lysosomal storage disease, inherited in an X-linked manner, characterized by lysosomal deposition of globotriaosylceramide due to deficient activity of the enzyme α -galactosidase A. Because the prevalence of this genetic disorder is unknown in the Emilia Romagna region, we conducted a screening study to assess the prevalence of Fabry disease in the city of Modena, Italy.

Material and Methods

A screening study has been conducted in patients on renal replacement therapy at University Hospital of Modena. Screening tests have been performed using dried blood spot method. Alpha-galactosidase A activity and Lyso-Gb3 levels were evaluated in peripheral blood of all men. In women test based on genetic analysis; Lyso-Gb3 was measured only in patients with mutation of gene GLA.

Results

Screening tests have been performed on 388 subjects: 181 maintenance hemodialysis patients, 166 kidney transplant recipients and 41 peritoneal dialysis patients. About 40% of the patients did not had etiological diagnosis of renal disease. Lyso-Gb3 was more specific test than α -galactosidase A (100% vs. 82.5%) to diagnose Fabry disease. We found two different mutations: c.13 A>G p.(Asn5Asp), a variant likely benign and c.937 G>T p.(Asp313Tyr) a variant of uncertain significance. Both the patients carrying these genetic mutations had no symptoms or medical history compatible with Fabry disease.

Conclusion

Identification of variant of uncertain significance such as c.937G>Tp.(Asp313Tyr) showed the limits of genetic analysis to diagnose an inherit disease. Further studies are need to assess the diagnostic value of Lyso-Gb3 for screening for Fabry disease.

KEYWORDS: Fabry Disease, Screening; Lyso-Gb3; c.13 A>G p. Asn5Asp; c.937 G>T p.(Asp313Tyr); D313Y; α -galactosidase A

Introduzione

La Malattia di Anderson Fabry è una malattia genetica legata al cromosoma X dovuta al deficit enzimatico dell' α -galattosidasi A per mutazioni del gene GLA (1). L' α -galattosidasi A è un enzima lisosomiale responsabile del metabolismo degli glicosfingolipidi. La sua carenza determina l'accumulo di globotriaosilceramidi (GL-3, Gb 3, CTH) nei lisosomi e di globotriaosilfosfingosine (Lyso-GL-3, Lyso-Gb3) nel circolo ematico (2).

Il mancato metabolismo di glicosfingolipidi provoca un effetto tossico sulle cellule endoteliali dei piccoli vasi e potenzialmente di tutte le cellule del corpo umano, tale da determinare lo sviluppo di un disordine sistemico. La malattia presenta un diverso fenotipo in relazione all'attività residua dell'enzima α -galattosidasi A e al sesso del paziente. Il fenotipo classico della malattia si manifesta nei maschi, che presentano una attività residua dell'enzima molto bassa o assente, con angiocheratomi, acroparestesie, dolori gastrointestinali, ipoidrosi e opacità corneali fin dall'infanzia ed in età più avanzata con insufficienza renale, patologie cardiache e cerebrali. Nelle femmine, la malattia può presentarsi con un ampio spettro di fenotipi a causa dell'inattivazione casuale del cromosoma X (1). Recentemente sono state identificate delle varianti della malattia di Fabry cosiddette *later-onset Fabry disease* (malattia di Fabry a esordio tardivo) le quali si caratterizzano per il coinvolgimento di un solo organo (cuore, rene, encefalo), la comparsa in un'età più tardiva e l'assenza delle manifestazioni precoci della forma classica (3–5).

Negli ultimi anni, un incremento dei programmi di screening ha aumentato la prevalenza della malattia di Fabry. Attualmente, la prevalenza nei neonati è all'incirca 1:3000 sia in Italia (6) che in Europa (2). Negli studi di screening estesi alle popolazioni a rischio, la prevalenza è risultata compresa tra 0,11% e 0,17% nei pazienti in trattamento dialitico (7–10) e pari a 0,38% nei pazienti di sesso maschile con trapianto di rene (11).

Nei maschi la diagnosi si basa sul riscontro di un'assente o ridotta attività dell' α -galattosidasi A nei leucociti del sangue periferico. Nelle donne invece, l'inattivazione casuale del cromosoma X, rende il test dell' α -galattosidasi A non dirimente e pertanto la diagnosi presuppone il sequenziamento del gene GLA. L'analisi genetica è peraltro prevista come conferma diagnostica anche nei maschi con un'attività patologica dell' α -galattosidasi A (2).

In ambito nefrologico il processo patologico è progressivo e irreversibile e determina, nel tempo, il fallimento funzionale dell'organo coinvolto. Nella forma classica la sintomatologia renale si manifesta tra la 1° e la 2° decade di vita con microalbuminuria o proteinuria (2) e più raramente con iperfiltrazione renale (12). Successivamente, si verifica un aumento della proteinuria con livelli anche superiori ad 1 g/24h, un incremento dei valori di creatinina sierica e una progressiva riduzione della velocità di filtrazione. La perdita di funzionalità renale è progressiva e può condurre allo stadio di *end stage renal disease* (ESRD) con la necessità di iniziare la terapia sostitutiva renale generalmente dopo i trent'anni di età (2, 13, 14). Nelle varianti *later-onset*, con coinvolgimento renale, la comparsa di proteinuria e l'insufficienza renale sono più tardivi e avvengono, all'incirca, tra la 5° e 6° decade (2, 6).

Data l'aspecificità delle manifestazioni renali, la malattia di Fabry può passare misconosciuta soprattutto nel paziente adulto con malattia avanzata e nelle forme *late-onset* con coinvolgimento renale. A tal proposito, facendo riferimento ai dati del Registro Regionale per la "Prevenzione dell'Insufficienza Renale Progressiva" (PIRP) dell'Emilia Romagna (report 2010) è noto che quasi il 45% dei pazienti in follow-up nefrologico inseriti nel registro non ha una precisa identificazione della malattia di base e che solo il 7,4% dei pazienti (inclusi quelli affetti da rene policistico autosomico dominante dell'adulto) è affetto da una nefropatia su base genetica (15). La bassa prevalenza delle malattie genetiche ad interessamento renale rispetto ad altre casistiche potrebbe far sospettare una sotto-diagnosi di queste patologie, tra cui la Malattia di Fabry, sul territorio

regionale.

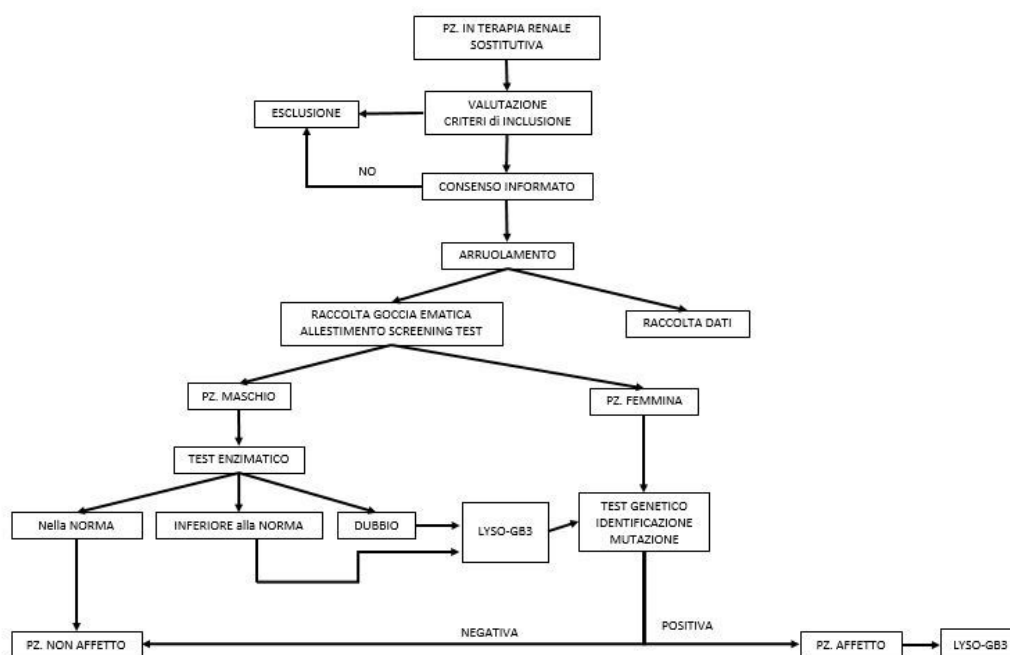
Lo scopo del nostro studio è determinare la prevalenza della malattia di Fabry nei pazienti in terapia renale sostitutiva afferenti al Policlinico di Modena, considerando, che fino ad ora, la prevalenza di questo disordine non è stata mai determinata. Inoltre, l'identificazione di alcuni casi di malattia di Fabry potrebbe avere un risvolto clinico importante per la prognosi del paziente data la presenza di una terapia sostitutiva che potrebbe prevenire potenzialmente le principali manifestazioni non-renali della malattia o addirittura rallentare la progressione della malattia renale cronica nei pazienti con trapianto renale.

Materiali e Metodi

Popolazione

Il disegno dello studio è di tipo prospettivo, monocentrico. La figura 1 riassume la *flowchart* dello studio. Lo screening per la malattia di Fabry è stato effettuato sulla popolazione di pazienti in terapia renale sostitutiva, quali i pazienti con trapianto di rene, i pazienti emodializzati cronici e i pazienti in trattamento peritoneale afferente al Policlinico di Modena. Nei pazienti emodializzati lo screening è stato esteso ai centri dialitici provinciali di Sassuolo, Pavullo nel Frignano, Pievepelago e Castelfranco Emilia. Il test di screening non è stato effettuato nei distretti dell'area Modena nord che comprende Carpi e Mirandola.

Figura 1



Flow chart dello screening di malattia di Fabry nei pazienti nefropatici.

Ogni paziente arruolato ha fornito il suo consenso a partecipare allo studio e al trattamento del materiale genetico dopo essere stato adeguatamente informato. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano una diagnosi di malattia di Fabry, i minori di 18 anni e i pazienti incapaci. Lo studio è stato effettuato secondo i principi della *good clinical practice* e in linea con la Dichiarazione di Helsinki relativa agli studi clinici. Lo studio è stato inoltre approvato dal Comitato Etico Provinciale (CE 112/16) e autorizzato dalla Direzione Sanitaria della AOU Policlinico di Modena.

Test di screening

Il test di screening è stato eseguito su prelievo di sangue venoso. Nei pazienti con trapianto renale e in trattamento dialitico peritoneale, il prelievo è stato effettuato durante i consueti esami ematochimici di controllo; nei pazienti emodializzati è stato effettuato prima dell'inizio del trattamento emodialitico. Il sangue prelevato è stato poi trasferito su della carta assorbente, o *filtercard*, ed il campione è stato lasciato ad asciugare per due ore a temperatura ambiente, come da protocollo. I campioni così ottenuti sono stati poi inviati presso il laboratorio di immunogenetica (Centogene®) sito a Rostock in Germania che utilizza tecniche di analisi su "gocce di sangue secco" (dried blood spot).

Data la variabilità dell'attività enzimatica dell' α -galattosidasi A nei pazienti di sesso maschile e femminile, lo screening per la malattia di Fabry è stato effettuato come segue:

Negli uomini è stata dapprima valutata l'attività dell'enzima α -galattosidasi A tramite metodica fluorimetrica su gocce di sangue secco. In caso di attività enzimatica inferiore al 25% del valore medio della popolazione normale, si procedeva all'esecuzione del sequenziamento genetico del gene GLA con metodica *next generation sequencing* (NGS-Illumina®) e alla determinazione del Lyso-Gb3 mediante spettrometria di massa.

Nelle donne è stata direttamente eseguita l'analisi molecolare genetica del gene GLA con metodica *next generation sequencing* (NGS-Illumina®). La determinazione dei livelli plasmatici di Lyso-Gb3 tramite spettrometria di massa è stata eseguita nei pazienti con mutazioni del gene GLA.

Di ciascun paziente arruolato nello studio, abbiamo ricercato la diagnosi della malattia renale causa dell'insufficienza renale, l'anno d'insorgenza dell'insufficienza renale e la presenza di eventuali comorbidità cardiache e neurologiche.

L'archiviazione e l'elaborazione dei dati è stata ottenuta tramite l'utilizzo del software Microsoft Excel 2013®. Per l'analisi dei dati continui è stata utilizzata la media, la deviazione standard (\pm SD), l'intervallo di confidenza al 95% (95% CI) e la percentuale. È stata misurata la specificità per l' α -galattosidasi A e il Lyso-Gb3.

Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione studiata sono descritte nella Tabella 1.

Tabella 1

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	
Età	
Media (\pm SD) — anni	60 \pm 15
Sesso	
Maschi n. (%)	261 (67,2)
Femmine n. (%)	127 (32,7)
Terapia sostitutiva	
Trapianto di rene n. (%)	166 (42,7)
Dialisi peritoneale n. (%)	41 (10,5)
Emodialisi n. (%)	181 (46,6)
Policlinico Modena n. (%)	131 (72,3)
Sassuolo n. (%)	27 (14,9)
Castelfranco n. (%)	16 (8,8)
Pavullo n. (%)	4 (2,2)
Pievepelago n. (%)	3 (1,6)
Anni in IRC (I-V stadio)	
Media (\pm SD) — anni	23 \pm 10
Biopsia renale	
Eseguita n. (%)	135 (34,7)
Non eseguita n. (%)	253 (65,2)
Comorbidità	
Cardiache n. (%)	102 (26,2)
Neurologiche n. (%)	36 (9,27)

SD, deviazione standard; IRC, insufficienza renale cronica.

Abbiamo eseguito lo screening su un totale di 388 pazienti in trattamento renale sostitutivo che afferiscono al Policlinico di Modena. I soggetti arruolati erano così divisi: 181 in trattamento emodialitico (46,7%), 166 con trapianto di rene (42,7%) e 41 in dialisi peritoneale (10,6%). La media dell'età dei pazienti era di 60 anni (± 15 anni). I maschi sottoposti allo screening sono stati 261, circa il 67,3% dei pazienti arruolati.

I risultati dei test eseguiti come screening sono visibili nella Tabella 2.

Tabella 2

RISULTATI SCREENING	
α-Galattosidasi A n. (%)	261 (67,3)
Patologica	36 (13,8)
Fallimento pre-analitico	17 (6,5)
Normale	208 (79,7)
Valore medio (\pm SD) (μ mol/L/h)	21,3 \pm 8,1
Lyso-Gb3 n. (%)	55 (14,2)
Patologico	0 (0)
Normale	55 (100)
Valore medio (\pm SD) (ng/ml)	1,3 \pm 0,2
Sequenziamento genico n. (%)	180 (46,4)
Nessuna mutazione	178 (98,9)
Mutazione	2 (1,1)
Mutazioni identificate	c.13A>G p.(Asn5Asp); c.937G>T p.(Asp313Tyr)

Lyso-Gb3, globotriaosilfingosina; SD, deviazione standard.

Il test di determinazione fluorimetrica dell'attività dell'enzima α -galattosidasi A è stato eseguito in tutti i pazienti maschi. La media dell'attività enzimatica è stata pari a 21,3 μ mol/l/h (SD \pm 8,1 μ mol/l/h) (valore normale $\geq 15,3$ μ mol/l/h). L'attività enzimatica è risultata nei range di normalità in 208 pazienti mentre è risultata patologica in 53 di essi. Nei soggetti con un deficit enzimatico dell' α -galattosidasi A, 36 avevano un'attività ridotta (12,3 \pm 2,0 μ mol/l/h) e in 17 è stato identificato un fallimento pre-analitico del test probabilmente dovuto a fattori quali il calore, l'umidità e l'inadeguata asciugatura della filtercard. Ciononostante, nei 17 campioni in cui non è stato possibile misurare l'attività enzimatica, si è riusciti ad eseguire le restanti analisi di spettrometria di massa per il Lyso-Gb3 e di sequenziamento genico per il gene GLA.

L'analisi della concentrazione del Lyso-Gb3 con spettrometria di massa nel plasma dei pazienti è stata effettuata su 55 campioni comprendenti: 36 pazienti maschi la cui attività enzimatica alla fluorimetria è risultata ridotta rispetto al range di normalità, 17 pazienti maschi il cui risultato del test fluorimetrico è risultato in un fallimento pre-analitico e 2 pazienti femmine nelle quali si sono rilevate delle mutazioni del gene GLA. La media delle concentrazioni di Lyso-Gb3 plasmatiche sono risultate nella norma (1,3 \pm 0,2 ng/ml), al di sotto della soglia di normalità di 1,8 ng/ml oltre la quale sarebbero state ritenute patologiche.

Il test genetico di sequenziamento del gene GLA è stato eseguito su 180 soggetti (46,3% della popolazione totale) rappresentati da tutti i pazienti di sesso femminile che hanno partecipato allo studio (n=127) e da tutti i pazienti di sesso maschile su cui è stata eseguita l'analisi del Lyso-Gb3 (n=53). Il test è risultato positivo per due differenti mutazioni del gene GLA, cioè nel 1,1% dei pazienti sottoposti al test di sequenziamento genico.

Non è stato possibile calcolare la sensibilità del test fluorimetrico per la quantificazione dell'attività enzimatica dell' α -galattosidasi A in quanto non sono stati riscontrati soggetti affetti da malattia di Fabry. Invece la specificità di tale metodica, escludendo i 17 campioni con fallimento pre-analitico

del test è risultata essere del 85,2% (95% CI, 80,1% – 89,4%).

La mancata diagnosi di casi con malattia di Fabry ha precluso il calcolo della sensibilità diagnostica del Lyso-Gb3, invece la specificità del test è risultata del 100% (95%CI, 93,51% – 100%), tuttavia, il numero limitato di pazienti sui quali questo test è stato eseguito ne limita il suo potere diagnostico.

L'analisi genetica ha identificato due differenti mutazioni del gene GLA in due pazienti con trapianto renale. Le caratteristiche cliniche nefrologiche delle due pazienti portatrici delle varianti del gene GLA sono mostrate nella Tabella 3.

Tabella 3

CARATTERISTICHE CLINICHE	Paziente 1	Paziente 2
Mutazioni	c.937G>T p.(Asp313Tyr)	c.13A>G p.(Asn5Asp)
Eziologia insufficienza renale	Nefropatia multifattoriale (pielonefrite cronica, nefrolitiasi)	GN a depositi di IgA
Anamnesi familiare	Non dirimente	Non dirimente
Eventi neurologici	No	No
Eventi cardiovascolari	No	No
Caratteristiche mutazione	Incerta	Benigna
Terapia renale sostitutiva	Trapianto di rene	Trapianto di rene
Donatore	Vivente	Vivente
Follow-up trapiantologico (mesi)	59	35
Creatinina plasmatica ultimo controllo (mg/dl)	1,24	1,89
eGFR (ml/min)	53	28
Episodi di rigetto	No	No
Biopsia graft	No	Nefropatia da virus BK

BK, polyoma virus BK; GFR, filtrato glomerulare renale; GN, glomerulonefrite; SD, deviazione standard.

Il primo paziente è una donna di 59 anni trapiantata di rene che presenta una variante eterozigote **c.13A>G p.(Asn5Asp)**, una mutazione puntiforme nell'esone 1 del gene GLA, che determina la sostituzione di un aminoacido di asparagina con uno di acido aspartico in posizione 5 nella proteina. Questa mutazione è definita "conservativa", cioè determina uno scambio tra aminoacidi con simili caratteristiche fisico-chimiche senza alterare l'attività dell'enzima. Le analisi precedentemente eseguite con programmi bioinformatici di predizione di patogenicità quali Polyphen-2, SIFT, MutationTaster ed Align-GVGD prevedono che questa variante sia probabilmente benigna. Tale mutazione è stata identificata in una donna di 59 anni trapiantata renale la cui malattia di base è una glomerulonefrite a depositi IgA associata a positività per anticorpi anti-fosfolipidi senza comorbilità cardiache e neurologiche. Il Lyso-Gb3 è risultato nella norma, con una concentrazione di 1,3 ng/ml.

Il secondo paziente è una donna di 48 anni trapiantata di rene che presenta una variante eterozigote **c.937G>T p.(Asp313Tyr)**, una mutazione puntiforme nell'esone 6 del gene GLA una mutazione puntiforme nell'esone 1 del gene GLA, che porta alla sostituzione di un aminoacido di asparagina con una tirosina in posizione 5 nella proteina. Tale mutazione è nota in letteratura come variante D313Y e la sua patogenicità è molto dibattuta. Viene classificata come variante genetica di significato incerto (GVUS). La concentrazione di Lyso-Gb3 è risultata nel range di normalità, non mostrando segni di accumulo. La paziente non è mai stata sottoposta a biopsia renale e l'etiologia della malattia renale è verosimilmente secondaria alla pielonefrite cronica e alla calcolosi renale. L'anamnesi familiare della paziente è muta così come non sono state rilevate comorbidità riferibili alla malattia di Fabry. In particolare, la paziente, nell'ambito degli esami richiesti per il follow-up trapiantologico, si sottopone annualmente all'esecuzione di esami cardiologici che non hanno evidenziato, finora, patologie cardiache intercorrenti.

Dall'analisi dei dati riguardanti le malattie di base dei pazienti sottoposti allo screening emerge che dei 388 pazienti arruolati solo in 135 (34,8% dei pazienti studiati) è stata eseguita una biopsia renale, di cui 12 pazienti (8,8%) avevano una diagnosi non definita e 16 (11,8%) presentavano una diagnosi nefroangiosclerosi. Dei 253 pazienti (65,2%) non sottoposti a biopsia circa 96 (37,9%) non aveva una diagnosi della malattia di base (Tabella 4).

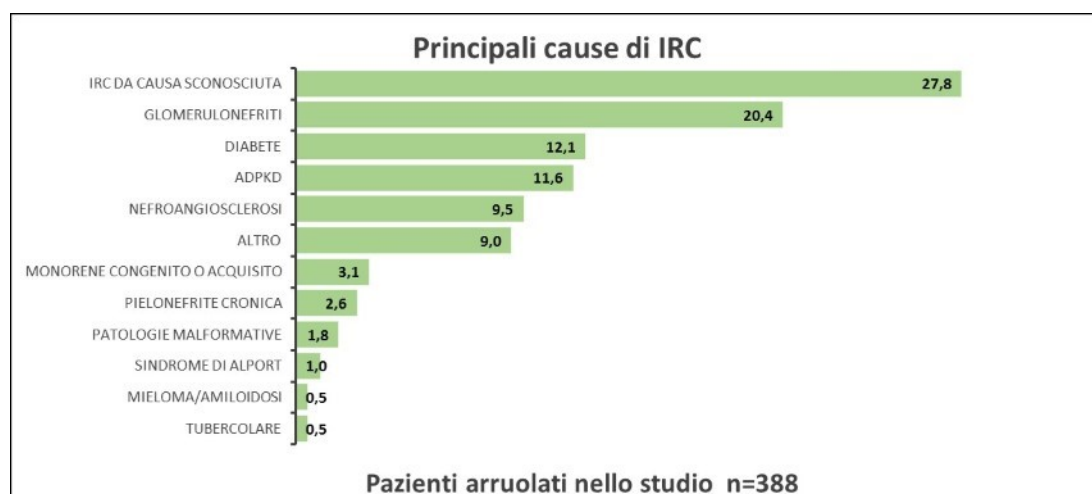
Tabella 4

MALATTIE RENALI	
Biopsia n. (%)	135 (34,7)
IgA n. (%)	26 (19,2)
GNMP n. (%)	21 (15,5)
Nefroangiosclerosi n. (%)	16 (11,8)
Diabete n. (%)	12 (8,8)
Glomerulosclerosi focale segmentaria n. (%)	10 (7,4)
Vasculite n. (%)	6 (4,4)
GN membranosa n. (%)	6 (4,4)
Sindrome di Alport n. (%)	4 (2,9)
GN lupica n. (%)	3 (2,2)
Mieloma/amiloidosi	2 (1,4)
GN cronica ND n. (%)	12 (8,8)
Altro n. (%)	17 (12,5)
No biopsia n. (%)	253 (65,2)
GN cronica ND n. (%)	96 (37,9)
ADPKD n. (%)	45 (17,7)
Diabete n. (%)	35 (13,8)
Nefroangiosclerosi n. (%)	21 (8,3)
Rene congenito o acquisito n. (%)	12 (4,7)
Pielonefrite cronica n. (%)	10 (3,9)
Altro n. (%)	27 (10,6)

ADPKD, rene policistico autosomico dominante; GN, glomerulonefrite; GNMP, glomerulonefrite membranoproliferativa; IgAN, nefropatia a depositi mesangiali di IgA; ND, non determinata.

Tra le cause più frequenti di IRC identifichiamo le glomerulonefriti (20,4%), la nefropatia diabetica (12,1%), rene policistico autosomico dominante (11,6%) e la nefroangiosclerosi (9,5%) (Figura 2).

Figura 2



Principali cause di IRC nei pazienti sottoposti allo screening. Circa il 40% dei pazienti non ha una causa precisa di IRC (la percentuale è data dalla somma della frequenza di "IRC da causa sconosciuta" e di "nefroangiosclerosi"). IRC, insufficienza renale cronica; ADPKD, rene policistico autosomico dominante.

Infine la valutazione delle eventuali comorbidità ha evidenziato che 102 pazienti (26,3%) presentano comorbidità cardiache, tra cui 37 avevano avuto un precedente episodio di infarto del miocardio e 27 presentavano una diagnosi di cardiopatia ipertrofica.

Trentasei pazienti (9,3%) invece presentano una storia clinica di malattia neurologica, di cui 20 avevano una diagnosi di ictus ischemico e 12 erano affetti da una polineuropatia periferica (Tabella 5).

Tabella 5

Comorbidità cardiache n. (%)	102 (26,3)
Aritmie n. (%)	16 (15,7)
Valvulopatie n. (%)	5 (4,9)
Altro (angina stabile, instabile, etc) n. (%)	10 (9,8)
Cardiopatia dilatativa n. (%)	7 (6,9)
Cardiopatia ipertrofica n. (%)	27 (26,5)
Cardiopatia ischemica n. (%)	37 (36,3)
IMA n. (%)	34 (91,9)
NSTEMI n. (%)	3 (8,1)
Comorbidità neurologiche n. (%)	36 (9,3)
Polineuropatia n. (%)	12 (33,3)
Eventi cerebrovascolari n. (%)	24 (66,7)
Emorragici n. (%)	4 (16,7)
Ischemici n. (%)	20 (83,3)
TIA n. (%)	6 (30)
Ictus n. (%)	14 (70)
Ictus lacunare n. (%)	1 (7,1)
Ictus talamico n. (%)	1 (7,1)
Ictus corticale n. (%)	12 (85,8)

IMA, infarto miocardico acuto; NSTEMI, infarto del miocardio senza elevazione del tratto ST; TIA, attacco ischemico transitorio.

Discussione

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi di screening per stabilire un'esatta prevalenza

della malattia di Fabry. Data la rarità della malattia nella popolazione generale, la maggior parte dei progetti sono stati condotti su popolazioni a rischio come per esempio nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (16, 17), ictus criptogenetico (18, 19) e malattia renale cronica (9–11), dove la probabilità di trovare casi di Fabry è sicuramente più elevata rispetto alla popolazione generale. Se da un lato questi programmi di screening hanno fornito delle stime più realistiche della prevalenza della malattia di Fabry in relazione alla popolazione analizzata, d'altro canto, alcuni studi hanno mostrato importanti limiti metodologici riconducibili a metodi di screening non sempre uniformi e alla mancata correlazione genotipo-fenotipo delle mutazioni riscontrate. Quindi sussiste, almeno potenzialmente, il rischio che alcune casistiche sovrastimino la reale prevalenza della malattia di Fabry in quanto considerano come patologiche alcune mutazioni che in realtà sono di significato incerto o addirittura benigne.

Con l'obiettivo di valutare la presenza della malattia di Fabry sul territorio della Provincia di Modena abbiamo condotto uno screening in una popolazione ad alto rischio per la malattia di Fabry, quali i pazienti in trattamento renale sostitutivo. Il nostro progetto fonda le sue basi sul presupposto che, sul territorio regionale, la prevalenza di nefropatie ad etiologia genetica è verosimilmente sottostimata e che esiste una quota di pazienti con insufficienza renale cronica che non ha una precisa diagnosi nefrologica, per cui è probabile che tra questi pazienti si possono celare alcuni casi misconosciuti di malattia di Fabry.

Dall'analisi dei dati clinici dei pazienti sottoposti a screening emerge un quadro che rispecchia quanto evidenziato analizzando il registro regionale PIRP (15). Quasi il 40% dei nostri pazienti partecipanti allo studio non aveva una diagnosi istologica della malattia renale e che solo il 12% circa della popolazione ha una diagnosi di malattia renale su base genetica, una prevalenza nettamente inferiore rispetto a quanto documentato in letteratura, dove si stima una frequenza del 20% circa (20, 21). È da sottolineare che percentuali così elevate di una mancata diagnosi della malattia renale rispecchiano problematiche attuali in ambito nefrologico che trovano spesso il loro fondamento in un'impossibilità nell'approfondire nefropatie che si presentano in uno stadio avanzato e in una minor propensione ad eseguire biopsie renali in pazienti che hanno una nefropatia ad etiologia verosimilmente "nefroangiosclerotica".

L'analisi dei nostri dati ha documentato che la misurazione dei livelli di Lyso-Gb3, è un test diagnostico più specifico rispetto alla determinazione dell'attività dell' α -galattosidasi A, infatti ha mostrato una specificità del 100% (95%CI, 93,51% a 100%) contro una specificità dell'85,2% dell' α -galattosidasi A (95% CI, 80,16% a 89,45%). Essendo la determinazione del Lyso-Gb3 una metodica di recente introduzione, ancora poco è noto sulla sua reale sensibilità e specificità in fase diagnostica. Dagli studi più recenti sembra che questo metabolita tenda ad accumularsi nel plasma e nelle cellule dei pazienti affetti da malattia di Fabry (22) e che i livelli di Lyso-Gb3 correlino con la sintomatologia manifestata dal paziente (23). Infatti, pazienti con malattia di Fabry conclamata e quelli con interessamento renale e cardiaco sembrano avere livelli elevati di Lyso-Gb3 mentre pazienti con malattia agli stadi iniziali o pazienti asintomatici sembrano avere livelli più bassi di Lyso-Gb3, se non addirittura normali. Quindi, questo nuovo biomarker potrebbe essere d'ausilio nella diagnosi della malattia in quanto può contribuire al miglioramento della certezza diagnostica oltre che contribuire al monitoraggio dell'avanzamento della malattia e della risposta alla terapia sostitutiva con l'enzima ricombinante (2, 23). Dall'altra parte, come affermato precedentemente, il ruolo del Lyso-Gb3 come biomarker della malattia di Fabry continua a non essere del tutto chiaro in quanto in diversi individui presentanti la stessa mutazione (per esempio la mutazione D313Y) (24) sono stati ritrovati livelli differenti di Lyso-Gb3, in alcuni patologici mentre in altri nella norma. Inoltre, sottolineiamo che la maggior specificità del Lyso-Gb3 rispetto all' α -galattosidasi A, identificata nel nostro studio, è limitata dalla grande differenza numerica dei campioni su cui i due test sono stati eseguiti (55 pazienti per il Lyso-Gb3 contro i 261 pazienti per il test fluorimetrico),

pertanto la sua utilità in fase di screening va considerata prudentemente.

L'analisi genetica dei pazienti maschi con un livello patologico di α -galattosidasi A e di tutte le femmine partecipanti allo studio ha identificato due diverse mutazioni.

La prima è la mutazione **c.13A>G p.(Asn5Asp)** è stata identificata in una donna di 59 anni trapiantata renale la cui malattia di base è una glomerulonefrite a depositi di IgA. Questa mutazione si trova in un nucleotide debolmente conservato nel gene GLA ed è considerata probabilmente benigna. Questa variante è riportata nel database Exome Aggregation Consortium (database EXAC) con una frequenza di 0.000011, cioè di 1 su 87357 alleli. Essendo la frequenza nettamente minore dell'1%, non può essere considerata un polimorfismo pur essendo situata in una regione debolmente conservata del gene. Non avendo la paziente un'anamnesi familiare positiva per malattia di Fabry, non presentando altri sintomi o segni possibilmente ascrivibili alla malattia di Fabry e non avendo mostrato concentrazioni elevate di Lyso-Gb3, la paziente non è stata ritenuta affetta da malattia di Fabry.

La seconda mutazione, la variante **c.937G>T p.(Asp313Tyr)**, è stata identificata in una paziente di 48 anni anch'essa trapiantata di rene la cui malattia di base è verosimilmente multifattoriale (pielonefrite cronica e calcolosi renale). In letteratura, la patogenicità di questa mutazione, nota come D313Y, è un tema molto dibattuto. Mentre, negli anni addietro, questa mutazione veniva considerata a tutti gli effetti una variante patologica (25, 26), oggi la sua connotazione è meno chiara; addirittura alcuni autori suggeriscono che tale mutazione sia da considerarsi un polimorfismo, cioè una variante neutra (27). Niemann et al (28) sostengono che la mutazione D313Y non sia clinicamente rilevante, in quanto i pazienti portatori di tale mutazione non presentavano sintomi clinici patognomonici di malattia di Fabry e le misurazioni dell' α -galattosidasi A e del Lyso-Gb3 non risultano patologiche. Nel 2003 Yasuda et al (29) hanno dimostrato che l' α -galattosidasi A con mutazione D313Y riesce svolgere la propria funzione enzimatica all'interno dei lisosomi nonostante sia stata ritrovata un'attività pseudo-ridotta a livello citoplasmatico. Questa differenza è dovuta ad un'attività pH dipendente dell'alfa-galattosidasi A con mutazione D313Y, infatti, la proteina mutata mostra un'attività enzimatica normale nel pH acido dei lisosomi mentre risulta ridotta nel pH neutro del citoplasma cellulare (29). Probabilmente la sostituzione amminoacidica in posizione 313, che è situata a una certa distanza dal sito attivo della proteina, altera l'organizzazione strutturale della proteina senza inficiarne significativamente l'attività enzimatica (30). Yasuda et al (29), infine, concludono che la sostituzione amminoacidica in posizione 313 con la tirosina può essere tollerata senza provocare un importante deficit enzimatico della proteina; inoltre, le piccole quantità di Gb3 e di Lyso-Gb3 che si depositano rispettivamente nella cellula e nel plasma sono insignificanti e non sono in grado di determinare tossicità cellulare e pertanto avvalorano la tesi della non patogenicità della variante D313Y. Tuttavia, recentemente due studi hanno descritto una associazione tra la mutazione D313Y e pazienti con lesioni multifocali della sostanza bianca (31, 32). Anche Du Moulin et al (24), nel loro studio, sostengono l'esistenza di un'associazione tra la mutazione D313Y e varie manifestazioni d'organo correlate alla malattia di Fabry. In particolare le manifestazioni ricorrenti nei pazienti, verosimilmente affetti da malattia di Fabry, erano il dolore neuropatico, le alterazioni oculari (cornea verticillata e tortuosità vascolari sia congiuntivali che retiniche) e l'ictus in età giovanile (<55 anni). Lo studio è però gravato da una serie di limiti. Oltre ad essere uno studio retrospettivo, gli autori non considerano l'effetto confondente di comorbidità diffuse nella popolazione come diabete o ipertensione che sono, ad oggi, le principali cause delle varie manifestazioni presentate. Infine dei 10 pazienti considerati affetti da Fabry, solo due presentavano concentrazioni elevate di Lyso-Gb3, solo un paziente maschio aveva un'attività ridotta dell' α -galattosidasi A e in nessun paziente è stato identificato un coinvolgimento cardiaco, renale o dermatologico tipico della malattia.

In conclusione la patogenicità di questa mutazione ad oggi non è stata ancora chiarita, pertanto

ulteriori studi sono necessari per stabilire la sua correlazione con le manifestazioni cliniche tipiche del Fabry. Per quanto riguarda il nostro caso, dato che la paziente non mostrava una sintomatologia tipicamente ascrivibile alla malattia di Fabry, la concentrazione di Lyso-Gb3 non era patologica e l'anamnesi familiare risultava muta per malattia renale e/o cardiovascolare, non è stata posta diagnosi di Fabry, bensì si è convenuto per un stretto monitoraggio clinico-strumentale.

Il principale limite di questo studio, strettamente correlato alla non identificazione dei casi di malattia di Fabry, è stata l'incapacità di valutare la sensibilità e il potere predittivo della α -galattosidasi A e del Lyso-Gb3 nella diagnosi della malattia di Fabry nei pazienti in terapia sostitutiva renale.

Inoltre, siccome l'esiguo numero di pazienti ha ridotto le probabilità di indentificare pazienti con la mutazione del gene GLA, si auspica che futuri studi multicentrici, disponendo di una casistica più ampia, possano stimare una prevalenza più realistica di questa malattia nei pazienti nefropatici.

Conclusioni

Con lo scopo di indagare la prevalenza della malattia di Fabry abbiamo realizzato questo studio prendendo in esame una popolazione ad alto rischio per la malattia di Fabry quali i pazienti in trattamento renale sostitutivo renale.

L'analisi genetica condotta su 180 dei 388 pazienti studiati ha identificato le mutazioni **c.13A>G p.(Asn5Asp)** e **c.937G>T p.(Asp313Tyr)** del gene GLA che sono considerate rispettivamente di significato benigno e incerto. L'assenza di mutazioni patologiche non ha permesso di stimare la prevalenza della malattia di Fabry tra i pazienti studiati. Un aspetto interessante del nostro studio è stato il riscontro di un'aumentata specificità del Lyso-Gb3 rispetto all' α -galattosidasi A che come ipotizzato da recenti evidenze scientifiche potrebbe rappresentare un nuovo biomarker per la diagnosi della malattia di Fabry oltre che un indicatore di risposta alla terapia.

Infine il nostro studio mette in luce alcuni aspetti critici degli studi di screening di questa patologia. Innanzitutto la necessità di studi multicentrici per studiare l'esatta prevalenza della patologia su una popolazione molto ampia. In secondo luogo vi è la necessità di identificare la patogenicità di alcune mutazioni del gene GLA in modo da fornire il miglior supporto assistenziale ai pazienti che presentano tali mutazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30.
2. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(2):284-293. doi:10.1016/j.kint.2016.10.004.
3. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry’s disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991;324(6):395-399. doi:10.1056/NEJM199102073240607.
4. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry’s disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333(5):288-293. doi:10.1056/NEJM199508033330504.
5. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801-807. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x.
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40. doi:10.1086/504601.
7. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2004;15(5):1323-1329.
8. Nishino T, Obata Y, Furusu A, et al. Identification of a novel mutation and prevalence study for fabry disease in Japanese dialysis patients. *Ren Fail.* 2012;34(5):566-570. doi:10.3109/0886022X.2012.669300.
9. Okur I, Ezgu F, Biberoglu G, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. *Gene.* 2013;527(1):42-47. doi:10.1016/j.gene.2013.05.050.
10. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2007;22(1):179-186. doi:10.1093/ndt/gfl528.
11. Kleinert J, Kotanko P, Spada M, et al. Anderson-Fabry disease: a case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2009;22(3):287-292. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00791.x.
12. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):767-776. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.032.
13. Warnock DG, Daina E, Remuzzi G, West M. Enzyme replacement therapy and Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2010;5(2):371-378. doi:10.2215/CJN.06900909.
14. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2009;24(7):2102-2111. doi:10.1093/ndt/gfp031.
15. Rapporto annuale del Registro regionale Emiliano-Romagnolo di dialisi e trapianto (report 2010). <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/regione/pubblicato-il-rapporto-annuale-del-registro-regionale-di-dialisi-e-trapianto>. Accessed December 3, 2017.
16. Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J, et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2555-2560. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.069.
17. Kubo T, Ochi Y, Baba Y, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2017;69(1):302-307. doi:10.1016/j.jjcc.2016.05.014.
18. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* 2013;44(2):340-349. doi:10.1161/STROKEAHA.112.663708.
19. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 2005;366(9499):1794-1796. doi:10.1016/S0140-6736(05)67635-0.
20. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):133-146. doi:10.1038/nrneph.2015.205.
21. Mallett A, Patel C, Salisbury A, Wang Z, Healy H, Hoy W. The prevalence and epidemiology of genetic renal disease amongst adults with chronic kidney disease in Australia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:98. doi:10.1186/1750-1172-9-98.
22. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(8):2812-2817. doi:10.1073/pnas.0712309105.
23. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2010;100(3):257-261. doi:10.1016/j.ymgme.2010.03.020.
24. du Moulin M, Koehn AF, Golsari A, et al. The mutation p.D313Y is associated with organ manifestation in Fabry disease. *Clin Genet.* 2017;92(5):528-533. doi:10.1111/cge.13007.
25. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, Enriquez AL, D’Souza M, Desnick RJ. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med Camb Mass.* 1997;3(3):174-182.

26. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, Enriquez AL, D'Souza M, Desnick RJ. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med Camb Mass.* 1997;3(3):174-182.
27. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014;51(1):1-9. doi:10.1136/jmedgenet-2013-10185
28. Niemann M, Rolfs A, Giese A, et al. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2013;7:99-102. doi:10.1007/8904_2012_154.
29. Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat.* 2003;22(6):486-492. doi:10.1002/humu.10275.
30. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab.* 2003;80(3):307-314. doi:10.1016/S1096-7192(03)00136-7.
31. Lenders M, Duning T, Schelleckes M, et al. Multifocal white matter lesions associated with the D313Y mutation of the α -galactosidase A gene. *PLoS One.* 2013;8(2):e55565. doi:10.1371/journal.pone.0055565.
32. Becker J, Rolfs A, Karabul N, Berlit P, Kraemer M. D313Y mutation in the differential diagnosis of white matter lesions: Experiences from a multiple sclerosis outpatient clinic. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(11):1502-1505. doi:10.1177/1352458516638747.

Manifestazioni extraepatiche associate al virus dell'Epatite E

Articoli originali

Luca Piscitani, Maria Olimpia Longo, Xhensila Grabocka, Simona Silvestri, Marta Arazzi, Alessandro Pezzutto, Gabriella Micioni, Giorgia Di Fulvio, Lorenzo Ottavio Di Pietro, Alessandra Schiazza, Roberto Di Vito, Mario Bonomini

Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; U.O.C. Clinica Nefrologica e Dialisi, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti.



Luca Piscitani

Corrispondenza a:

Dr. Luca Piscitani
Clinica Nefrologica, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"
Via dei Vestini 66100 Chieti
Tel 0871/358657; Fax 0871/574736
e-mail: lucpis90@virgilio.it

ABSTRACT

Il virus dell'epatite E (HEV) rappresenta un problema di salute pubblica che affligge quasi 20 milioni di persone all'anno e causa insufficienza epatica acuta in 3,5 milioni di persone. Il virus dell'epatite E può causare epatite acuta, fulminante e cronica ed è associato a molte manifestazioni extraepatiche. Lo spettro di queste manifestazioni è ancora in corso di completa definizione. L'interessamento extraepatico si manifesta con pancreatite acuta, patologie neurologiche, renali, ematologiche, muscolo-scheletriche. L'interessamento renale può essere dovuto a glomerulonefrite membranoproliferativa con o senza crioglobulinemia, glomerulonefrite membranosa e necrosi tubulare. L'etiopatogenesi delle manifestazioni extraepatiche non è ancora del tutto chiara. Il virus dell'epatite E potrebbe causare un danno tossico diretto o potrebbe causare danno attraverso un meccanismo autoimmunitario. Riportiamo il caso di un uomo di 46 anni che ha presentato epatite acuta da virus E con contemporanea insufficienza renale acuta grave e pancreatite. Sono rari i casi riportati in letteratura di pazienti con virus dell'epatite E e manifestazioni extraepatiche con decorso benigno e completo recupero funzionale.

PAROLE CHIAVE: epatite E, manifestazioni extraepatiche, insufficienza renale acuta.

ABSTRACT

Hepatitis E virus (HEV) is a significant public health problem that affects almost 20 million individuals annually and cause acute liver injury in 3,5 million. Hepatitis E virus can cause acute, fulminant and chronic hepatitis and has been associated with a range of extrahepatic manifestation. The spectrum of these manifestation is still emerging. Acute pancreatitis and neurological, renal, hematologic, and musculoskeletal manifestations have been described. Renal injury include membranoproliferative glomerulonephritis with or without cryoglobulinemia, membranous glomerulonephritis and tubular necrosis. The etiopathogenesis of extrahepatic manifestation is only supposed. It could be caused by a direct toxic effect of HEV or by an autoimmune process. We report a case of a 46 years old man who presented with acute hepatitis E. He was diagnosed to have acute severe renal failure and severe pancreatitis due to hepatitis E. Few cases have been reported in the literature concerning patients suffering from hepatitis E and severe extraepatic manifestations with a benign course and complete recovery.

KEYWORDS: hepatitis E, extrahepatic manifestation, renal injury.

INTRODUZIONE

L'epatite E è una patologia sostenuta da un RNA virus a filamento singolo, appartenente alla famiglia degli Hepeviridae. Si presenta come una malattia rara nei paesi industrializzati, mentre è spesso presente in forma epidemica nei paesi in via di sviluppo, rappresentando il più frequente tipo di epatite a trasmissione enterale nel mondo. Sono riconosciuti due diversi pattern di malattia con caratteristiche epidemiologiche differenti. Nei paesi in via di sviluppo, i genotipi più comuni sono il genotipo 1 e il genotipo 2, la cui trasmissione è oro-fecale e la sorgente d'infezione è rappresentata dall'acqua contaminata. Nei paesi industrializzati, invece, i genotipi più comuni sono il genotipo 3 (il più espresso in Europa) e il genotipo 4 trasmessi principalmente da carne animale in particolar modo carne suina (1–3).

L'epatite E può presentarsi con un ampio range di manifestazioni cliniche, dalla forma asintomatica alla forma fulminante (specialmente nel terzo trimestre di gravidanza). Generalmente è caratterizzata da dolore addominale, epatomegalia, ittero, anoressia, nausea, vomito e febbre. In particolar modo, i genotipi 1 e 3 possono provocare severe manifestazioni extraepatiche come disordini neurologici, insufficienza renale acuta, disordini ematologici (anemia aplastica), pancreatite acuta e malattie autoimmuni (es tiroiditi) (3).

CASO CLINICO

Riportiamo un caso di un uomo di 46 anni, di professione artigiano, affetto da ipertensione arteriosa, vasculopatia polidistrettuale e recente cardiopatia ischemica rivascolarizzata con stent-intra-stent, motivo per cui in trattamento con doppia antiaggregazione piastrinica (ASA + Clopidogrel). Il paziente presentava da tre giorni uno stato di malessere generale con febbre (TC 38°C) senza brividi e progressiva contrazione della diuresi, per tale motivo si recava presso il PS del nostro P.O. L'anamnesi è risultata negativa per uso di alcool, di sostanze stupefacenti, di medicinali, di viaggi all'estero. L'esame obiettivo ha documentato cute e mucose normocromiche-normoidratate, non edemi declivi, fegato non palpabile. Gli esami laboratoristici hanno evidenziato un aumento degli enzimi di citonecrosi epatica (GOT 6.097 U/L, GPT 4726 U/L) e di citostasi (gamma-GT 1977 U/L, LDH 5466 U/L), iperbilirubinemia prevalentemente diretta (bilirubina totale 6.3 mg/dl di cui diretta 6 mg/dl). Nella norma le amilasi e le lipasi. Gli indici di funzione renale risultavano alterati (creatinina 5,2 mg/dl, BUN 38 mg/dl, eGFR stimato 12ml/min calcolato secondo la formula CKD-epi). Erano inoltre aumentati gli indici di flogosi (PCR 4,78 mg/dl, procalcitonina 8.94 ng/ml, GB 9.560/mmc). Alla luce del quadro laboratoristico il paziente veniva ricoverato nel reparto di Malattie Infettive del nostro P.O. dove veniva instaurata terapia antibiotica a base di ciprofloxacina 400 mg e ceftriaxone 2 g endovena. Durante la degenza si assisteva ad un ulteriore peggioramento della funzione renale con creatinina pari a 12 mg/dl, BUN 69 mg/dl e un lieve miglioramento degli indici di funzionalità epatica (GOT 1488 U/l, GPT 1681 U/l). Alla luce di tali dati e dell'ulteriore contrazione della diuresi, nonostante la terapia diuretica, veniva trasferito presso la nostra Unità Operativa ed avviato il trattamento emodialitico sostitutivo previo posizionamento di CVC in sede giugulare destra. L'esame urine non poteva essere effettuato per insufficienza del campione. Al momento del ricovero nel nostro reparto il paziente si presentava afebrile. Non riferiva dolore addominale. L'esame ultrasonografico dell'addome documentava fegato di normale dimensione, vie biliare non dilatate. Colecisti scarsamente distesa con pareti lievemente ispessite. Presenza di linfonodi all'ilo epatico di massimo 2cm. Nella norma pancreas e reni. Al fine di escludere un'eventuale causa ischemica, non potendo eseguire un esame TC con mezzo di contrasto veniva effettuato un esame CEUS (Contrast-Enhanced-UltraSound) che ha documentato un aumento della ecogenicità del parenchima renale con aspetto edematoso. Risultava omogenea

e regolare l'impregnazione di entrambi i reni, con pervietà delle arterie renali. Non si evidenziava idronefrosi. Le analisi immunologiche risultavano tutte negative (ANA, ENA, ANCA, CRIOGLOBULINE, Ab anti DNA, Reumatest) e i livelli di complemento nella norma. Test per HAV, HBV, HCV e il test di Widal-Wright per la leptospirosi risultavano negativi. Il dosaggio delle IgG e IgM anti-HEV, effettuato presso il laboratorio analisi degli Ospedali Riuniti di Foggia, con tecnica ELISA, risultava positivo.

Il genotipo non è stato possibile definirlo.

Si soprassedeva allo studio biotico per l'impossibilità di sospendere la terapia con doppiaantiagggregazione. Al settimo giorno di degenza (dopo 10 giorni dall'insorgenza della sintomatologia) il paziente presentava dolore addominale a sbarra. Gli esami di laboratorio mostravano un aumento degli enzimi pancreatici (amilasi 478 U/L, lipasi 1845 U/L) per cui effettuava TC addome senza mdc e colangio- RM che mostravano aspetto sfumato della coda del pancreas con aspetto disomogeneo del tessuto periviscerale ed ispessimento edematoso delle fasce perirenale. Vie biliari di calibro nei limiti. Assenza di segni diretti o indiretti di ostruzione delle vie biliari. Tali aspetti erano compatibili con pancreatite acuta. Pertanto veniva attuata una terapia conservativa (digiuno e antibiotico-terapia) con un progressivo e spontaneo miglioramento degli indici di citonecrosi epatica e degli enzimi pancreatici. Dopo 20 giorni di anuria, per cui sono state effettuate 11 sedute emodialitiche, si assisteva a una ripresa della diuresi con graduale ripristino della funzione renale che è tornata nei valori di norma dopo 58 giorni.

DISCUSSIONE

L'epatite E può presentare, in aggiunta alle note manifestazioni epatiche, interessamento extraepatico. Il meccanismo con cui provoca il danno renale e pancreatico sembrerebbe essere correlato ad una risposta immune o ad un'azione diretta citotossica (3–6).

Il danno renale è stato osservato soprattutto in corso di epatite E sostenuta dal genotipo 3. La biopsia è indicata nella fase acuta dell'epatite E in pazienti che presentano danno glomerulare, proteinuria nel range nefrosico o diminuzione del filtrato glomerulare. Il quadro istologico renale mostra, il più delle volte, aspetti compatibili con glomerulonefrite membranosa, membranoproliferativa o nefropatia da IgA con associato dosaggio sierico delle crioglobuline.

Sono state avanzate diverse ipotesi eziopatogenetiche sul danno renale sostenuto dal virus HEV:

- Formazioni di immunocomplessi costituiti da antigene epatico ed IgG con in aggiunta un fattore reumatoide (che il più delle volte è rappresentato dalle catene leggere K delle IgM).
- Danno tubulare diretto da cilindri proteici con infiltrato infiammatorio interstiziale.
- Danno tubulare diretto con importante infiltrazione linfocitaria (3–11).

Nel caso in esame in assenza del riscontro isto-patologico, in considerazione della presentazione clinica e della durata dello stato d'anuria, l'eziopatogenesi dell'insufficienza renale acuta è verosimilmente imputabile a necrosi tubulare in corso di epatite E.

In letteratura sono riportati diversi casi di interessamento renale associati al virus dell'epatite E, sia in pazienti immunocompetenti sia in pazienti portatori di trapianto renale, con manifestazioni cliniche e quadri istopatologici diversi. L'orientamento terapeutico è stato variabile; dalla sola terapia conservativa, alla terapia steroidea, alla riduzione della terapia immunosoppressiva con associazione della ribavirina (6). I risultati ottenuti sono stati contrastanti, con casi di recupero funzionale renale e casi di severo e irreversibile peggioramento dei parametri renali con inizio del trattamento emodialitico (Tabella 1).

Tabella 1

AUTORI (ANNO)	ETA'	SESSO	STATO	FUNZIONE RENALE ALLA DIAGNOSI	PROTEINURIA ALLA DIAGNOSI	Anti-HEV Ig	ISTOLOGIA	TRATTAMENTO	FUNZIONE RENALE DOPO TRATTAMENTO
KAMAR ET AL (2005)	28	M	TR	SCR 2,4 eGFR35	ND	IgG+	ND	CONSERVATIVO	A TRE MESI SCR 1,8 eGFR50
KAMAR ET AL (2012)	33	M	TR	SCR2,1 eGFR 41	3.85 g/dl	IgG+ IgM+	MPGN	STEROIDEO	A 16 MESI SCR 1,4 eGFR 66
KAMAR ET AL (2012)	26	M	TR	SCR 2,4 eGFR 35	4g/dl	IgG+ IgM+	RELAPSE IGA	3 MESI DI RIBAVARINA	A 9 MESI SCR 2,4 eGFR 35
KAMAR ET AL (2012)	40	M	TR	SCR2,1 eGFR 39	4 g/dl	IgG+ IgM+	RELAPSE IGA	CONVERSIONE DI SIROLIMUS A TACROLIMUS	A 3 MESI SCR 2.3 eGFR 35
KAMAR ET AL (2012)	24	M	TR	SCR 2,3 eGFR 37	6 g/dl	IgG+ IgM+	MPGN	RITUXIMAB	A TRE MESI DIALISI CRONICA
KAMAR ET AL (2012)	58	M	TE	SCR 2,1 eGFR 35	2,5 g/dl	IgG+ IgM+	IR NON SPECIFICA	3 MESIDI INF	A 3 MESI SCR 2.6 eGFR 27
TATON ET AL (2013)	60	M	TR	SCR 1,6 eGFR 45	4.51 g/L	IgG+ IgM+	NEFROPATIA MEMBRANOA	CONVERSIONE DI EVEROLIMUS A TACROLIMUS 3 MESI DI RIBAVARINA	A 12 MESI SCR 1,3 eGFR 60
PISCHE ET AL (2014)	35	M	TE	SCR 2,6 e GFR 28	ND	ND	ND	STEROIDE ED AUMENTO IMMUNOSSPRESSORI	A 33 MESI SCR 1.1 eGFR 87
DEL BELLO ET AL (2015)	46	M	TR	SCR 2 e GFR 41	2 g/g	IgG+ IgM+	MPGN	DIMUNUZIONE DEL TACROLIMUS 30 MESI DI RIBAVARINA	A 12 MESI SCR 1,4 eGFR60
GUINAULT ET AL (2016)	48	M	IC	SCR 3,63 eGFR 19	4,3 g/g	IgG+ IgM+	MPGN	STEROIDE	A 4 MESI SCR 1,9 eGFR 36

Intersamento renale in corso di epatite E. Legenda: eGFR: velocità di filtrazione glomerulare; ESRD: End Stage Renal Disease; HEV: virus dell'epatite E; IC: immunocompetente; IG: immunoglobuline; TR: trapiantato renale; TE: trapiantato epatico; MPGN: glomerulonefrite membranoproliferativa; ND: non disponibile; INF: interferone; CR: creatinina sierica. Note: l'unità di misura della creatinina è in mg/dl; eGFR in ml/min/1,73 m² Adattata da D. Guinault et al. Am J Kidney Dis. 2016 67(4): 660-663

L'interessamento pancreatico in corso di infezione HEV sembrerebbe sostenuto da un effetto citotossico diretto dal virus sulle cellule pancreatiche o un effetto di una risposta infiammatoria diretta contro le cellule acinari infettate dal virus. In letteratura sono stati segnalati sporadici casi di pancreatite acuta HEV correlata in pazienti con caratteristiche simili come sesso maschile e giovane età. Funzionalmente il quadro pancreatico insorge durante la seconda-terza settimana di infezione con decorso favorevole e risoluzione spontanea con terapia conservativa (12).

CONCLUSIONI

Sono state osservate severe manifestazioni extraepatiche durante l'infezione acuta-cronica HEV. I sintomi neurologici, l'insufficienza renale acuta, la pancreatite acuta sembrano essere le più comuni manifestazioni extraepatiche associate con HEV. Sebbene il rapporto tra HEV e le manifestazioni extraepatiche non sia chiaro, l'infezione da HEV dovrebbe essere considerata in pazienti con sintomi neurologici, IRA, pancreatite acuta, specialmente se accompagnati da rialzo degli enzimi epatici. A tutt'oggi sono in corso numerosi studi con lo scopo di evidenziare il meccanismo eziopatogenetico delle manifestazioni cliniche, epatiche e non, associate all'infezione da HEV.

BIBLIOGRAFIA

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
2. Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, et al. Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J Clin Microbiol* 2012;50:897-902.
3. Kamar N, Marion O, Abravanel F et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int* 2016; 36:467–72.
4. Haffar S, Bazerbachi F, Lake JR. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2015;15:268.
5. Pischke S, Behrendt P, Manns MP et al. HEV associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2014;14:678-9.
6. Guinault D, Ribes D, Delas A, et al. Hepatitis E Virus–Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis* 67(4):660-3.
7. Kamar N, Weclawiack H, Guilbeaud-Frugier C, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ-transplant patients. *Transplantation* 2012;93:617-23.
8. Faguer S, Kamar N, Boulestin A, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and autoimmunity markers in renal-transplant patients. *Clin Nephrol* 2008;69:239-43.
9. Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse AG, et al. Successful treatment of hepatitis E virus associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis* 2015;17:279-83.
10. Kamar N, Mansuy JM, Esposito L, et al. Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis* 2005;45:193-6.
11. Pischke S, Polywka S, Haag F, et al. Association of hepatitis E virus and essential cryoglobulinemia? *J Clin Virol* 2015;67:23-4.
12. Karanth SS, Zohaib K, Nileshwar R, et al. Acute hepatitis E complicated by acute pancreatitis and multiorgan dysfunction *BMJ Case Rep* 2014.

Il ruolo del Responsabile per la protezione dei dati personali alla luce delle recenti disposizioni in materia di trasparenza amministrativa

Privacy e "cura" dei dati in sanità

Dott. Filippo Lorè

Università degli Studi di Bari

Corrispondenza a:

Dott. Filippo Lorè
Docente a contratto
Università degli Studi di Bari
e-mail: Filippo.lore@yahoo.it



Filippo Lorè

I recenti cambiamenti normativi intervenuti in materia di trasparenza amministrativa nella pubblica amministrazione (D.Lgs 25 maggio 2016, n.97) hanno interessato, di riflesso, anche la disciplina sulla protezione dei dati personali.

Il nuovo istituto FOIA (Freedom of Information Act), infatti, con l'introduzione dell'accesso civico generalizzato, riconosce a "chiunque" il diritto di accedere a dati, documenti e informazioni detenute dalla pubblica amministrazione al fine di prevenire i fenomeni corruttivi, di favorire la partecipazione dei cittadini al dibattito pubblico, alle decisioni più rilevanti per il bene del Paese e di monitorare, altresì, l'utilizzo delle risorse pubbliche impiegate.

La convinzione comune è che privacy e trasparenza siano stati da sempre termini in conflitto l'uno contro l'altro, anche se la tesi prevalente, per molti aspetti, pare non condivisibile (1).

L'informativa sottoposta ai sensi dell'art. 13 del Codice in materia di protezione dei dati personali e la successiva possibilità per l'interessato di esercitare i diritti di cui all'art.7 del Codice, rappresentano elementi di garanzia per il corretto esercizio dell'"autodeterminazione informativa" circa l'utilizzo dei propri dati personali. Risulta evidente, quindi, come il principio di trasparenza sia presente anche nella disciplina in materia di protezione dei dati personali.

Allo stesso modo, il termine privacy deve essere inteso preliminarmente con riferimento al riconoscimento dei diritti fondamentali della persona: diritto alla riservatezza, ossia tutela dalle altrui intromissioni nella sfera personale; diritto all'identità personale, cioè ad essere rappresentato senza inesattezze; diritto alla protezione dei dati personali, garantito dal trattamento delle informazioni secondo base normativa.

In tale direzione si muove anche il Regolamento Europeo sulla protezione dei dati personali (2016/679) con i Considerando 4 e 154, valutando la trasparenza e la privacy quali concetti complementari e non antitetici.

Il nuovo disposto normativo in materia di trasparenza (D.Lgs 97/2016), con l'introduzione dell'accesso civico generalizzato, espone a probabili rischi di tensione tra diritto alla privacy e trasparenza (Right to be alone vs Right to know).

Ogni pubblica amministrazione, infatti, dovrà essere pronta ad evadere le istanze dei cittadini, che con una semplice mail e senza alcun obbligo di motivazione che accompagni la richiesta, potranno richiedere l'accesso a dati, documenti e informazioni, esponendo così gli Uffici ad un'enorme mole di lavoro per soddisfare, nel termine di trenta giorni, tali richieste.

La modifica normativa sin qui disegnata con l'accesso civico generalizzato consentito (con un'espressione infelice) a "chiunque", trova quale limite la tutela degli interessi privati e, tra gli

altri, la protezione dei dati personali (art.5-bis del D.Lgs 33/2013).

Il Responsabile per la trasparenza, nell'espletamento delle proprie funzioni, dovrà lavorare in maniera sinergica con il Responsabile per la protezione dei dati personali, operando un bilanciamento di interessi, analizzando caso per caso se l'ostensione di quel determinato dato personale (definizione rinvenibile all'art. 4 del Codice in materia di protezione dei dati personali) possa arrecare concreto pregiudizio alla protezione dei dati personali dei cittadini.

Il nuovo Regolamento non inciderà direttamente sulle norme nazionali in materia di trasparenza, ma si dedicherà nel senso di garantire una "civile convivenza" tra due valori fondamentali e meritevoli di tutela quali il diritto alla trasparenza e il diritto alla riservatezza.

La pubblica amministrazione, dunque, in un'ottica di apertura al mondo digitale e di responsabilizzazione dell'azione amministrativa, è chiamata ad una netta inversione di tendenza nell'identificazione degli scopi da perseguire, rendendo più severa l'individuazione della mission da centrare: il legislatore europeo in materia di protezione dei dati personali richiede una precisa aderenza al principio di finalità nella diffusione di dati e documenti, richiedendo che funzionari e dirigenti amministrativi operino una seria valutazione circa l'opportunità di rendere ostensibili informazioni relative alla sfera personale degli individui.

Il Responsabile per la protezione dei dati personali deve garantire il supporto per una materia quale quella della trasparenza amministrativa che riscontra criticità applicative sotto il profilo della tutela dei dati personali, dell'identità personale e della riservatezza.

La best practice potrebbe essere rappresentata da una continua comunicazione e confronto tra le due figure strategiche: incontri periodici e costanti utili a verificare lo stato dell'arte, redazione di verbali di attività, al fine valutare le istanze pervenute che presentano criticità sotto il profilo della riservatezza avendo dovuta cura di tutelare altresì i controinteressati.

Con particolare riferimento alle istanze di accesso civico a dati, documenti e informazioni relative a dati personali, il responsabile per la protezione dei dati personali, attenendosi anche alle Linee guida Anac redatte d'intesa con il Garante per la protezione dei dati personali (2), dovrà produrre consulenza nel circuito aziendale accertandosi che vengano rispettati i principi generali (rinvenibili nel Codice in materia di protezione di protezione dei dati personali e del Nuovo Regolamento Europeo sulla protezione dei dati personali) di necessità, proporzionalità, pertinenza e non eccedenza nel trattamento, privilegiando nell'ostensione di documenti l'omissione, ove possibile, di dati personali.

La comunicazione, elemento imprescindibile in ogni contesto lavorativo, assume particolare rilievo alla luce anche di quanto sopra evidenziato, chiamando il Responsabile per la protezione dei dati personali a coltivare competenze trasversali e un continuo aggiornamento delle novità in ambito normativo.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Modafferi “Privacy e trasparenza sono complementari ma il decreto Foia aumenta il rischio di conflitti.
(<http://www.altalex.com/documents/news/2017/03/30/privacy-e-trasparenza-sono-complementari-ma-il-decreto-foia-aumenta-il-rischio-di-conflitti>)
2. Linee guida recanti indicazioni operative ai fini della

definizione delle esclusioni e dei limiti all’accesso civico di cui all’art. 5, co. 2, del D.Lgs 33/2013. (<https://www.anticorruzione.it/portal/rest/jcr/repository/collaboration/Digital%20Assets/anacdocs/Attivita/Atti/determinazioni/2016/1309/del.1309.2016.d et.LNfoia.pdf>)