

La diagnosi differenziale del danno renale acuto nei pazienti critici: il ruolo del nefrologo nell'identificazione delle diverse cause di danno parenchimale

AKI management: il corso educazionale AKI del 59° Congresso SIN 2018

Paola Inguaggiato¹, Giorgio Canepari¹, Luca Besso¹

1 SC Nefrologia e Dialisi, ASO S.Croce e Carle, Cuneo

Corrispondenza a:

Paola Inguaggiato
SC Nefrologia e Dialisi
ASO S.Croce e Carle
Via Coppino 26
12100 Cuneo
Tel 0171 616222
Fax 0171 616229
Cell 3387006364
Email: inguaggiato.p@ospedale.cuneo.it, paola.inguaggiato@gmail.com



Paola Inguaggiato

ABSTRACT

La gestione del danno renale acuto in area critica è complessa e necessariamente multidisciplinare, ma il nefrologo dovrebbe mantenere un ruolo cardine, sia per quanto riguarda la diagnosi, sia per l'indicazione, la prescrizione e la gestione della terapia sostitutiva extracorporea.

Le cause prevalenti di AKI nel paziente critico sono correlabili alla sepsi e alla chirurgia maggiore, tuttavia l'incidenza di cause diverse, di stretta pertinenza nefrologica, è probabilmente superiore a quella stimata.

È prerogativa del nefrologo interpretare i dati di funzionalità renale, gli elettroliti urinari, l'esame microscopico del sedimento, ed individuare quali esami specifici possono essere utili per definire la causa di AKI. La consulenza nefrologica potrà quindi migliorare la gestione clinica dell'AKI, guidando e integrando il percorso diagnostico con valutazioni utili all'individuazione delle diverse cause di danno renale acuto e di conseguenza alla terapia più adeguata.

La diagnosi eziologica dell'AKI è determinante anche nella definizione della prognosi renale e quindi di un adeguato follow up nefrologico.

PAROLE CHIAVE: Danno renale acuto, diagnosi differenziale, critical care nephrology

Introduzione

Il danno renale acuto nei pazienti critici ricoverati in terapia intensiva è frequentemente gestito, in Italia come in altri Paesi, dai Rianimatori. Questo ha una forte ricaduta sia sulle competenze nefrologiche, che sulla gestione clinica del paziente.

La letteratura disponibile riguarda, con poche eccezioni, due ambiti prevalenti: il riconoscimento del danno renale acuto, inteso come quantificazione della riduzione della capacità escretoria renale, e la gestione della terapia extracorporea eventualmente necessaria.

Negli ultimi anni la creazione di criteri diagnostici comuni ha permesso di definire e classificare il danno renale acuto sulla base delle variazioni di creatinina e di volume urinario, superando il grave limite della molteplicità di definizioni che fino ad allora aveva reso complicato e improduttivo lo studio approfondito del problema, sia dal punto di vista epidemiologico che clinico [1].

Per ciò che riguarda l'avvio e la gestione delle tecniche di depurazione extracorporea, gli studi disponibili sono spesso realizzati da medici e ricercatori che operano in terapia intensiva e che, anche grazie alla semplificazione delle metodiche e al progresso tecnologico, gestiscono i trattamenti in autonomia, non infrequentemente con il benessere del nefrologo che non partecipa tuttavia alla fase decisionale e di impostazione.

La diagnosi di AKI

La definizione e la stadiazione del danno renale acuto si basano sull'incremento della creatinina e la conseguente variazione del filtrato glomerulare, associati o meno alla riduzione della diuresi. Molti studi hanno inoltre evidenziato come stadi più avanzati di danno renale acuto si associno a peggiore prognosi sia a breve che a lungo termine [2]. Tuttavia non si deve dimenticare che sia la creatinina sia la diuresi sono indicatori della capacità escretoria del rene, ma non danno informazioni sulle sue altre funzioni (metabolica, endocrina, immunologica) e sono dati che possono essere interpretati erroneamente in alcuni contesti clinici.

La creatinina è un metabolita della creatina, una molecola sintetizzata dagli aminoacidi glicina e arginina in fegato, pancreas e reni, e che serve da riserva energetica del muscolo. La produzione di creatinina dipende dalla quantità che viene generata, da quella assunta attraverso la dieta (ad esempio consumando carne rossa) e dalla funzione muscolare. La diagnosi di AKI basata sulla creatinina è quindi imprecisa per due motivi:

- non definisce se è presente o meno un danno renale parenchimale;
- nei pazienti con danno renale parenchimale non dà informazioni sulla causa, la prognosi, la patogenesi, la risposta al trattamento.

Come è stato ben illustrato in un articolo di Moledina et al [3] il danno renale va considerato sotto due aspetti differenti: l'incremento della creatinina e le alterazioni strutturali. Quando si pone diagnosi di danno renale acuto in ambiente nefrologico si considera che l'incremento della creatinina rispecchi prevalentemente la presenza di un danno parenchimale. Tuttavia, nei pazienti critici esistono quadri clinici in cui queste due alterazioni patologiche del rene non coesistono, ed è presente solo una delle due. In questi casi il paziente con AKI potrà avere un problema renale che non risponde ai criteri clinici KDIGO.

La prima eventualità si osserva qualora sia presente un aumento di creatinina in assenza di danno renale strutturale; un incremento di 0.3 mg/dl o del 50%, come è definito dalla classificazione KDIGO, corrisponde infatti a tante AKI diverse, anche in terapia intensiva. Un paziente settico, ipoteso, con

un sedimento urinario ricco di cilindri granulosi o segni di danno parenchimale avrà una prognosi renale sfavorevole, quindi sarà opportuno essere aggressivi dal punto di vista terapeutico. Viceversa un paziente con lo stesso livello di creatinina ricoverato per un grave scompenso cardiaco trattato con dosi elevate di diuretico, in corso di trattamento con ACE inibitori o sartani, o con recente correzione di ipertensione marcata, avrà probabilmente un incremento dei ritentivi non associato a danno parenchimale e la prognosi sarà più favorevole.

Una riduzione del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare, come si osserva nella sindrome cardiorenale e epatorenale, o come transitorio effetto emodinamico glomerulare dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, può causare quindi un aumento della creatinina in assenza di un documentabile danno parenchimale, così come accade in corso di terapia con alcuni farmaci, come il trimetoprim, che determinano una riduzione della secrezione tubulare di creatinina senza consensuale riduzione del GFR.

La condizione opposta è che la creatinina si mantenga nei limiti di norma pur in presenza di un danno parenchimale renale; ciò avviene in pazienti con un sovraccarico idrico che riduce la concentrazione plasmatica di creatinina o che hanno patologie associate a ridotta massa muscolare. I bassi valori di creatinina in questi casi ritarderanno la diagnosi di AKI. Non di rado i pazienti critici rientrano in questa categoria, definibile come AKI subclinica, in cui gli effetti del danno tubulare e del ridotto GFR sono compensati da altri nefroni, non danneggiati e funzionanti, che costituiscono la cosiddetta riserva renale; l'incremento della creatinina si osserva infatti quando più del 50% del parenchima renale è danneggiato [4].

È una fase che si ritiene anticipi il danno renale vero e proprio, e che ha una prognosi sfavorevole proprio perché è presente un danno strutturale, anche nei casi in cui le ripercussioni apparenti sulla funzione di filtrazione sono minori.

Inoltre la creatinina aumenta tardivamente (48-72 ore dopo) rispetto alla riduzione del filtrato glomerulare e all'insulto renale; questo ritardo è problematico poiché rinvia la diagnosi di AKI e di conseguenza anche l'inizio tempestivo di terapie adeguate [5].

Per questo molta attenzione è posta all'individuazione di marcatori alternativi che si modifichino tempestivamente o addirittura siano in grado di predire quali pazienti siano a rischio di AKI. Negli ultimi 5 anni sono stati pubblicati più di 700 studi clinici riguardanti i biomarkers dell'AKI. Senza addentrarci nell'analisi dei singoli marcatori, che non è l'oggetto di questa breve revisione, è bene però ricordare che i biomarcatori si possono distinguere in 4 categorie:

- Marcatori di ridotta filtrazione glomerulare: piccole molecole filtrate dal glomerulo, non secrete e non riassorbite dal tubulo, come creatinina e cistatina C. Alcuni studi hanno mostrato come la combinazione dei 2 marcatori sia migliore nel predire l'outcome a breve e lungo termine rispetto al singolo marcatore [6].
- Marcatori di ridotta funzione e danno tubulare: la perdita della funzione tubulare è ben valutabile con l'escrezione frazionata del sodio (FeNa%) e lo stress test con furosemide [7]. Il FeNa%, come vedremo più avanti, correla con la capacità del rene di riassorbire il sodio filtrato, che viene ridotta o persa quando il tubulo è danneggiato. Quindi un'aumentata sodiuria e un FeNa% elevato saranno indice di un danno tubulare. Anche la microalbuminuria è un marker di danno tubulare; pur essendo principalmente marker di danno glomerulare, il riassorbimento dell'albumina nel tubulo prossimale si riduce in corso di AKI. Per questo, in teoria, potrebbe essere un promettente marcatore di danno parenchimale, ma in realtà la sua utilità è scarsa poiché non permette di distinguere quale parte del nefrone sia danneggiata e se la microalbuminuria non sia piuttosto preesistente al danno acuto.

- Proteine upregolate: a questa categoria appartengono, tra gli altri, la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), ampiamente testato nella diagnosi precoce di AKI, e la kidney injury molecule-1 (KIM-1), up-regolata a livello tubulare in risposta all'insulto patologico e modulatore della risposta immune renale [8].
- Molecole prodotte in risposta al trigger patologico: l'attivazione della flogosi e il reclutamento di cellule infiammatorie a livello renale rappresentano una risposta precoce al danno. IL-18 per esempio è un mediatore del danno ischemico renale e origina prevalentemente dal tubulo prossimale. MCP-1 è prodotta da numerose cellule e media il reclutamento di monociti nel rene in corso di danno [9]. L'espressione di IL-6 aumenta in corso di AKI e porta ad un accumulo di leucociti nel parenchima renale.

Tuttavia i numerosi studi condotti per superare le limitazioni dei marcatori tradizionali di danno renale e mirati a identificare, testare e validare nuovi markers del fenotipo dell'AKI non hanno individuato, ad oggi, un test valido in tutti i setting clinici e facilmente applicabile nella pratica clinica quotidiana.

Il percorso diagnostico di primo livello per individuare le cause di AKI

Come abbiamo appena visto, molti studi clinici si sono orientati sulla tempestività di diagnosi di AKI. Capire e riconoscere i meccanismi patologici che causano il peggioramento della funzione renale è un aspetto complementare e ugualmente importante, sia per attuare una terapia adeguata sia per la valutazione della prognosi a medio e lungo termine, ed è un aspetto cardine della presa in carico da parte del nefrologo [10, 11].

In caso di evidenza di danno renale acuto, gli esami di base utili per capirne la causa sono: ecografia renale, elettroliti ematici e urinari, esame urine, sedimento urinario. Nonostante siano valutazioni tradizionali facilmente a disposizione in ogni ospedale, è esperienza comune che al momento della prima valutazione nefrologica essi non siano sempre disponibili. È bene quindi riassumerli brevemente di seguito.

Anamnesi farmacologica

Come è stato ben riassunto da Pannu [12] il danno renale acuto può essere causato da farmaci in corso. Vi sono diversi possibili meccanismi di nefrotossicità diretta:

1. danno tubulo epiteliale: necrosi tubulare acuta (es. amino glicosidi), oppure danno su base osmotica (es. immunoglobuline, soluzioni ipertoniche);
2. nefrite interstiziale: acuta su base allergica (es. Penicilline), cronica (es. inibitori delle calcineurine), necrosi papillare (es. FANS);
3. malattia glomerulare: glomerulonefrite, (es. penicillamine, ACE inibitori), vasculite renale (es. idralazina, non più in commercio);
4. nefropatia ostruttiva da cristalli (es. aciclovir).

Quando la tossicità è indiretta, è mediata dalla riduzione del flusso plasmatico intrarenale (es. ACE inibitori, FANS), specie in presenza di disidratazione.

Ecografia renale

L'ecografia renale permette di individuare rapidamente non solo le cause ostruttive di AKI, ma anche la morfologia e la dimensione degli emuntori, l'eventuale presenza di alterazioni strutturali

(asimmetrie, calcoli, cisti, ...), quadri ultrasonografici suggestivi di un danno renale preesistente, l'ecogenicità del parenchima. Qualora sia possibile integrare l'ecografia con uno studio ecocolor doppler avremo inoltre informazioni riguardo la vascolarizzazione parenchimale renale e la pervietà dei rami arteriosi principali.

Una consulenza nefrologica completa in ambiente intensivistico dovrebbe poter includere, a completamento dell'esame semeiotico classico, un'ecografia bed-side, sia renale, sia mirata a valutare lo stato idrico del paziente, da integrare se necessario con un successivo percorso diagnostico-strumentale più esauriente.

Misura della pressione intra-addominale

Il rischio di ipertensione addominale è aumentato in terapia intensiva, in particolare nei pazienti post-operati (aneurisma dell'aorta, chirurgia maggiore), con sepsi addominale, recenti traumi addominali, o problemi vascolari (ischemia intestinale, emorragia intra-addominale).

L'aumento della pressione endoaddominale (>20 mmHg) può determinare una sindrome compartimentale addominale, in cui si osserva anche incremento della pressione venosa centrale, e alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base. La sindrome compartimentale addominale può essere causa di AKI, in particolare nei pazienti recentemente sottoposti a chirurgia maggiore [13].

Escrezione frazionata del sodio (FeNa) e dell'urea (FeU%)

In condizioni normali l'escrezione renale di sodio eguaglia l'intake dietetico al netto della piccola quota persa con feci e sudore, ed è pari a 40-220mEq al giorno. Quando la volemia si riduce, la sodiuria si riduce in conseguenza dell'attivazione del sistema simpatico e dell'asse renina angiotensina aldosterone [14]. La concentrazione urinaria di sodio scenderà quindi a valori <15 mEq/L. Quando la volemia viene corretta, il riassorbimento di sodio si riduce e la sodiuria aumenta nuovamente.

La sodiuria può quindi essere utilizzata come misura indiretta dello stato di idratazione e della capacità del rene di mantenerlo. Tuttavia la concentrazione urinaria di sodio dipende dalla quota di acqua libera urinaria, ovvero dal riassorbimento renale di acqua; se il riassorbimento di acqua è ridotto potremo avere una bassa concentrazione di sodio pur in assenza di ipovolemia; analogamente un'urina concentrata può determinare un incremento della concentrazione urinaria di sodio anche se la sodiuria totale è bassa.

Per valutare la sodiuria tenendo conto del riassorbimento dell'acqua si può utilizzare il FeNa%, un'indagine di semplice esecuzione ma raramente usata, in particolare dagli intensivisti. Il FeNa è la percentuale di sodio filtrata dal rene escretata con le urine:

$$(\text{FeNa} = (\text{U}_{\text{Na}} \times \text{P}_{\text{Cr}}) / (\text{P}_{\text{Na}} \times \text{U}_{\text{Cr}}))$$

Rispetto alla sola concentrazione urinaria di sodio, il FeNa quindi fornisce una più accurata valutazione della clearance renale del sodio. È utilizzato in genere per distinguere tra AKI prerenale, correggibile con il ripristino di una adeguata volemia, e AKI da necrosi tubulare acuta, che non è correggibile con l'idratazione (che viceversa se eccessiva può determinare sovraccarico idrico).

Nel primo caso la sodiuria sarà bassa e il FeNa inferiore all'1% mentre nel secondo caso, in cui il rene perde la propria capacità di aumentare il riassorbimento del sodio, la sodiuria sarà elevata e il FeNa superiore al 2%.

L'utilizzo del FeNa ha sicuramente molti limiti, a cominciare dalla scarsa affidabilità in caso di scompenso cardiaco congestivo, cirrosi avanzata, ustioni estese, condizioni in cui una vasocostrizione renale determina la riduzione della clearance del sodio pur con funzione tubulare

conservata [14, 15, 16]. Recentemente Bagshaw [17] ha riportato come nei pazienti settici il FeNa non abbia utilità perché è sempre basso, e non aiuta pertanto a distinguere tra necrosi tubulare acuta e prerenale. Il meccanismo fisiopatologico che è alla base di questa osservazione è che nella sepsi il riassorbimento del sodio aumenta per la vasodilatazione indotta dalla flogosi, quindi potrebbe non essere utile per valutare l'ipoperfusione. Anche l'impiego di alte dosi di diuretico (evenienza frequente in terapia intensiva) rende poco affidabile il FeNa, poiché esso risulta elevato pur in presenza di ipovolemia. In questi casi si può utilizzare l'escrezione frazionata dell'urea:

$$(Fe_{Urea} = (U_{Urea} \times P_{Cr}) / (P_{Urea} \times U_{Cr}))$$

In caso di ipovolemia infatti il riassorbimento di acqua e urea nel tubulo prossimale aumenta; sia i diuretici dell'ansa che i tiazidici non modificano il riassorbimento dell'urea poiché agiscono distalmente al tubulo prossimale. Valori inferiori a 35% suggeriscono un danno renale transitorio, superiori a 35% una necrosi tubulare acuta [18]. L'affidabilità di FeU% si perde se sono somministrati i diuretici acetazolamide o mannitolo, se è presente glicosuria, e se il paziente è anziano o settico.

Altri elettroliti urinari e osmolarità urinaria

Il cloro urinario è raramente usato nella pratica clinica; analogamente al sodio, la concentrazione urinaria di cloro si riduce in risposta all'ipovolemia. Tuttavia tale dato risente delle alterazioni dell'equilibrio acido-base e va correlato al quadro clinico. La misurazione del potassio urinario può essere utile quando il paziente critico presenta una diskaliemia di difficile interpretazione. Se coesiste uno stato di disidratazione, nonostante l'ipovolemia stimoli la produzione di aldosterone, la potassiuria rimane relativamente bassa in conseguenza della riduzione di sodio e acqua nel tubulo distale.

Tuttavia gli squilibri elettrolitici di pertinenza renale raramente sono associati ad AKI nei pazienti critici, quindi meritano una trattazione a parte.

Sedimento urinario

Un altro esame tradizionalmente parte del bagaglio del nefrologo è il sedimento urinario. Il suo uso nel paziente critico è ampiamente sottovalutato, sia per motivi culturali sia organizzativi. Il medico intensivista generalmente non ha la formazione necessaria per analizzare con competenza un sedimento urinario, mentre il nefrologo spesso ne limita l'utilizzo alla diagnostica e al follow up dei pazienti non critici con glomerulonefrite, senza estenderne l'applicazione ai pazienti critici ricoverati in terapia intensiva, nonostante il suo valore diagnostico e prognostico possa essere determinante [19].

Certamente l'esecuzione dell'esame, con microscopio ottico e materiale dedicato, richiede un'organizzazione logistica non sempre disponibile nel nostro lavoro quotidiano. Va tuttavia ribadito come il sedimento urinario, esaminato da un nefrologo possibilmente più volte nel tempo per seguirne l'evoluzione, possa dare molte informazioni utili a formulare un'ipotesi sulla causa di AKI del paziente che stiamo valutando. Tra questi: presenza e tipizzazione dei cilindri, presenza di emazie dismorfiche o viceversa di probabile natura urologica, presenza di cellule tubulari, cristalli di urato o ossalato, leucociti, batteri o miceti.

Le caratteristiche più comuni del sedimento urinario nei diversi quadri patologici sono sintetizzate in Tabella I [20].

	Ipovolemia	Necrosi tubulare acuta	Nefrite interstiziale allergica	Glomerulonefrite	Ostruzione
Sedimento	Negativo	Numerosi cilindri pigmentati	Leucociti, eosinofili (richiedono una colorazione specifica), cilindri cellulari	Emazie dismorfiche, cilindri eritrocitari	Negativo o con emazie ben conservate a tappeto
Proteinuria	Assente o bassa	Assente o bassa	Minima	Elevate	Bassa
Sodiuria mEq/L	<20	>30	>30	<20	<20 (acuta) >40 (tardiva)
Osmolalità urinaria	>400	<350	<350	>400	<350

Tabella I: Caratteristiche più comuni del sedimento urinario nei diversi quadri patologici

Gli studi clinici che hanno come oggetto la valutazione del sedimento urinario nel paziente con danno renale acuto, invece, si limitano in genere alla distinzione tra insulto transitorio da ipoperfusione e necrosi tubulare acuta, ovvero tra i casi di cosiddetta “iperazotemia prerenale” e i casi di danno parenchimale consolidato. Il tubulo ischemico (o danneggiato per effetto di farmaci tubulo-tossici) rilascia infatti cellule tubulari epiteliali visibili ad un attento esame del sedimento, insieme a cilindri granulosi. Allo scopo di identificare e quantificare il danno tubulare sono stati proposti diversi score che tengono conto del numero e della tipologia dei cilindri presenti nel sedimento urinario. Uno di questi, il cast scoring index (CSI) permette di classificare il sedimento in 4 gradi di gravità, in relazione alla presenza e alla ricchezza di cilindri granulosi e cellule epiteliali [21]; un punteggio basso sarà suggestivo di ipoperfusione renale e correlato a prognosi più favorevole, un punteggio più elevato sarà viceversa segno di sviluppo di danno tubulare. Uno score simile, proposto da Bagshaw [22], utilizzato in pazienti critici con AKI sepsi-correlata o di altra eziologia e confrontato con altri parametri di danno renale e di outcome (biomarkers specifici, necessità di dialisi, mortalità) ha dimostrato che i pazienti con AKI sepsi-correlata, a parità di gravità del danno renale, hanno un punteggio urinario peggiore (cioè cilindri granulosi e cellule epiteliali più numerosi) e che tale punteggio non correla con altri parametri biochimici tradizionali, come il FeNa%.

I dati epidemiologici a disposizione e l’esperienza clinica quotidiana suggeriscono che nei pazienti critici ricoverati in terapia intensiva le cause più comuni di AKI sono la sepsi, lo scompenso cardiaco acuto o riacutizzato, l’ipoperfusione renale protratta in quadri di instabilità emodinamica, la nefrotossicità da farmaci [10]. Le malattie glomerulari e interstiziali acute sono invece considerate piuttosto rare. Tuttavia, una revisione della nostra casistica (valutazione retrospettiva di 18 mesi, tra il 2017 e il 2018, dati non pubblicati) ha permesso di evidenziare che tali quadri non sono affatto rari: su 163 pazienti critici con AKI dialitica, il 22 % aveva una nefropatia parenchimale di nuovo riscontro (glomerulare o interstiziale, micro o macroangiopatica, tossica).

Questo dato epidemiologico, difficilmente riscontrabile nella letteratura disponibile prevalentemente intensivistica, conferma come la diagnosi eziologica non possa essere sottovalutata nella valutazione globale di AKI; quest’ultima spesso si concentra invece sulla valutazione funzionale e trascura i meccanismi patologici mediatori del danno.

Il danno renale acuto nel paziente infetto

Capita frequentemente che il paziente critico con danno renale acuto, che siamo chiamati a valutare in consulenza, presenti un quadro complesso di comorbidità, terapie e fattori di rischio. In questo scenario, è frequente che la probabilità che si tratti di AKI secondaria a sepsi o a farmaci nefrotossici nasconda in realtà un profilo patologico più complesso.

Per esempio, il 30% dei pazienti con endocardite batterica va incontro a danno renale acuto, come evidenziato in diversi studi negli ultimi 20 anni. Il peggioramento della funzione renale può essere conseguenza dell'infezione o del suo trattamento, farmacologico o cardiocirurgia, ed è più frequente in pazienti anziani con infezione da *Staphylococcus Aureus*, talvolta con fattori di rischio quali difetti valvolari, diabete e HCV. Uno degli aspetti epidemiologici più interessanti per il nefrologo è che nella maggioranza dei casi il danno renale acuto è la prima manifestazione clinica dell'endocardite batterica [23].

L'AKI in corso di endocardite può avere una molteplicità di manifestazioni cliniche: raramente si accompagna a sindrome nefrosica o nefritica acuta; più frequentemente si associa ad un consumo del complemento, in particolare C3, in relazione all'attivazione della via alternativa del complemento, talvolta il quadro ematochimico mima una vasculite ANCA positiva.

Questa variabilità clinica rispecchia la varietà dei possibili processi patologici implicati; la valutazione accurata dell'esame urine e del sedimento urinario potranno essere utili nel distinguerli.

In caso di glomerulonefrite correlata all'infezione e di nefrite interstiziale da farmaci (in genere con penicilline, cefalosporine o chinolonici) le alterazioni renali sono molto simili: ematuria, talvolta cilindri eritrocitari, modesta proteinuria, insufficienza renale; tuttavia in caso di nefrite interstiziale sono più frequenti i cilindri leucocitari e l'insorgenza dell'AKI è tardiva (>10 giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica) rispetto alla glomerulonefrite infezione-correlata. Quando la causa dell'AKI è una glomerulonefrite correlata all'endocardite, gli agenti eziologici più frequentemente coinvolti sono lo *Staphylococcus Aureus* (56% dei casi) e lo *Streptococco*. È da sottolineare che, come ben illustrato da Glassock, la glomerulonefrite correlata a infezione ha caratteristiche differenti rispetto alla glomerulonefrite post-infettiva, e non va confusa con essa [23].

In caso di terapia antibiotica con aminoglicoside si può osservare un danno renale acuto secondario a tossicità tubulare diretta, che si manifesta dopo circa 5-7 giorni dall'inizio della terapia; in questo caso il sedimento urinario è differente, con cellule epiteliali e cilindri con cellule epiteliali.

Meno frequente e talvolta a insorgenza molto tardiva è l'embolismo settico renale, sospettabile quando l'AKI si associa ad un dolore al fianco e segni di embolismo distali; la scintigrafia in questo caso permette di confermare il sospetto clinico.

Infine un quadro raro clinicamente simile alla glomerulonefrite infezione-correlata è la sindrome di Libman Sacks, endocardite trombotica non batterica in corso di lupus, associata alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi; in questo caso le colture sono sempre negative.

Come quasi sempre accade nei pazienti critici, i dati istologici disponibili sono rari poiché in genere non si esegue una biopsia renale. I pochi casi descritti mostrano una glomerulonefrite con semilune, associata a danno tubulare, infiammazione dell'interstizio, e depositi di C3.

Il trattamento della glomerulonefrite infezione-correlata richiede l'inizio tempestivo di un'adeguata terapia antibiotica. Tuttavia, il controllo dell'infezione non è sempre garanzia di outcome favorevole. In un report di pochi anni fa la mortalità era del 21%; il 10% dei pazienti progrediva verso l'uremia terminale, il 37% aveva un danno renale cronico persistente e solo il 32% recuperava

completamente la funzione renale [24].

Il percorso diagnostico di secondo livello per individuare la causa di AKI

Se gli esami tradizionali non sono dirimenti nell'individuare quale sia il meccanismo patologico alla base del danno renale acuto o riacutizzato è bene proseguire il percorso con indagini ulteriori, basandosi sul contesto clinico in cui si trova il paziente. Non è scopo di questa breve revisione approfondire singolarmente gli aspetti clinici e laboratoristici delle cause meno frequenti di AKI, tuttavia può essere utile ricordarle brevemente come parte del corretto approccio clinico.

Sepsi

L'esordio della sepsi può essere precoce o tardivo nell'ambito del ricovero. Anche se nella maggior parte dei pazienti in terapia intensiva la sepsi è precoce e talvolta rappresenta la causa principale della criticità del paziente (ed è quindi già nota al momento della consulenza nefrologica), può accadere che l'esordio tardivo possa essere più lentamente riconosciuto. In questi casi l'esecuzione e la ripetizione degli esami colturali (sangue, urine, lavaggio bronco-alveolare, drenaggi) e dei marcatori della flogosi può evidenziare un quadro infettivo ingravescente esordito con un peggioramento funzionale renale.

Sindrome cardio-renale

In particolare in pazienti anziani pluricomorbidi può essere utile escludere che la causa del peggioramento dei ritentivi sia ascrivibile a scompenso cardiaco acuto o riacutizzato. Il controllo di troponina, NT-pro-BNP, ecocardiogramma, il monitoraggio emodinamico invasivo e la collaborazione multidisciplinare con il cardiologo potranno confermare o meno questa ipotesi. Bisogna tenere conto che in tali contesti clinici la fragilità della funzione renale può rendere l'insorgenza di AKI la manifestazione clinica preponderante, segno di un equilibrio cardiovascolare labile.

Rabdomiolisi

L'AKI secondaria a rabdomiolisi si ipotizza generalmente sulla scorta dei dati anamnestici e viene confermata dai livelli elevati di CK e mioglobina. Tuttavia non dobbiamo dimenticare due aspetti: il primo è che anche il monossido di carbonio, varie sostanze assunte a scopo di abuso (alcol, amfetamine, cocaina, oppioidi...) e alcuni farmaci (propofol, psicofarmaci in associazione...) possono essere responsabili di un danno muscolare gravissimo; il secondo è che il rapporto tra i livelli ematici di CK e mioglobina e la gravità del danno renale non è lineare, ma molto variabile in contesti clinici diversi. Una consulenza accurata dovrà quindi comprendere un'attenta analisi farmacologica, e non dovrà sottovalutare livelli di CK leggermente elevati, in particolare in pazienti ipoperfusi sottoposti ad interventi di chirurgia cardiovascolare.

Il danno renale acuto su base macro- e micro-vascolare

La malattia tromboembolica renale colpisce prevalentemente pazienti con aritmia atriale, cardiopatia ischemica, vasculopatia sistemica o sottoposti ad interventi sull'aorta toracoaddominale (aneurismi tipo A e tipo B, dissecazione, rottura). È caratterizzata da un'occlusione arteriosa completa con infarto renale più o meno esteso in base al calibro del vaso ostruito. Clinicamente si osserva un esordio acuto con dolore addominale o al fianco, ematuria, incremento delle LDH. La conferma diagnostica si ha con angiografia o angioTC, eseguite talvolta nell'ambito del follow up chirurgico.

L'embolizzazione di cristalli di colesterolo a livello renale invece produce un danno subacuto, che si

instaura nell'arco di alcune settimane, in conseguenza di un evento scatenante (angiografia interventistica, chirurgia cardiovascolare, terapia trombolitica, anticoagulazione). Il danno renale in questo caso fa parte di un quadro patologico multi organico, caratterizzato da occlusione arteriosa incompleta con atrofia ischemia-indotta e reazione flogistica, senza un vero e proprio infarto renale. Clinicamente è frequente osservare eosinofilia (presente nel 67% dei casi), ipocomplementemia (40% dei casi), livedo distale, ischemia cerebrale transitoria, sanguinamento del tratto gastroenterico. L'embolismo colesterinico, in particolare se non associato ai segni suddetti, può essere difficilmente distinguibile dall'AKI secondaria a tossicità da mezzo di contrasto iodato o a danno tubulare su base ischemica.

La microangiopatia trombotica include diverse condizioni patologiche ad esordio acuto, accomunate dalla presenza di anemia emolitica, piastrinopenia e danno d'organo causato da trombosi del microcircolo. I quadri clinici più comuni sono la porpora trombotica trombocitopenica, in cui prevalgono le manifestazioni neurologiche, e la sindrome emolitico uremica, tipica e atipica, caratterizzata soprattutto da un danno renale acuto associato o meno a diarrea. In realtà la distinzione tra le due forme non è sempre possibile perché il danno renale e quello neurologico coesistono in entrambe e la variabilità della presentazione clinica è molto ampia. Inoltre sono riportati, anche nella nostra esperienza, quadri di microangiopatia trombotica attivati da infezioni sistemiche (Pneumococco, Clamidia, etc.) o farmaci, ad andamento subdolo e con prognosi renale sfavorevole.

È importante rammentare che l'esecuzione tempestiva di test mirati, in caso di dubbio clinico, consente di intraprendere per tempo la terapia appropriata, riducendo in modo significativo la mortalità di una malattia spesso fatale.

Mieloma e gammopatie monoclonali di significato renale (MGRS)

Se siamo chiamati a valutare un paziente anziano con un danno renale acuto inspiegabile, reni ecograficamente normali e un sedimento urinario indifferente, dobbiamo escludere che abbia un mieloma o una MGRS. La presenza di una nefropatia da paraproteine misconosciuta può infatti rappresentare una (con)causa determinante nello sviluppo di AKI in un paziente critico ricoverato in terapia intensiva per altre ragioni.

Nefrite interstiziale

Come abbiamo già visto, i farmaci possono causare un danno renale acuto mediante diversi meccanismi patogenetici: alterazione emodinamica (vasodilatazione sistemica, vasocostrizione renale, alterata vaso regolazione intrarenale), danno tubulare diretto (aminoglicosidi, mezzo di contrasto iodato, etc.) o danno interstiziale (antibiotici betalattamici, aciclovir, FANS, etc.). Il danno può essere correlato alla dose del farmaco (amino glicosidi, mezzo di contrasto, etc.) oppure no, come avviene in caso di nefrite interstiziale immunoallergica.

Il danno renale da farmaci raramente si manifesta con oliguria o ematuria; più spesso ha un esordio paucisintomatico e viene riconosciuto solo in fase conclamata, anche perché non esistono marcatori specifici se non una ipereosinofilia, per lo più limitata a forme ben definite, e una eosinofilia al sedimento urinario, visibile però solo con colorazione specifica e non in contrasto di fase.

Glomerulonefrite, vasculite

Anche in setting clinici particolari, come il paziente critico ricoverato in Rianimazione, è possibile che il danno renale sia conseguenza di una patologia parenchimale primitiva immunomediata. Può accadere per esempio che un'insufficienza respiratoria di non chiara natura, associata alla comparsa di AKI, sia ascrivibile ad una patologia immunologica sistemica, difficile da riconoscere anche per gli intensi visti più esperti. L'esecuzione di uno screening completo dell'autoimmunità è quindi

assolutamente indicato per confermare la diagnosi, in particolare se l'esame specialistico del sedimento urinario mostra la presenza di elementi indicativi di un danno glomerulare (Tabella I), e per intraprendere la terapia adeguata.

Per motivi logistici e clinici (in particolare il rischio aumentato di sanguinamento) la diagnosi istologica mediante biopsia renale, in genere eseguita a completamento diagnostico, raramente è possibile in pazienti ricoverati in terapia intensiva. Non deve però essere esclusa a priori e talvolta può essere eseguita in un secondo momento, quando le condizioni cliniche del paziente consentono il trasferimento in un reparto di degenza. I pochi dati disponibili mostrano infatti che nei pazienti critici con AKI sottoposti a biopsia renale l'evidenza di necrosi tubulare acuta è limitata al 50% dei casi, essendo presente negli altri casi un danno parenchimale differente [25].

Conclusioni

Il danno renale acuto in terapia intensiva è un'evenienza frequente che purtroppo spesso non vede il nefrologo protagonista, né in fase di diagnosi né per la gestione dell'eventuale trattamento extracorporeo.

La letteratura degli ultimi anni si è focalizzata, oltre che sulle diverse metodiche di gestione della depurazione extracorporea, sulla diagnosi precoce di insulto renale, con lo studio di numerosi nuovi biomarcatori, talvolta promettenti ma ancora non utilizzabili nella pratica clinica quotidiana, sia per costi e disponibilità, sia per la mancata evidenza di utilità e di miglioramento degli out come maggiori nei diversi setting clinici. Soprattutto, l'impiego di marcatori che anticipino la diagnosi di AKI deve essere uno stimolo e un'opportunità per potenziare il coinvolgimento del nefrologo nell'iter diagnostico terapeutico. L'approccio clinico metodologico al danno renale acuto, se limitato alla ricerca di nuovi strumenti diagnostici e delegato a specialisti non nefrologi, rischia infatti di perdere accuratezza e di marginalizzare ingiustamente il ruolo del nefrologo e di percorsi diagnostici più complessi.

I pochi dati epidemiologici a disposizione non ci permettono di avere una fotografia reale della frequenza delle diverse tipologie di danno renale nel paziente critico, ma la nostra esperienza suggerisce come l'incidenza di nefropatie parenchimali diverse dalla sepsi sia elevata e assolutamente rilevante, in particolare per la prognosi nefrologica a lungo termine e la correlata necessità di un adeguato follow up nefrologico.

L'impiego di algoritmi diagnostici, che prevedano indagini tradizionali o più avanzate, può guidare efficacemente nella valutazione e gestione clinica del danno renale acuto in terapia intensiva, tenendo presente che la cultura nefrologica è determinante nell'individuazione di patologie renali considerate, a torto, poco frequenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2:1. https://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
2. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, et al. AKI in low-risk versus high-risk patients in intensive care. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:187. <https://doi.org/10.2215/CJN.03200314>
3. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of acute kidney injury: beyond serum creatinine. *Semin Nephrol* 2018; 38(1):3. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.09.002>
4. Wang K, Xie S, Xiao K, et al. Biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *BioMed Research International* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6937947>
5. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1748. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121302>
6. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, et al. Serum cystatin-C versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:922. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.002>
7. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2023. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014060535>
8. Yang L, Brooks CR, Xiao S, et al. KIM-1 mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest* 2015; 125:1620. <https://doi.org/10.1172/JCI75417>
9. Fujii K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:3425. <https://doi.org/10.1172/JCI57582>
10. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nature Rev Nephrol* 2018; 14:217. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
11. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016; 20:299. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1478-z>
12. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36:S216. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168e375>
13. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2906-z>
14. Palmer BF, Clegg DJ. The use of selected urine chemistries in the diagnosis of kidney disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:306. <https://doi.org/10.2215/CJN.10330818>
15. Lima C, Macedo E. Urinary biochemistry in the diagnosis of acute kidney injury. *Disease Markers* 2018; I D 4907024. <https://doi.org/10.1155/2018/4907024>
16. Perazzella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:167. <https://doi.org/10.2215/CJN.09490911>
17. Bagshaw SM, Bennet M, Devarajan P, et al. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *J Crit Care* 2013; 28(4):371. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2012.10.007>
18. Espinel CH. The FENa test. Use in differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976; 236(6):579.
19. Claire-Del Granado R, Macedo E, Mehta R. Urine microscopi in acute kidney injury: time for a change. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:657. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.11.020>
20. Peter P. Urinary microscopy findings predict outcomes in hospitalized patients with acute kidney injury. *Yale Medicine Thesis Digital Library* 2011. <http://elischolar.library.yale.edu/ymtldl/1583>
21. Chawla LS, Dommu A, Berger A, et al. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract* 2008; 110(3):c145. <https://doi.org/10.1159/000166605>
22. Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, et al. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:582. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr331>
23. Glasscock RJ, Alvarado A, Prosek J, et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: why defining "post" is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(6):826. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.023>
24. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, et al. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015; 87:1241. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.424>
25. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012; 38:1826. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2634-9>