



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 40 • Volume 3
Maggio / Giugno 2023

L'alluvione in Romagna: l'impatto sulle attività nefrologiche, i provvedimenti organizzativi e la lezione da imparare

A. Buscaroli e M. Righini a nome di: E. Isola, M. De Liberali, F. Fortunato, R. Graziani, D. Martelli, V. Minerva, M. Monti, M. E. Poddie, M. Saragoni, B. Sejdiu, E. Tampieri, A. Troiano, C. Valentini, A. Giudicissi, L. Zambianchi, K. Ambri, C. Americo, M. L. Angelini, P. F. Bruno, F. Ferrara, M. Francesca Lifrieri, M. Napoli, L. Neri, M. Ruggeri, V. Sgarlato, S. Signorotti, A. Spazzoli, B. Veterani, F. Zanchelli

La Dialisi Peritoneale in Italia: 8° censimento del GPDP-SIN 2022

L. Neri, G. Viglino, V. Vizzardì, S. Porreca, C. Mastropaolo, G. Marinangeli e G. Cabiddu a nome del Gruppo di Progetto della Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia

Nuove prospettive nel danno renale acuto post-chirurgico in corso di sepsi

L. Zambianchi, M. di Nunzio, D. Cignesi, S. Cristino, Maria L. Angelini, A. Spazzoli, C. Americo, M. F. Lifrieri, A. Buscaroli

Vaccino mRNA anti SARS-CoV-2 nei pazienti in emodialisi: esperienza di un singolo centro

V. Bonelli, N. Mongera, W. Passler, M. L. Bonincontro, M. G. Tabbì



Editor in Chief
Gaetano La Manna

Co-editors
Dr.ssa Olga Baraldi
Dr. Antonio De Pascalis
Dr.ssa Roberta Fenoglio

Associate editors
Dr. Giuseppe Quintaliani
Dr. Rodolfo Rivera
Dr. Giusto Viglino



Il *Giornale Italiano di Nefrologia* è la rivista bimestrale di educazione continua della Società Italiana di Nefrologia. Tra i suoi principali obiettivi sono l'aggiornamento, la pubblicazione di linee guida e la comunicazione intra- e interdisciplinare. Il GIN pertanto offre la più aggiornata informazione medico-scientifica rivolta al nefrologo sotto forma di rassegne, rubriche tematiche, casi clinici e articoli originali.

SOMMARIO

Editoriali

L'alluvione in Romagna: l'impatto sulle attività nefrologiche, i provvedimenti organizzativi e la lezione da imparare

Andrea Buscaroli e Matteo Righini a nome di: Elisabetta Isola, Matteo De Liberali, Flavio Fortunato, Romina Graziani, Davide Martelli, Vera Minerva, Mattia Monti, Maria Elena Poddie, Mirna Saragoni, Brunilda Sejdiu, Elena Tampieri, Antonella Troiano, Chiara Valentini, Antonio Giudicissi, Loretta Zambianchi, Katia Ambri, Claudio Americo, Maria Laura Angelini, Paolo Ferdinando Bruno, Francesca Ferrara, Maria Francesca Lifrieri, Marianna Napoli, Lucia Neri, Marco Ruggeri, Veronica Sgarlato, Sara Signorotti, Alessandra Spazzoli, Barbara Veterani, Fulvia Zanchelli

Censimento

La Dialisi Peritoneale in Italia: 8° censimento del GPDP-SIN 2022

Loris Neri, Giusto Viglino, Valerio Vizzardi, Silvia Porreca, Claudio Mastropaolo, Giancarlo Marinangeli e Gianfranca Cabiddu a nome del Gruppo di Progetto della Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia

La Dialisi Peritoneale Incrementale – Commento ai dati dell'8° Censimento del GPDP-SIN 2022

Valerio Vizzardi

Encapsulating Peritoneal Sclerosis – Commento ai dati dell'8° Censimento del GPDP-SIN 2022

Guido Garosi, Nicoletta Mancianti

Il test di equilibratura peritoneale (PET) – Commento ai dati dell'8° Censimento del GPDP-SIN 2022

Vincenzo La Milia

In depth review

Insufficienza renale acuta, acidosi lattica e metformina: due casi clinici e review della letteratura

Guido Faggian, Antonio Cesaro, Roberto Faggian, Carlo Del Piano, Arcangelo Vitagliano, Domenico Del Piano, Michela Salzano, Andrea Diglio, Angela Faggian

Danno renale e obesità: un binomio silenzioso

Paola Nazzaro, Alessandra Amatuzio, Silvana Baranello, Marcellino Corvinelli, Giuseppe Di Cienzo, Francesco Principe, Paolo Trucillo, Antonio Buondonno, Caterina Vitagliano, Filippo De Stefano

Nuove prospettive nel danno renale acuto post-chirurgico in corso di sepsi

Loretta Zambianchi, Miriam di Nunzio, Denise Cignesi, Stefania Cristino, Maria Laura Angelini, Alessandra Spazzoli, Claudio Americo, Maria Francesca Lifrieri, Andrea Buscaroli

Nefrologia in corsia

Danno renale acuto da funghi: un caso secondario ad ingestione di Amanita echinocephala

Lorenzo D'Elia, Luciano Cencioni, Paola Vittoria Santirosi

L'omentopessi nel malfunzionamento del catetere peritoneale

Vincenzo Cosentini, Ivano Dal Dosso, Michela Scollica, Alireza Hasheminia, Linda Gammara, Alessandro Petrolino, Deborah Millardi, Alessia Corvo, Carlo Rugiu

Poliradiculopatia infiammatoria cronica post Covid-19 e ruolo dell'afesi terapeutica: caso clinico

N. Coviello, A. Carella, C. Dell'Aquila, GL. Masi, MT. Nisi, C. Prisciandaro, G. Tarantino, M. Taurisano, G. Rinaldi, F. D'Elia

Insufficienza renale acuta da sindrome orellanica: caso clinico

Laila Qassim, Andrea Malagoli, Silvia Dian, Lorenzo Citron, Alessandro Dal Moro, Antonio Del Vecchio, Emanuela Rizzioli, Giuseppe Mennella

Articoli originali

Vaccino mRNA anti SARS-CoV-2 nei pazienti in emodialisi: esperienza di un singolo centro

Vera Bonelli¹, Nicola Mongera¹, Werner Passler¹, Maria Luisa Bonincontro¹, Maria Grazia Tabbi¹

Necrologi

In memoria di Giuseppe Curatola

Carmine Zoccali

L'alluvione in Romagna: l'impatto sulle attività nefrologiche, i provvedimenti organizzativi e la lezione da imparare

Editoriali

Andrea Buscaroli¹ e Matteo Righini¹

a nome di:

Elisabetta Isola¹, Matteo De Liberali¹, Flavio Fortunato¹, Romina Graziani¹, Davide Martelli¹, Vera Minerva¹, Mattia Monti¹, Maria Elena Poddie¹, Mirna Saragoni¹, Brunilda Sejdiu¹, Elena Tampieri¹, Antonella Troiano¹, Chiara Valentini¹, Antonio Giudicissi², Loretta Zambianchi², Katia Ambri², Claudio Americo², Maria Laura Angelini², Paolo Ferdinando Bruno², Francesca Ferrara², Maria Francesca Lifrieri², Marianna Napoli², Lucia Neri², Marco Ruggeri², Veronica Sgarlato², Sara Signorotti², Alessandra Spazzoli², Barbara Veterani², Fulvia Zanchelli²

1 UOC Nefrologia e Dialisi Ravenna

2 UOC Nefrologia e Dialisi Forlì Cesena

Corrispondenza a:

E-mail: andrea.buscaroli@auslromagna.it

Nei giorni che vanno dal 15 al 19 maggio 2023 una regione ricca e produttiva come la Romagna è stata duramente colpita da un'alluvione di vastissime proporzioni. In quasi cinque giorni di pioggia continua ed abbondante, fiumi e canali sono cresciuti rapidamente, hanno superato o rotto gli argini riversando acqua e fango nei campi, nelle città, nei paesi, invadendo abitazioni, aree produttive ed edifici pubblici, ma anche sommergendo strade e ferrovie rendendo così le comunicazioni difficili se non impossibili. Molte famiglie sono state sorprese nella notte dalla marea montante dell'acqua; altre, avvisate, sono riuscite a salire ai piani superiori o a sfollare da qualche parente. Mentre in pianura l'evoluzione della situazione dipendente dall'ondata di piena che scendeva dai monti e non trovava sfogo modificava continuamente le vie di comunicazione utilizzabili e i relativi provvedimenti presi dalle autorità, in collina e montagna questa grande quantità d'acqua ha portato a numerose frane e smottamenti minacciando edifici ed attività e lasciando isolate molte comunità montane.

Oltre 36.000 persone sono state costrette a lasciare le proprie case nei primi giorni dell'alluvione, poi sono progressivamente rientrate con il passare della perturbazione. Al momento attuale (10 giorni dopo), ancora migliaia di persone non vivono nelle proprie case, non hanno accesso ad acqua corrente ed elettricità, hanno perduto beni e molti ricordi delle loro vite. Numerose le attività interrotte, danneggiate, non solo in campagna ma anche nelle città, nei paesi, nelle zone industriali ed artigianali. Tre delle quattro grandi città della Romagna, Ravenna, Forlì e Cesena, lamentano danni estesi, ma un conto altrettanto salato l'hanno pagato città più piccole come Faenza, Lugo o Bagnacavallo, per non parlare di alcuni piccoli paesi più vicini ai fiumi.

È stato definito "un evento epocale", 350 milioni di metri cubi d'acqua caduti su 800 km² di territorio, 100 comuni coinvolti, 23 fiumi e corsi d'acqua esondati, altri 13 che hanno visto superamenti del livello d'allarme, 756 frane principali e migliaia di microfrane, 772 strade chiuse, fino a 8.000 (il 19 maggio) persone accolte nei centri di accoglienza organizzati dai comuni che erano ancora più di 1.000 a 10 giorni di distanza; questi i numeri che testimoniano l'estensione del territorio colpito e delle persone coinvolte, incluse le 15 vittime, quasi tutte anziani che hanno avuto grandi difficoltà nel fronteggiare l'emergenza.

La Romagna non è nuova a questo genere di eventi che hanno poi portato ad opere importanti: le cronache riportano che nel maggio del 1635 piovve per sei giorni consecutivi e Ravenna fu inondata dai fiumi Ronco e Montone (che scendono dalla montagna forlivese); seguirono altre inondazioni nel 1651, 1693, 1700 e 1715 e lo Stato Pontificio decise di deviare il corso di questi fiumi creando una foce artificiale fra gli attuali Lido di Adriano e Lido di Dante a sud di Ravenna. Nel 1807 venne costruito il Cavo Napoleonico con funzione di scolmatore del fiume Reno nel Po e successivamente il canale Emiliano Romagnolo, lungo 135 km, il cui primo progetto risale al 1620, ma che fu poi realizzato nel dopoguerra. Quest'ultimo ha avuto un ruolo decisivo nell'impedire un'ulteriore estensione delle zone allagate.



Figura 1: foto satellitare della Romagna il 18 maggio 2023. Fonte: Copernicus.

Tra gli edifici coinvolti dall'alluvione, gli ospedali non sono stati risparmiati. Il Pronto Soccorso di Lugo, come quello di Riccione, sono stati parzialmente invasi dall'acqua, altre strutture sanitarie come il Centro di Cardiocirurgia di Villa Maria Cecilia a Cotignola ha dovuto essere evacuato con redistribuzione dei pazienti nelle terapie intensive più vicine, ma anche numerose case di comunità, poliambulatori, RSA, sono stati colpiti o lambiti, inagibili o isolati per giorni.

L'Azienda USL della Romagna, che copre tutto il territorio colpito e i suoi 1.280.000 abitanti, ha adottato diversi provvedimenti in maniera tempestiva bloccando nei giorni più critici visite e diagnostiche ambulatoriali, interventi chirurgici e ricoveri non urgenti. I letti così disponibili sono stati utilizzati per i pazienti in dimissione che non potevano raggiungere il domicilio, mentre aree degli ospedali abitualmente destinate ad altra funzione sono state attrezzate per accogliere pazienti che dovevano essere sottoposti a cicli terapeutici ma non avevano poi modo di raggiungere le abitazioni; anche nelle zone vicine agli Ospedali o altri punti di cura, sale di ogni tipo e palestre sono diventate strutture d'accoglienza per pazienti, anziani e chiunque, impossibilitato a raggiungere il domicilio, avesse bisogno di trovare un punto d'appoggio; dove presenti, anche alcuni alberghi sono stati utilizzati.

La risposta delle strutture sanitarie, coordinate da Prefettura e Protezione Civile, è stata molto efficiente e tempestiva grazie anche a chi ha lavorato ininterrottamente per i tre giorni più difficili. Il momento più drammatico è stato comunque il mattino di mercoledì 17 perché, a mano

a mano che arrivavano le notizie dell'estensione delle inondazioni, ci si rendeva conto delle proporzioni, si cercava di fare una lista delle priorità in un contesto in cui tutto era urgente ma la situazione in continua evoluzione richiedeva continui adattamenti e cambi di programma.

A partire dal pomeriggio di venerdì 19 maggio le principali vie di comunicazione erano state ripristinate e chi poteva, gradatamente, ha cominciato a raggiungere le proprie abitazioni anche se i disagi logistici erano ancora enormi.

Per quanto concerne il nostro specifico ambito Nefrologico, fin da subito ci siamo resi conto che il problema più drammatico era quello dei trasporti dei dializzati, e l'impegno maggiore è stato innanzitutto portare i pazienti ai Centri Dialisi; in provincia di Ravenna i Centri Dialisi sono 5: l'hub all'Ospedale di Ravenna, il CAD della Domus Nova di Ravenna, il CAD all'Ospedale di Lugo, il CAD della Clinica San Pier Damiano di Faenza e il Cal di Cervia. In provincia di Forlì-Cesena i due hub sono negli ospedali principali (Forlì e Cesena) e i CAL sono a Santa Sofia, Mercato Saraceno, Savignano e Cesenatico. Ogni Centro, grande e piccolo, ha provveduto a contattare i suoi pazienti segnalando alle autorità i trasporti più difficili (a Modigliana, nella zona montana del Forlivese, isolata dalle frane, due pazienti sono stati evacuati con l'elicottero, mentre più di uno in pianura è stato recuperato con anfibi e gommoni); il Centro di Santa Sofia, nella montagna forlivese, non era raggiungibile nemmeno dagli operatori e i pazienti sono stati pertanto trasferiti all'hub di Forlì; al volo sono stati organizzati turni supplementari per pazienti che era stato più semplice trasportare in un Centro più accessibile rispetto a quello di afferenza abituale; la pianificazione dei turni è stata fatta decine e decine di volte ma nessun paziente ha saltato il turno, tuttalpiù è stato ritardato di qualche ora. Un team parallelo, che faceva capo alla Direzione Infermieristica e alla Medicina Territoriale, ha provveduto nel frattempo a trovare un posto letto (solo alberghiero) per i pazienti impossibilitati a rientrare alle loro case cercando di concentrarli per semplificare i trasporti. Le infermiere della dialisi peritoneale hanno provveduto a contattare tutti i pazienti verificando l'esecuzione del trattamento (più di uno era senza corrente elettrica e senza copertura di rete per inviare i dati delle dialisi notturne) e l'integrità e consistenza delle forniture. Dove non era garantita la disponibilità della corrente elettrica i pazienti sono stati temporaneamente shiftati in CAPD. L'attitudine a lavorare in remoto appresa durante la pandemia ha permesso di attivarsi immediatamente alla consultazione telefonica sia dei trapiantati che dei pazienti in pre-dialisi; l'accesso in urgenza è stato sempre garantito, i reparti di degenza non hanno dimesso fino alla settimana successiva utilizzando i letti delle Chirurgie che avevano fermato gli interventi in elezione.

Molti dei provvedimenti organizzativi che si erano presi nel corso della pandemia sono scattati immediati ed automatici e, tutto sommato, coordinati, a volte prima dell'arrivo delle disposizioni ufficiali, mostrando una grande velocità di reazione e una capacità di interfacciarsi che nella routine quotidiana a volte si perde. Abbiamo visto Coordinatrici e Coordinatori dei Centri Dialisi restare al lavoro per ore e ore senza fermarsi se non nel momento in cui tutti i pazienti avevano avuto il loro trattamento, stesso dicasi per gli infermieri dei Centri Dialisi, specie quelli più periferici; i medici in turno di guardia o reperibilità hanno dormito in ospedale anche il giorno precedente al loro turno per timore di non riuscire a raggiungere l'ospedale e anche tutto il resto del personale infermieristico ed assistenziale ha fatto la sua parte e anche parecchio di più, cogliendo in pieno il senso del momento. Abbiamo visto dei giganti al lavoro...

Certo non tutto è stato perfetto, specie nelle primissime ore quando ancora le notizie erano frammentarie e soprattutto non ancora coordinate; abbiamo avuto ingenuità, come nel caso di Carabinieri di una remota stazione che, per tutela dei pazienti stessi, non volevano farli andare al centro dialisi; gli stessi, una volta informati, si sono prodigati poi per darci una mano, soprattutto nelle comunità montane isolate dove erano, nelle prime ore, la sola autorità presente in contatto con le Prefetture.

Cosa abbiamo imparato da questa esperienza? Innanzitutto che sia le organizzazioni sanitarie che quelle istituzionali si sono mosse con grande rapidità ed efficacia tanto da dire che la gestione dell'emergenza è stata molto efficiente; ma accanto a questo emerge prepotentemente la capacità di attivarsi, di lavorare in collaborazione, di non risparmiarsi, di tutti gli addetti ai lavori e non, dei vicini di casa, dei compaesani e, non ultimi, di tutti coloro che rapidamente sono arrivati da più lontano a dare una mano senza che nessuno l'avesse chiesto. Hanno spalato e ancora spalano il fango nelle case assieme a chi ci abita, puliscono, provano a rimettere le cose a posto e intanto cantano "Romagna mia" e piangono a vedere la devastazione e scavano e continuano a cantare... grande terra la Romagna. Non vogliamo trarre insegnamenti morali da questa esperienza, ma la solidarietà resta un bene inestimabile.

Più semplice trarre insegnamenti per il nostro ambito: come nel corso del terremoto nel Modenese uno dei punti critici poteva diventare lo stoccaggio e approvvigionamento dei materiali; l'abitudine a tenere scorte ridotte e quasi sempre ubicate nei sotterranei poteva diventare un problema specie nel caso in cui le vie di comunicazione si fossero interrotte. Fortunatamente questo non è successo, ma si conferma che mantenere sempre a portata di mano il materiale dialitico per coprire almeno 48-72 ore è una buona abitudine dettata dal buon senso; un altro punto fondamentale è avere a disposizione l'elenco dei pazienti, inclusi indirizzo e numeri di telefono anche in cartaceo perché i collegamenti internet in queste situazioni possono saltare. Ma più di tutto è necessario mantenere una lucida visione organizzativa delle risorse logistiche e umane a disposizione e di come riallocarle rapidamente in uno scenario in continua mutazione; questo atteggiamento ha permesso di giocare un ruolo importante anche nei confronti dei pazienti che devono sapere di poter contare su un centro dialisi che non li lascia soli e su cui possano fare affidamento nei momenti di difficoltà. Normalmente siamo portati a lamentarci del fatto di farsi anche troppo carico delle esigenze dei pazienti, soprattutto di quelle che poco hanno a che fare con la clinica, ma in quest'occasione il filo che ci lega a loro e la conoscenza dettagliata della loro logistica e rete familiare ha permesso di dare una risposta a tutti.

Infine vorremmo cogliere questa occasione per ringraziare tutti i colleghi che ci hanno chiamato in quei giorni per offrire non solo vicinanza ma anche risorse; è stato importante, ci hanno fatto sentire meno isolati.

Peritoneal Dialysis in Italy: the 8th GDPD-SIN census 2022

Census

Loris Neri¹, Giusto Viglino², Valerio Vizzardi³, Silvia Porreca⁴, Claudio Mastropaolo⁵, Giancarlo Marinangeli⁶ e Gianfranca Cabiddu⁷ a nome del Gruppo di Progetto della Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia



1 Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Michele e Pietro Ferrero", Verduno, Cuneo, Italy

2 Referente per la Telemedicina dell'ASLCN2, Italy

3 Nefrologia e Dialisi, Spedali Civili, Brescia, Italy

4 Nefrologia e Dialisi, Policlinico Università A. Moro, Bari, Italy

5 Visionage SRL

6 UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Giulianova, Teramo, Italy

7 ARNAS Brotzu, Università degli Studi di Cagliari, Italy

Corresponding author:

Loris Neri

SOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale "Michele e Pietro Ferrero", Via Tanaro 7 – Verduno (CN)

Telefono: 0172-140-8271

E-mail: lorisneri1960@gmail.com

ABSTRACT

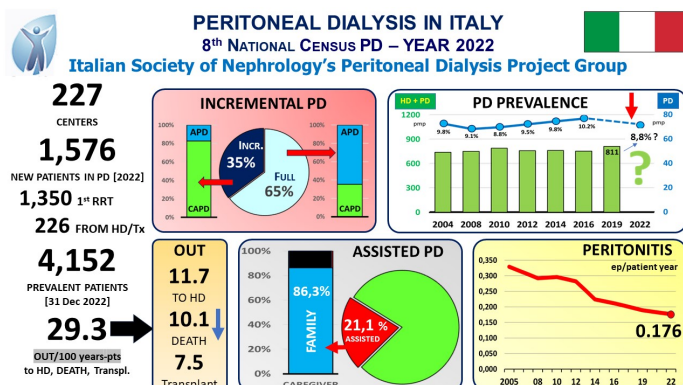
Objectives. The results are reported here of the 8th National Census (Cs-22) of Peritoneal Dialysis in Italy, carried out in 2022-23 by the Italian Society of Nephrology's Peritoneal Dialysis Project Group and relating to 2022.

Methods. The Census was conducted in the 227 non pediatric centers which performed Peritoneal Dialysis (PD) in 2022. The results have been compared with the previous Censuses carried out since 2005.

Results. Incidence: in 2022, 1350 patients (CAPD=52.1%) started on PD (1st treatment for ESRD). PD was started incrementally by 35.3% in 136 Centers. The catheter was placed exclusively by a Nephrologist in 17.0% of known cases. Prevalence: there were 4152 (CAPD=43.4%) patients on PD on 31/12/2022, with 21.1% of prevalent patients on assisted PD (family member caregiver: 86.3%). Out: in 2022 the PD drop-out rate (ep/100 pt-yrs) was: 11.7 to HD; 10.1 death, down; 7.5 Tx. The main cause of transfer to HD remains peritonitis (23.5%), although its reduction over the years is confirmed (Cs-05: 37.9%). Peritonitis/EPS: the incidence of peritonitis in 2022 was 0.176 ep/pt-yr (696 episodes). The incidence of new cases of EPS fell in 2021-22 (7 cases). Other results: the number of Centers using 3.86% for the peritoneal equilibration test (PET) (57.7%) increased. PD for heart failure continues to be used in 44 Centers (66 pts).

Conclusions. Cs-22 confirms PD's good results in Italy.

KEYWORDS: Peritoneal Dialysis, technique failure, incremental Peritoneal Dialysis, peritonitis, peritoneal equilibration test (PET)



Background

The Peritoneal Dialysis Project Group (GPDP) of the Italian Society of Nephrology (SIN) investigates the state of Peritoneal Dialysis (PD) in Italy periodically by means of a Census carried out in the Centers which use it [1–6]. In the last edition, relating to 2019 [6], the situation was shown to be substantially stable, although the survey was conducted at the height of the CoViD pandemic and for the first time was incomplete.

All the Centers using PD took part again in the current edition, which was the Eighth and relates to 2022. It should be remembered, however, that these Centers represent around two-thirds of public Centers (PD is not available as a service in the remainder). When it is considered also that PD is not used in private Centers, the method is actually provided in a minority of Italian Dialysis Centers, and used by less than 10% of patients on Dialysis. The reasons for such a disheartening picture were investigated in the very first Census carried out by SIN in 2004 [7] and are likely to still be the same, all the more so if the constant improvement in the results achieved by PD over the years is considered.

The current edition features various grounds for interest and new aspects. First of all, it is the first “post-CoViD” edition. The number of Centers taking part using the new data collection system [6] increased significantly, allowing for greater precision in the data collected. For the first time the Census thoroughly investigated not only the incidence, but also the etiology of peritonitis, and certain structural aspects of PD Centers, such as the dedicated personnel and the training which will be examined in future.

This report presents the results of the 8th edition, conducted in 2022-2023 and relating to 2022, compared with those of the previous years.

Completing the report is the examination by leading experts on the subjects of certain aspects of PD, including the incremental prescription, peritoneal sclerosis and an assessment of peritoneal permeability.

Materials and methods

The GPDP Census collects aggregate data relating to PD, and is targeted at all the non-pediatric Centers which have used PD in the year in question.

Data collection. As for 2019 [6], in the current edition the aggregate data were collected in two different ways. The first was analytical, using specially designed software: a sort of medical record in which individual patients are entered systematically and the data are exported for the Census in **aggregate form**. For the protection of privacy, the program was developed without a cloud component, so all the data collected are stored locally and the possibility of backup to server is delegated to the operator.

The number of Centers using this system increased from 110 in 2019 to 175 in 2022. The method used by the remaining 52 Centers was the traditional collection of data by filling in the online questionnaire used for previous editions.

In total, the Census reports data from 227 Centers, which is 100% of Italian PD Centers. Of the 8 editions so far, only the Census relating to 2019 was incomplete (198 Centers).

Participating Centers. The initial list of public Centers using PD established in the first SIN Census conducted for 2004 [7] has been updated over the years through attendances at Congresses, Conferences and subsequent SIN Censuses.

The number of Centers taking part for 2022 was 229, 2 of which were excluded as they did not treat any patients during 2022 (having ceased PD activity). While all the Centers responded to the questions on the incidence and prevalence of PD, 50 Centers provided no data on the incidence and prevalence of HD (Figure 1).

Information. The structure of the Census provides for a series of repeated pieces of information – unchanged since the first edition in 2005 [1] – relating to incidence, prevalence, method change or interruption, assisted PD, peritonitis, and non-renal PD.

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) has been added since 2008, and home visits and the peritoneal equilibration test (PET) since 2010 [2]. The questions on catheters resumed in the 2016 edition [5].

Furthermore, with the analytical data collection method information has become available for the first time on the causes of Renal Insufficiency, causes of death, certain organizational aspects such as training methods and available resources, and the etiology of peritonitis.

Data verification and comparison. The data collected initially were subjected to an initial congruence analysis. Any inconsistent data were corrected wherever possible by follow-up phone call, or were considered missing or incomplete, as appropriate. Any corrections and the number of Centers involved are reported in detail in the presentation of the single results.

Definitions and calculations. All the patients who started as first treatment on PD and HD from 01/01/2022 to 31/12/2022 were considered incident. Of these, the patients on ≤ 2 exchanges/day or ≤ 4 sessions/week with CAPD (Incr-CAPD) and APD (Incr-APD) respectively were considered as on incremental PD (Incr-PD). Prevalence referred to patients on dialysis at December 31st. For these, a need for assistance referred to the involvement of a caregiver in the performance of the dialysis procedures. Patients on PD due to non-renal causes ($\text{GFR} \geq 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$) were considered separately: the Census data always refer to patients who started PD due to ESRD.

The calculation of the follow-up to which events are related represents the critical aspect of the Census. With it being impossible to calculate the actual data (the sum of the periods all patients spent on PD in 2022) the follow-up has always been estimated by taking the mean of prevalent patients at the beginning and the end of the year, a method which has also recently been validated [8].

The prevalent patients at the beginning of the year were calculated by taking the prevalent patients at the end of the year, adding drop-outs for all causes, and subtracting new patients to PD (information available). This year it was possible to calculate the follow-up precisely for the 175 Centers which used the “2.2” program.

In these Centers the comparison between the two methods showed that “traditional” follow-up underestimates the “actual” follow-up by 5.4%, so it overestimates by an equivalent amount the incidence of the events considered. As the data collection system was still mixed for 2022, the traditional method was used to calculate follow-up for all 227 Centers in order to be able to compare current results with previous years.

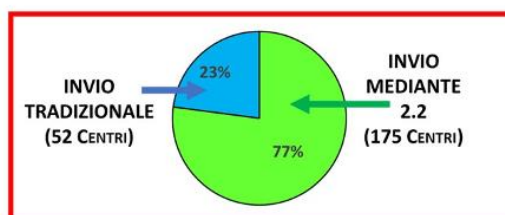
The drop-outs from PD recorded in the year were related to 100 patient-years of follow-up, while for peritonitis the incidence was calculated as episodes/patient-years (ep/pt-year).

Episodes of EPS refer to the entire 2021-22 two-year period in the case of traditional collection, and the 2020-22 three-year period for the analytical method.

Statistical analysis was limited to looking for any differences with the Chi-square test.



CENSIMENTO GPDP 2022 CENTRI PARTECIPANTI



CENTRI CON ALMENO 1 PAZIENTE TRATTATO IN DP NEL 2022	227
CENTRI CON DATI COMPLETI PER DP	227 100%
CENTRI CON DATI COMPLETI (INC/PREV) PER HD	177 78%

Figure 1: centers which used PD in 2022 for at least 1 patient. They all sent the data relating to PD; 50 of these did not send the incidence and prevalence data relating to HD. The system used for sending the data is shown in the graphic: 52 by means of the traditional system, which provides for the entry of aggregate data; 175 using the dedicated program in which each patient is entered separately, and the program calculates and sends the aggregate data.

Results

Incidence and initial method

In 2022 PD was started on as first treatment by 1350 patients, 703 of whom using CAPD and 647 APD. The Centers with no incidence in PD in 2022 numbered 11. As regards HD, 177 Centers provided incidence and prevalence data. In these 177 Centers, 1066 patients started on PD as first treatment, and 4329 on HD, giving a percentage incidence of PD of 19.8% (Table I) (Figure 2). So in relation to the 177 Centers which also sent data on HD, a fall in both the number of patients treated overall with PD in Italy (-15.4% compared to 2016) and the percentage incidence of PD was recorded for 2022. The most widely-used initial PD method remains CAPD (52.1%).

YEAR	ALL CENTERS					CENTERS WITH HD DATA			
	CENTERS (n)	CAPD (n)	APD (n)	CAPD (%)	TOT. PD (n)	CENTERS (n)	PD (n)	HD (n)	PD (%)
2005	222	794	649	55.0	1443	222	1443	4502	24.3
2008	223	759	620	55.0	1379	223	1379	4646	22.9
2010	224	763	666	53.4	1429	224	1429	4695	23.3
2012	224	778	655	54.3	1433	224	1433	4700	23.4
2014	225	945	707	57.2	1652	225	1652	4442	27.1
2016	237	895	700	56.1	1595	230	1549	4907	24.0
2019	198	741	622	54.4	1363	186	1272	4582	21.7
2022	227	703	647	52.1	1350	177	1066	4329	19.8

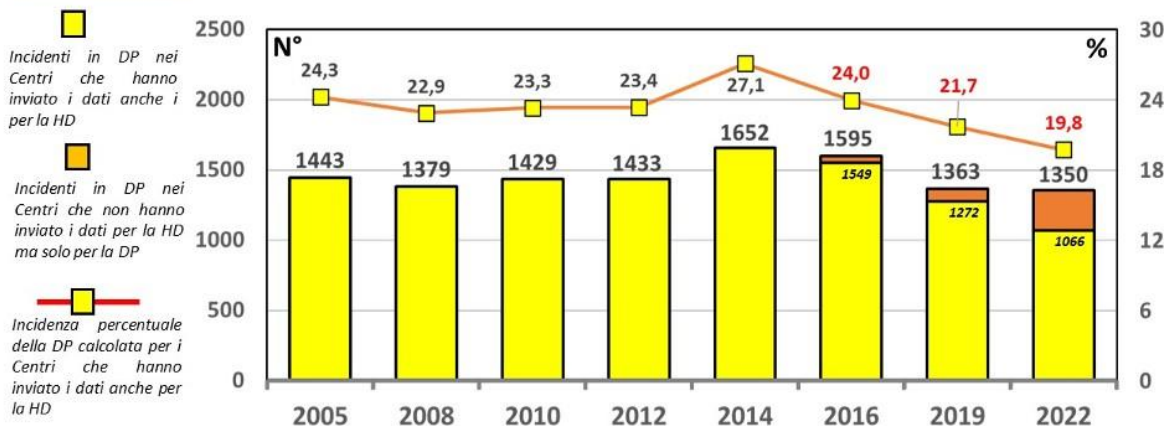
Table I: incident patients and initial PD method in the non-pediatric Centers which used PD in 2022 compared with previous years. The number of Centers not sending HD incidence data has constantly increased since 2016.



GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA di NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPD 2022 INCIDENZA

LE PERCENTUALI SONO CALCOLATE SUI CENTRI CON DATI COMPLETI PER DP ED HD



NOTE – Nel 2019 il Censimento non è stato completo (198 Centri) – il numero complessivo di pazienti INCIDENTI in DP nei diversi anni è indicato in cima ad ogni colonna. Nel 2016, 2019 e 2022 è aumentato il numero dei Centri che non hanno fornito i dati della HD (vedi testo). In corsivo è stato riportato il numero di pazienti in per i quali è stata calcolata l'incidenza percentuale.

Figure 2: number of new patients on 1st treatment (incident) in the years surveyed. The percentage incidence is calculated on the total number of incident patients (PD + HD). Since 2016 a number of Centers have not sent HD incidence data, so the PD percentage is only calculated for the Centers which have sent the data (light yellow, value in italics). The total number of incident patients is given at the top of each column. It is to be remembered that the 2019 data are incomplete.

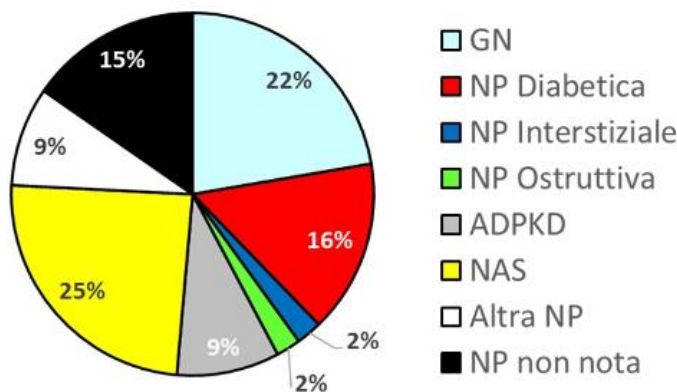
For the first time, basic nephropathy data are available, though only for the Centers which sent data using the 2.2 system. The conditions in which PD is most used are Nephroangiosclerosis (24.4%) and chronic Glomerulonephritis (22.3%). Diabetic nephropathy is the cause of ESRD in 15.4% of cases, while in 15.3% it is not known (Figure 3).



GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA di NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPD 2022 INCIDENZA IN DP – NEFROPATIA

RISULTATI DELL'INVIO DEI DATI MEDIANTE IL SISTEMA «2.2»



NOTE – La nefropatia di base è una informazione richiesta per i pazienti incidenti (esclusi i pazienti che hanno iniziato per insufficienza cardiaca) con il sistema di raccolta ed invio dei dati aggregati 2.2. I dati sono pertanto relativi a 175 Centri di cui 1 escluso per incongruenza delle informazioni riportate (174 Centri – 1.004 pazienti incidenti)

Figure 3: type of nephropathy in incident patients on PD. This was not requested by the traditional system for sending the data, so the breakdown shown in the Figure refers to 1004 patients in 174 Centers (1 Center was excluded for data incongruence).

Placement of the peritoneal catheter

All insertions were considered for the placement of the catheter. Excluding 96 patients due to incongruent data (which will be verified in a subsequent analysis), in the 1480 patients who started on PD in 2022, there was a further increase in placements by a surgeon alone, the number of placements by a surgeon and a nephrologist together was stable, and placements by a nephrologist alone diminished (Figure 4).

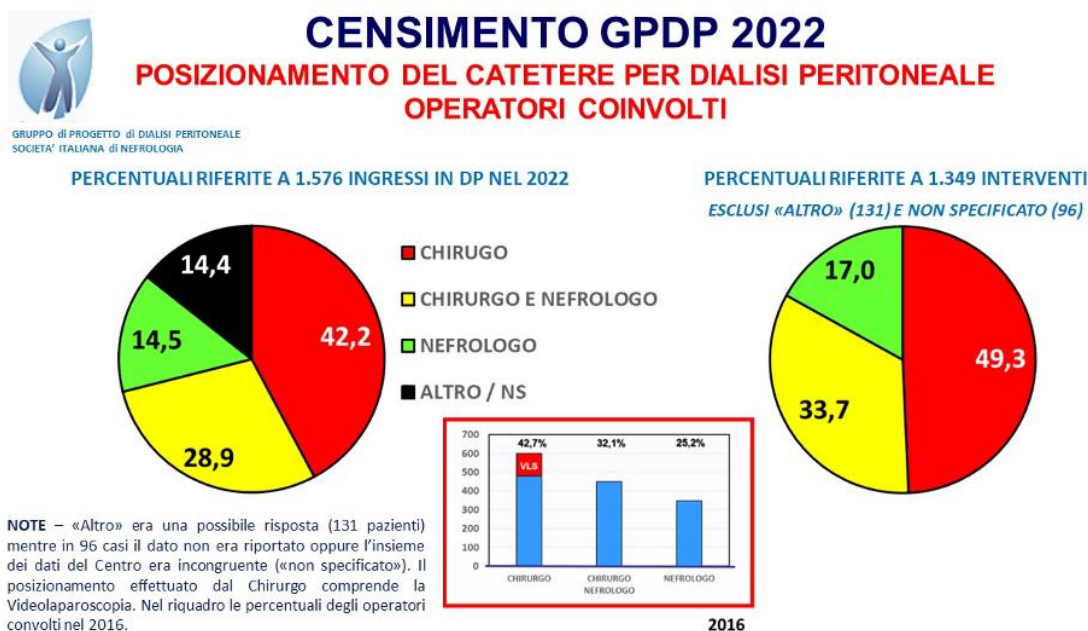


Figure 4: operators involved in the placement of the peritoneal catheter. The percentage has also been calculated excluding the catheters for which the response was "other" or not specified. The 2016 data are given in the box (excluding "other" and not specified).

Initial dialysis dose – incremental peritoneal dialysis

PD was started with the incremental method (Incr-PD) by 477 patients in 2022, equaling 35.3% of total incident patients (Figure 5); it was used for at least 1 patient by 136 Centers, equaling 59.9% of the 227 Centers (63.0% when excluding the 11 Centers with no incidence).

For the patients who started PD with an incremental dose, the most widely-used method, as in previous years, was CAPD (82.8%), as opposed to the patients who started with a full-dose prescription, for whom APD is significantly more widely-used (64.7% – $p < 0.0001$) (Figure 5). CAPD is a PD method that is increasingly associated with the incremental prescription and the Centers that perform it.

Over the years the number and percentage of incident patients on Incr-PD have been constantly rising, from the 11.9% of 2005 to the current 35.3% (Figure 6). The number of Centers prescribing it, which increased until 2016, remained the same in 2022 in terms of percentage (62.9% in 2016; 63.0% in 2022 of the Centers which started new patients on PD) (Figure 7). The increase recorded in 2022 can therefore be attributed to an increased use in the Centers which already used it, where it was prescribed for 47.8% of patients.

The Centers using Incr-PD are "larger" than the Centers which do not prescribe it, in terms of both incident (7.3 pt/year vs 4.4 pt/year) and prevalent patients (21.3 patients vs 15.0 patients) (Figure 8). Excluding the Centers with zero incidence and those which did not send HD data, the use of incremental PD is associated, as in previous years, with greater use of PD in general (22.4% in 114 Centers vs 14.4% in 56 Centers – $p < 0.005$) (Figure 9).



GRUPPO DI PROGETTO DI DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 DIALISI INCREMENTALE

227 CENTRI – 1.350 PAZIENTI INCIDENTI

DP INCREMENTALE IN 477 PAZIENTI (35,33%) IN 136 CENTRI (59,9% DI TUTTI I CENTRI)

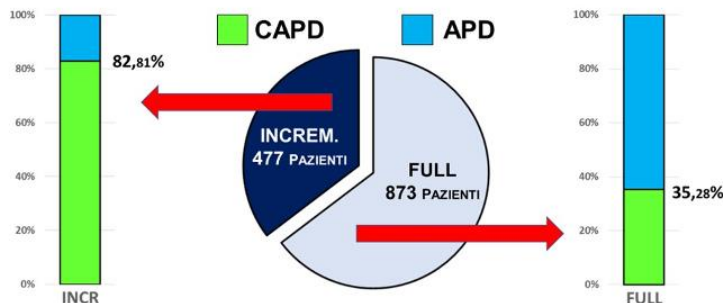


Figure 5: incremental dialysis in 2022. The method of PD used (CAPD and APD) is given in the lateral columns for “incremental” (on the left) and “full dose” patients (right).



GRUPPO DI PROGETTO DI DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 DIALISI INCREMENTALE

ANDAMENTO NEL TEMPO

PERCENTUALE DEI PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO LA DP A DOSE INCREMENTALE

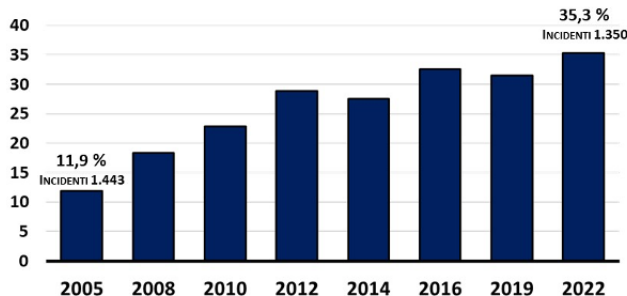


Figure 6: percentage of total incident patients who started PD with an incremental prescription (2 or fewer exchanges on CAPD and 4 or fewer sessions on APD).

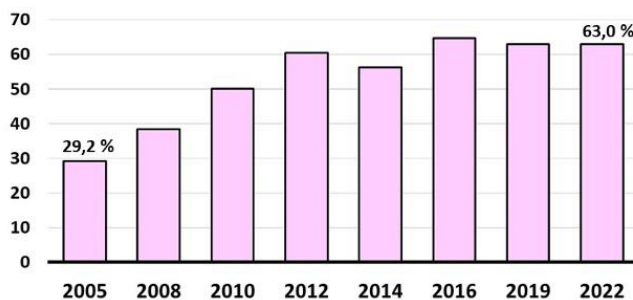


GRUPPO DI PROGETTO DI DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 DIALISI INCREMENTALE

ANDAMENTO NEL TEMPO

PERCENTUALE DEI CENTRI CHE PRESCRIVONO Incr-DP (ESCLUSI CENTRI CON INCID. = 0)



NOTE – La percentuale riportata è riferita ai Centri che hanno registrato almeno 1 paziente incidente nell’anno considerato. Come noto un ridotto numero di Centri (variabile da anno ad anno) non registrano nuovi pazienti incidenti (si ricorda che il Censimento riguarda tutti i Centri che hanno TRATTATO almeno 1 paziente nell’anno censito, sia che si tratti di un paziente già in trattamento, di un ingresso da altro trattamento o di un paziente trasferito da altro Centro)

Figure 7: percentage of Centers which used the incremental prescription for at least one patient. The percentage was calculated excluding the Centers which did not start any incident patients. If it is related to the total number of Centers the value is slightly lower, but the trend over time does not change.

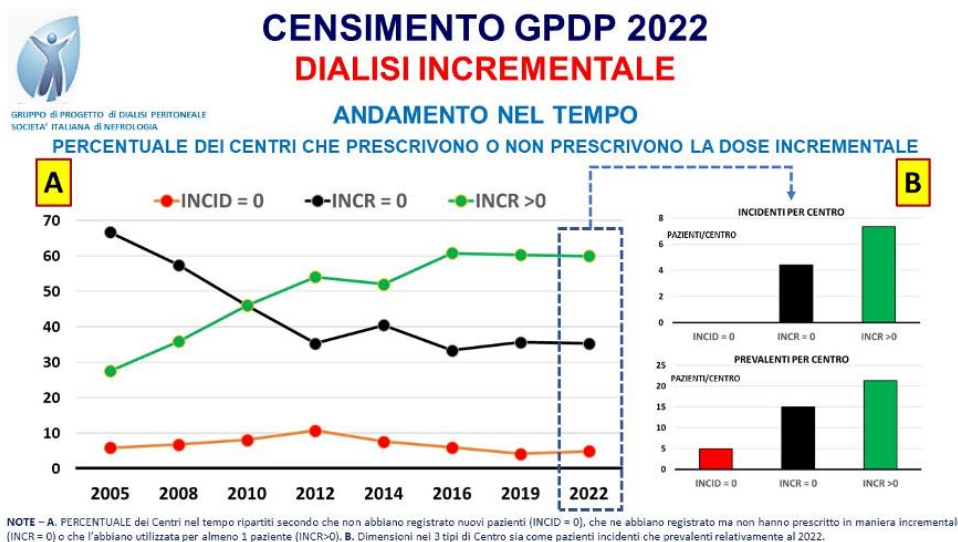


Figure 8: A) the percentage of Centers over time divided into those which recorded no new patients (INCID = 0), those which recorded new patients but did not prescribe the incremental mode (INCR = 0), and those which used it for at least 1 patient (INCR>0). B) Size of the 3 types of Centers, in terms of both incident (above) and prevalent patients (below) in relation to 2022.

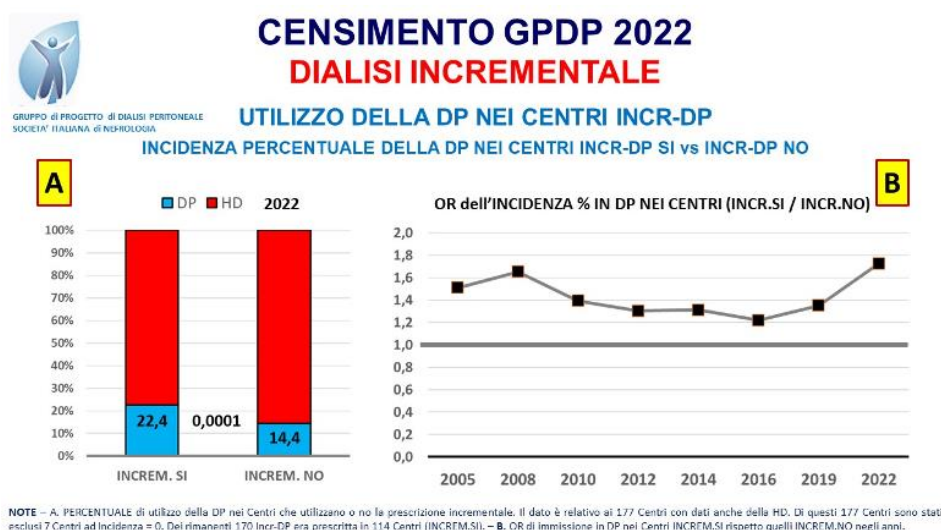


Figure 9: A) the percentage use of PD for incident patients in the Centers which do or do not use the incremental prescription. The data relates to the 177 Centers which also provided HD data. Of these, 7 were excluded for Incidence = 0. Of the remaining 170, Incr-PD was prescribed in 114 Centers (INCREM.SI). B) The PD admission Odds Ratio in INCREM.SI with respect to INCREM.NO Centers over the years.

Patients from other treatments

In 2022, 178 patients transferred from HD to PD (Figure 10) (Table II).

	1st TREAT.	FROM HD	FROM TX	NEW TO PD	FROM HD (%)	FROM Tx (%)
2005	1443	89	25	1557	5,7	1,6
2008	1379	82	32	1493	5,5	2,1
2010	1429	126	36	1591	7,9	2,3
2012	1433	113	50	1596	7,1	3,1
2014	1652	161	46	1859	8,7	2,5
2016	1595	119	50	1764	6,7	2,8
2019	1363	125	44	1532	8,2	2,9
2022	1350	178	48	1576	11,3	3,0

Table II: patients (absolute value and percentage of all new patients to PD) from HD and return post-Transplant.



GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA di NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 ALTRI INGRESSI



NOTE – I pazienti già in DP trasferiti da altri Centri nel 2022 sono risultati 45. Per questa analisi non sono stati considerati, come per gli anni precedenti, in quanto non si tratta di NUOVI pazienti alla DP.

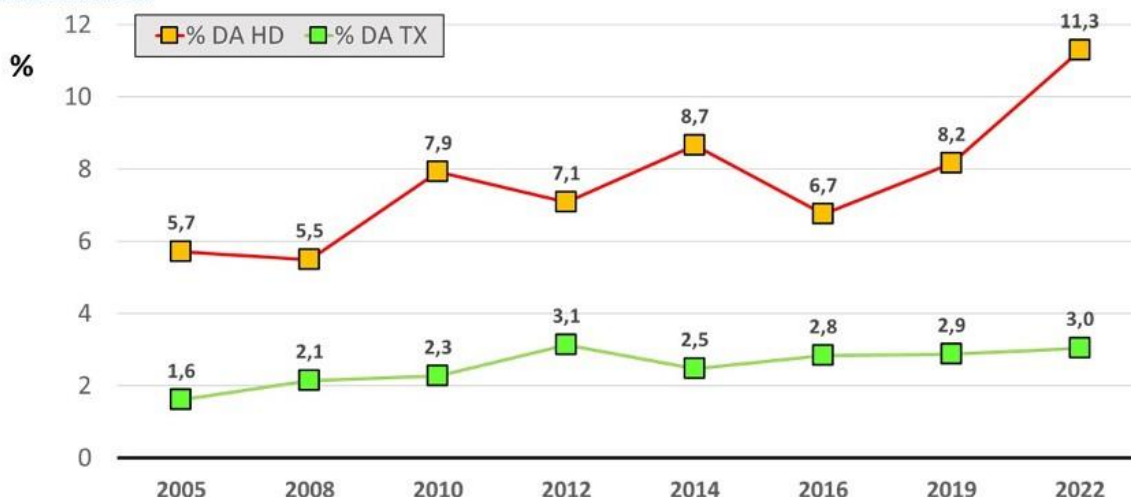
Figure 10: new patients to PD, sum of incident patients, transfers from HD and returns post-Tx.

As expected, this data is decidedly lower than the number of patients switching from PD to HD (464 drop-outs in 2022), but higher in both absolute and percentage terms: indeed, in 2022 it represents 11.3% of all new patients to PD compared to 5.7% in 2005 (Figure 11). If for every 100 patients who transferred from PD to HD in 2005 17 took the reverse path, in 2022 the latter figure was 37. As regards a return to PD post-Transplant, the numbers and percentages have remained substantially unchanged over time (Figure 12).



GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA di NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 RIENTRO DA TX E TRASFERIMENTO DALLA HD ALLA DP NEGLI ANNI PERCENTUALE SUL TOTALE DEGLI INGRESSI

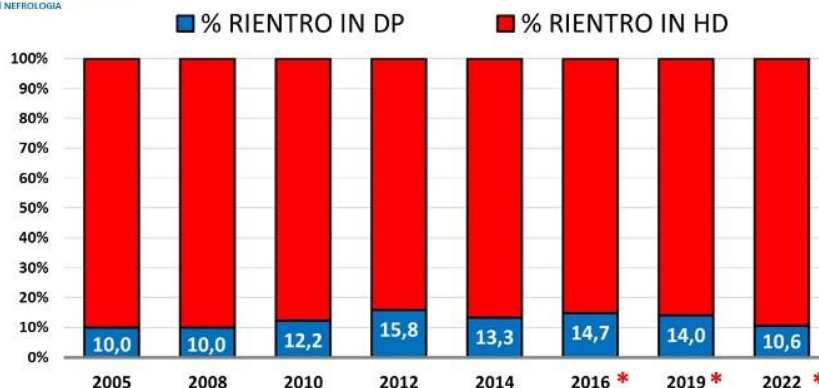


NOTE – Il totale degli ingressi è dato dalla somma dei pazienti incidenti in DP, dei pazienti rientrati dal trapianto e di quelli trasferiti dalla HD. Non sono stati considerati i pazienti trasferiti ad altri Centri (45 nel 2022) per evitare di considerarli 2 volte.

Figure 11: trend over time in the percentage of patients who started on PD from HD and Tx out of the total number of new patients on PD.



CENSIMENTO GPDP 2022 RIENTRO DA Tx ALLA DP E ALLA HD NEGLI ANNI PERCENTUALE SUL TOTALE DEI RIENTRI DA Tx



NOTE – Per gli anni 2016 – 2022 i Centri che hanno inviato i dati relativi alla HD sono andati diminuendo. In questi anni la percentuale è riferita ovviamente solo ai Centri che hanno inviato anche i dati della HD (230, 186 e 177 rispettivamente)

Figure 12: percentages of patients returning post-Transplant on HD (red) and on PD. Only Centers with complete data for HD as well are considered.

Change of PD method

Information on the change of method were available for 224 Centers. In these Centers, 165 patients transferred from CAPD to APD in 2022, while 43 transferred from APD to CAPD (Figure 13). As in previous years, the reason for the change in around half of cases was patient and/or caregiver choice. Other grounds were insufficient clearance / UF for the switch from CAPD to APD, and catheter malfunction for the switch from APD to CAPD.



CENSIMENTO GPDP 2022 CAMBIO DI MODALITA' - 224 CENTRI



CAPD > APD – 165 PAZIENTI

APD > CAPD – 43 PAZIENTI

Figure 13: change of PD method in 2022. Three Centers did not provide the data.

Prevalence and PD method

At December 31st 2022 there were 4152 patients on PD, with 1803 on CAPD and 2349 on APD. Therefore, compared with 2016, a reduction of 9.9% was recorded in the prevalent population (Figure 14) (Table III). In the 177 Centers with complete incidence and prevalence data for HD as well, there were 3191 patients on PD and 18,259 on HD, with a 14.9% PD prevalence.

The most widely-used PD method among prevalent patients is APD (56.6%) (Figure 15), with a further increase compared to previous years (Table III).

The turnover calculated as the ratio of prevalent patients to the total of new patients on PD in 2022 was 31.6 months, substantially unchanged compared to previous years (it was 32.9 months in 2008). The trend in turnover over the years is given in detail in Figure 16.

YEAR	ALL CENTERS					CENTERS WITH HD DATA			
	CENTERS (n)	CAPD (n)	APD (n)	CAPD (%)	TOT. PD (n)	CENTERS (n)	PD (n)	HD (n)	PD (%)
2004 *	222				4234	222	4234	20921	16.8
2008	223	1926	2168	47.0	4094	223	4094	20478	16.7
2010	224	1929	2293	45.7	4222	224	4222	21175	16.6
2012	224	1981	2318	46.1	4299	224	4299	20844	17.1
2014	225	2099	2381	46.9	4480	225	4480	21716	17.1
2016	237	2147	2460	46.6	4607	230	4484	21286	17.4
2019	198	1857	2065	47.3	3922	186	3613	18671	16.2
2022	227	1803	2349	43.4	4152	177	3191	18259	14.9

Table III: prevalent patients at 31/12/2022 and PD method in the non-pediatric Centers which used PD in 2022 compared with previous years. The number of Centers not sending HD incidence data has increased constantly since 2016. * the values of the First SIN Census carried out in 2004 are given since data relating to HD were not requested in the first GDPD Census in 2005.



Figure 14: number of patients treated with PD at December 31st of each year (prevalent) in the years surveyed. The percentage prevalence was calculated on total prevalent patients (PD + HD). Since 2016 a number of Centers have not sent HD prevalence data, so the PD percentage is only calculated for the Centers which have sent the data (light blue, value in italics). The total number of prevalent patients is given at the top of each column. It is to be remembered that the 2019 data are incomplete. In 2005 the HD prevalence data were not requested, so those of the 2004 SIN Census are considered.



CENSIMENTO GPDP 2022 METODICA DI DP – 227 CENTRI

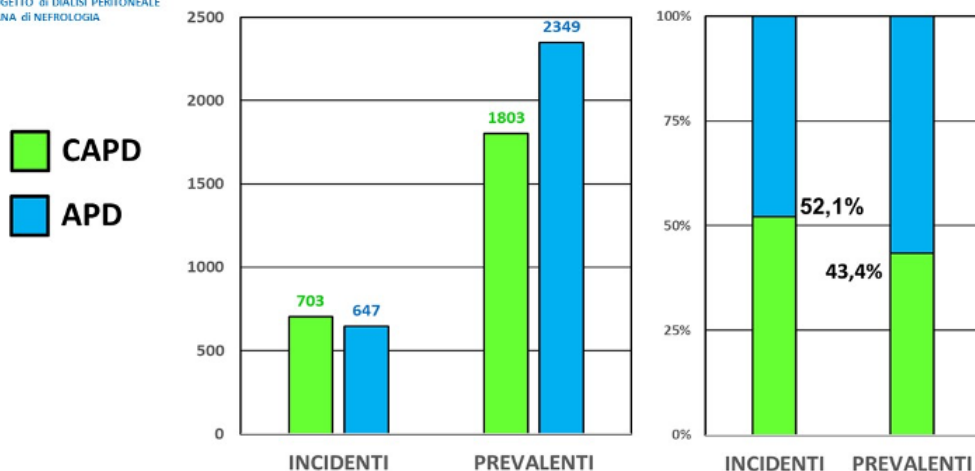
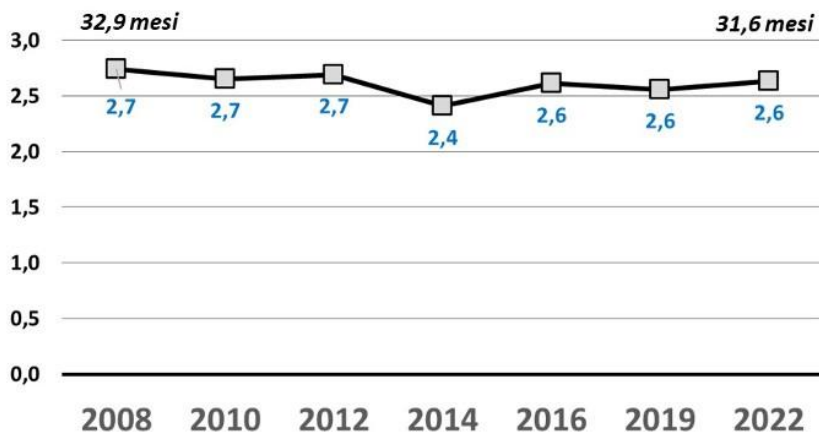


Figure 15: breakdown of incident and prevalent patients between CAPD and APD.



CENSIMENTO GPDP 2022 DURATA MEDIA DELLA DP SISTEMA TRADIZIONALE = PREVALENZA / INGRESSI



NOTE – La durata della DP può essere ricavata moltiplicando per 12 il rapporto INGRESSI / PREVALENZA. Ciò è ovviamente valido in condizioni di steady state mentre per il 2022 potrebbe non essere questa la condizione anche se la minore incidenza è stata in parte compensata dall'aumento dei pazienti provenienti dalla HD.

Figure 16: duration of PD calculated by multiplying the NEW/PREVALENCE ratio by 12. This is obviously valid in steady state conditions, while for 2022 this may not be the case, although the lower incidence was partly offset by the rise in patients from HD.

Assisted PD

In Cs-22 the number of prevalent patients requiring a caregiver (assisted PD) was 878 (21.15% of all prevalent patients on PD) (Figure 17). Compared to 2019 (976 patients on Assisted PD in an incomplete Census), this is a significant reduction ($p < 0.005$).

The caregiver is a family member in 86.3% of cases, a live-in carer in 7.4%, a home nurse in 1.7%; finally, 4.6% (40 patients) perform PD in facilities for the elderly. A reduction was recorded for 2022 in the number of live-in carers, with an increased involvement of family members. The number of patients treated with PD in residential care homes was unchanged (Figure 18).

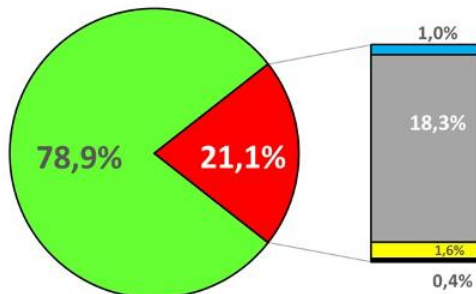


CENSIMENTO GPDP 2022 AUTONOMIA E ASSISTENZA – 227 CENTRI

4.152 PAZIENTI DI CUI 878 (21,15%) IN DP ASSISTITA

DP ASSISTITA NEGLI ANNI

ANNO	%
2008	21,8
2010	24,1
2012	24,5
2014	24,3
2016	22,2
2019	24,5



CAREGIVER

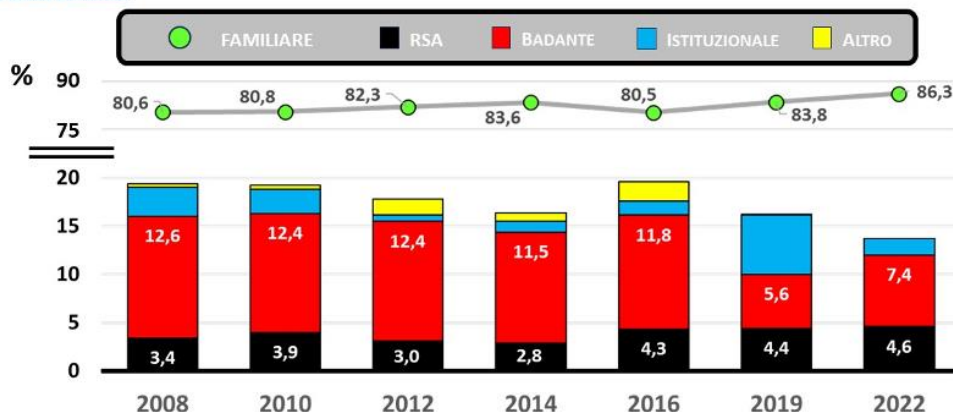
- RSA / CASA DI RIPOSO **4,6%**
- FAMILIARE **86,3%**
- BADANTE **7,4%**
- ISTITUZIONALE **1,7%**

NOTE – Le percentuali riportate all'interno del grafico si riferiscono alla popolazione prevalente globale (4.152 pazienti). A destra le percentuali con cui sono coinvolti i diversi tipi di caregiver sono riferite alla popolazione in DP assistita (878 pazienti).

Figure 17: assisted PD in the prevalent patients on 31/12/2022 and type of caregiver involved. Given inside the graphic for the latter are the percentages referred to the total of prevalent patients, and near every single component the percentages in relation to the total number of patients on assisted PD.



CENSIMENTO GPDP 2022 DP ASSISTITA – IL CAREGIVER NEL TEMPO



NOTE – Le percentuali sono riferite al numero complessivo di pazienti in DP assistita.

Figure 18: trend over time in caregivers involved in assisted PD.

Change of method and drop-out

Figure 19 shows overall drop-out and drop-out due to transfer to HD, death, and transplant, expressed as both number of patients and events/100 pt-years.

The number of deaths recorded in 2022 was 400 (10.1 ep/100 pt-years), 464 patients transferred to HD (11.7 ep/100 pt-years) and 296 to transplants (7.5 ep/100 pt-years). A reduction in mortality was confirmed for 2022 compared to 2016.

Other causes of drop-out from PD in 2022 were voluntary refusal to continue dialysis (burn out) for 21 patients, Recovery of Residual Renal Function (RFRR) in 14 patients and on “other” grounds for 6 patients. Burn out was proposed for the first time in 2022, and may have been attributed in the past to death or “other” grounds.

With regard to drop-out to HD (Figure 20), the single main cause remains peritonitis (23.5%), but its reduction over the course of the years was confirmed (2005: 37.9%; 2008: 36.7%; 2010: 30.4%; 2012: 28.2%; 2014: 24.8%; 2016: 23.8%). The second cause – significantly on the increase – is the impossibility to continue on PD (22.4%). Traditionally this refers to events that render the patient no longer suitable for the performance of the dialysis procedures due to the onset of barriers to independence (physical, psychological, cognitive) in the event of absence or loss – if already on Assisted PD – of the caregiver. Other clinical events may also be attributed to this cause however. Finally, catheter is increasing as cause of drop-out (14.0%). The main cause of death is heart disease (42.3%), while peritonitis represents 1.9% of deaths (Figure 21).



GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETA' ITALIANA di NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 FINE DELLA DP

	EVENTI				EPISODI /100 ANNI PZ			
	HD	MORTE	Tx	TOT	HD	MORTE	Tx	TOT
2005	512	565	263	1340	11,8	13,0	6,1	30,9
2008	498	516	299	1313	12,4	12,8	7,4	32,7
2010	504	481	290	1275	12,4	11,8	7,1	31,3
2012	511	485	288	1284	12,3	11,7	6,9	30,9
2014	528	502	329	1359	12,4	11,8	7,7	32,0
2016	554	521	311	1386	12,5	11,8	7,0	31,3
2019	426	325	220	971	11,6	8,9	6,0	26,5
2022	464	400	296	1160	11,7	10,1	7,5	29,3

NOTE – Nel 2019 la raccolta dati è risultata incompleta (198 Centri).

Figure 19: causes of drop-out from PD over the years. In 2019 the Census was incomplete.



GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETA' ITALIANA di NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 CAUSE DI DROP OUT ALLA HD NEL TEMPO

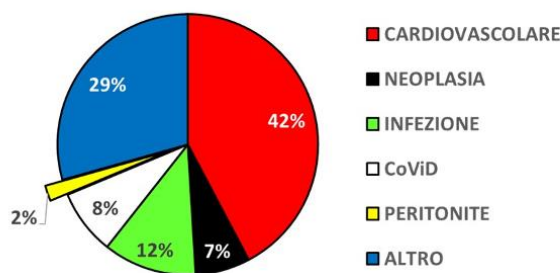


NOTE – Nei riquadri è riportato il numero di pazienti trasferiti alla HD per ciascuno degli anni censiti ed il corrispondente valore espresso in episodi / 100 anni – paz. Nel 2019 i dati sono relativi a 198 Centri (incompleto)

Figure 20: causes of transfer to HD over the years. In 2019 the Census was incomplete.



CENSIMENTO GPDP 2022 CAUSE DI MORTE 310 DECESSI IN 175 CENTRI (2.2)



NOTE – La causa di morte è stata indagato solo con il sistema 2.2 mediante il quale hanno inviato i dati 175 Centri.

Figure 21: causes of death in the Centers that used the dedicated 2.2. program to send the data.

Peritonitis

The number of episodes of peritonitis recorded in 2022 was 696 in 226 Centers, which for a total follow-up of 3943.5 years (47.322 months) is equivalent to 0.176 episodes per patient-year, or in other terms 1 episode every 68.0 patient-months, a lower incidence than recorded in previous years. As far as the percentage of negative cultures is concerned (134 episodes, equaling 19.3% of the total), the data is not significantly different to previous years (Table IV). The peritonitis trend is given in both Table IV and Figure 22. The etiology was analyzed for 627 cases of peritonitis reported in 211 Centers. One Center did not report the data, and 15 reported a higher number defined by the etiological agents than the cases of peritonitis reported overall (+18). However, as 8 Centers reported a lower number of etiological agents for peritonitis than the total declared (-17), the net difference was only 1 episode, confirming the validity of the overall data. Half (50.1%) were caused by Gram positives, 27.9% by Gram negatives and 2.7% by unspecified germs (Figure 23). Cases of culture-negative peritonitis in these Centers were lower (17.9%) than those declared overall by all the Centers (134 episodes, 19.3%). Figure 24 details the different isolated microorganisms. Of the episodes of peritonitis recorded in 2022, 323 (46.4%) occurred during CAPD and 373 (53.6%) APD, reflecting the breakdown of the 2 methods in prevalent patients.

	INCIDENCE			
	PERITONITIS	ep/pt-year	pt-month/ep	NEGAT (%)
2005	1026	0.329	36.5	17.1
2008	1171	0.292	41.1	17.1
2010	1209	0.296	40.5	18.5
2012	1179	0.282	42.5	15.9
2014	953	0.224	53.5	19.9
2016	939	0.212	56.6	17.3
2019	667	0.189	63.5	18.7
2022	696	0.176	68.0	19.3

Table IV: the episodes of peritonitis recorded by 73% of surveyed Centers are given for 2005, while not all recorded them in 2019 (and 4 did not report the data). For 2022 the data refer to all the Centers, except 1 which was unable to retrieve the data. The calculation is taken from the overall number. Any discrepancy with the number of etiological agents has not been taken into account for standardization with the previous years (in which the etiology was not investigated).



GRUPPO DI PROGETTO DI DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 PERITONITI

	PERITONITI	INCIDENZA		
		ep/anno-pz	mesi-pz/ep	NEGAT (%)
* 2005	1026	0,329	36,5	17,1
2008	1171	0,292	41,1	17,1
2010	1209	0,296	40,5	18,5
2012	1179	0,282	42,5	15,9
2014	953	0,224	53,5	19,9
2016	939	0,212	56,6	17,3
* 2019	667	0,189	63,5	18,7
2022	696	0,176	68,0	19,3

3943,5 ANNI-PAZ
CALCOLO DEL FOLLOW UP CON IL METODO TRADIZIONALE

-

IL METODO TRADIZIONALE SEMBRA SOTTOSTIMARE DEL 5,4% IL TEMPO DEL FOLLOW UP RISPETTO IL «GOLD STANDARD» 2.2 (differenza ingresso e uscita nel 2022 per ogni paziente)

ATTENZIONE
Sottostima del tempo = sovrastima dell'incidenza

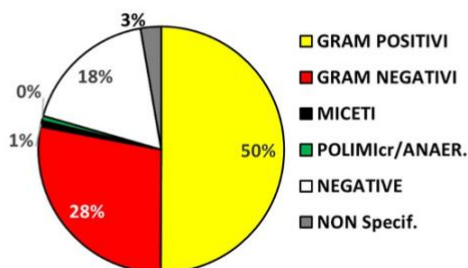
NOTE – Il 2005 riporta le peritoniti registrate dal 73% dei Centri censiti mentre il 2019 non ha censito tutti i Centri (e 4 non riportavano il dato). Per il 2022 i dati sono riferiti a tutti i Centri tranne 1 per impossibile recupero del dato. Il calcolo è ricavato dal numero complessivo. Di eventuali discrepanze con il numero di agenti etiologici non si è tenuto conto per omogeneità con gli anni precedenti (nei quali l'etiologia non era indagata).

Figure 22: incidence of peritonitis in 2022. The peritonitis reported for 2005 was recorded by 73% of the Centers surveyed, while not all were surveyed in 2019 (and 4 did not report the data). For 2022 the data refer to all the Centers, except 1 due to impossibility to retrieve the data. The count is taken from the total number. Any discrepancy with the number of etiologic agents was not taken into account for standardization with the previous years (in which the etiology was not investigated).



GRUPPO DI PROGETTO DI DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 PERITONITI – ETIOLOGIA 1 627 PERITONITI IN 211 CENTRI



NOTE – I Centri che hanno riportato un numero di agenti etiologici inferiore a quello globale sono risultati 8 per un numero di peritoniti inferiore di 17: sono stati considerati come casi NON specificati. I Centri che invece hanno riportato un numero superiore sono risultati 15 per un numero di casi in eccesso di 18 e NON sono stati considerati per l'analisi dell'etiologia. Un Centro non ha riportato il dato. Da notare che la differenza tra difetto ed eccesso è di 1, un valore che non incide assolutamente sull'incidenza globale.

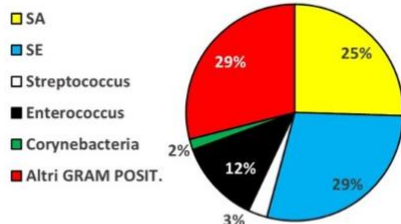
Figure 23: etiology of peritonitis – breakdown based on the main categories.



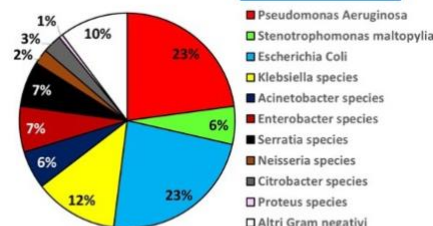
GRUPPO DI PROGETTO DI DIALISI PERITONEALE
SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA

CENSIMENTO GPDP 2022 PERITONITI – ETIOLOGIA 2 627 PERITONITI IN 211 CENTRI

314 PERITONITI DA GRAM POSITIVI



175 PERITONITI DA GRAM NEGATIVI



NOTE – I Centri che hanno riportato un numero di agenti etiologici inferiore a quello globale sono risultati 8 per un numero di peritoniti inferiore di 17: sono stati considerati come casi NON specificati. I Centri che invece hanno riportato un numero superiore sono risultati 15 per un numero di casi in eccesso di 18 e NON sono stati considerati per l'analisi dell'etiologia. Un Centro non ha riportato il dato. Da notare che la differenza tra difetto ed eccesso è di 1, un valore che non incide assolutamente sull'incidenza globale.

Figure 24: etiology of peritonitis in detail.

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS)

Of the 7 new episodes of EPS reported during the period 2020-22, 5 were diagnosed in the course of PD and 2 following transfer to HD. No cases were reported following a transplant (Figure 25).

A separate paper in this number is dedicated to discussing this finding, which is similar to 2019, but in constant decline.



Figure 25: sclerosing peritonitis over time. For 2022 only the number of extracted cases is reported.

PET

Peritoneal permeability is assessed by most of the Centers (88.1%). although the number of Centers which do not consider it has grown further (2.2% in 2010 vs 11.9% in 2022).

For some time now the most widely-used method is 3.86%-PET rather than Twardowski's 2.27%-PET (Figure 26). The number of Centers measuring peritoneal permeability using more sophisticated techniques or in another way increased.

The Centers using 3.86%-PET are larger, with a lower drop-out due to UFF/insufficient clearance (Figure 27).

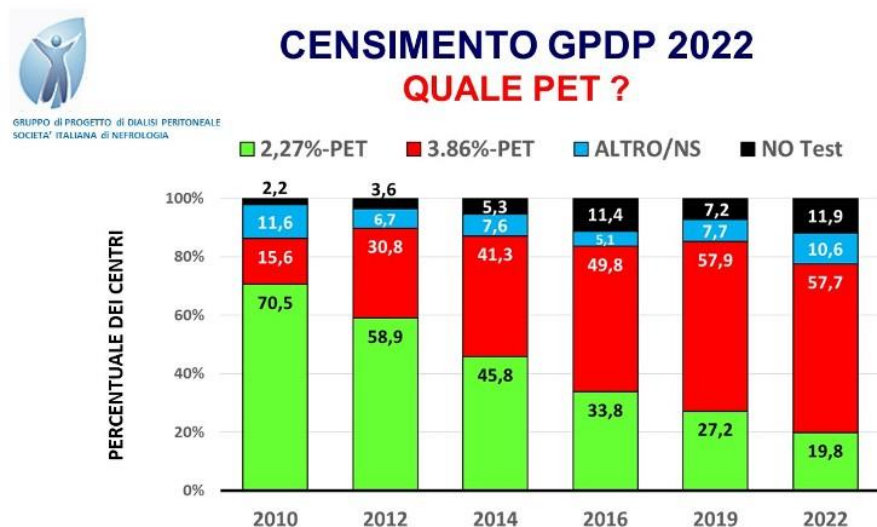


Figure 26: assessment of peritoneal permeability with the various methods.

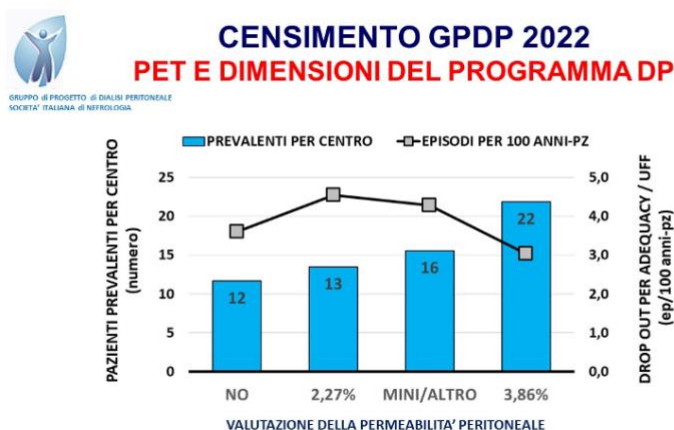


Figure 27: characteristics of the Centers divided on the basis of assessment of peritoneal permeability adopted and incidence of drop-out due to UFF or poor clearance.

PD for heart failure

The Census considers separately new patients to PD on NON renal grounds (GFR > 15 ml/min/1.73m²). The main non-renal reason remains treatment for heart failure (PUF), which regarded 66 patients in 44 Centers in 2022. The data is unchanged with respect to 2010 (Figure 28). In these Centers, with a larger PD program and greater use of Assisted PD, PUF represents 15% of new patients to PD (Figure 29).

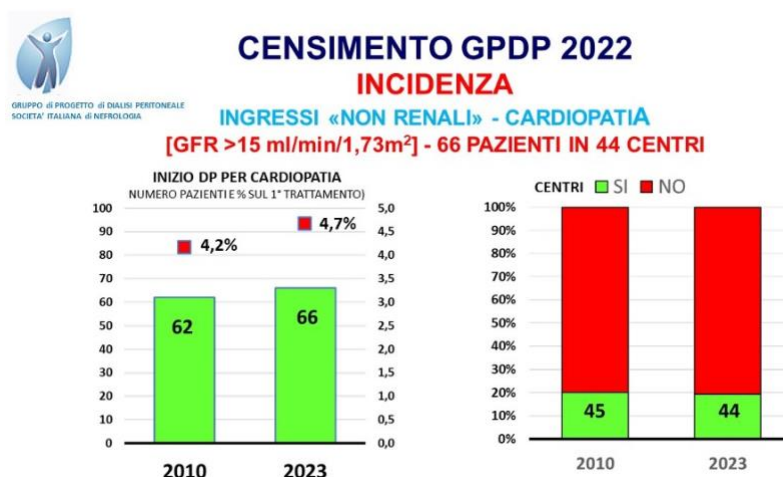


Figure 28: use of PUF (PD in refractory heart failure (HF) at GFR > 15 ml/min/1.73m²) compared with 2010.

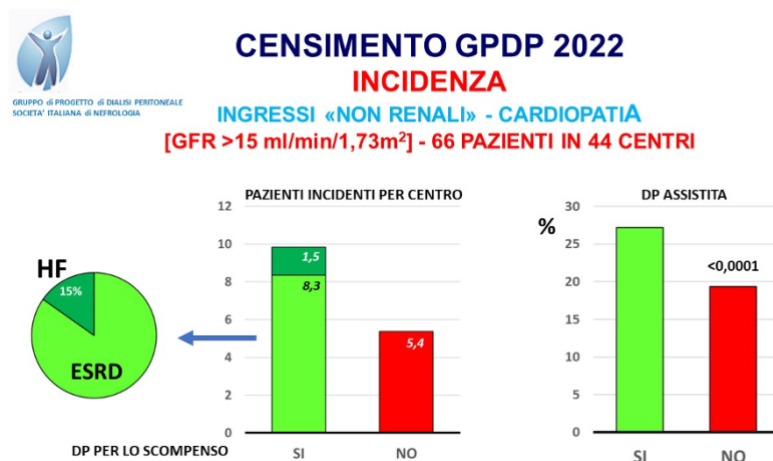


Figure 29: characteristics of the Centers which use PD for refractory heart failure (HF).

Analysis of the Centers

Mean incidence was 5.9 patients per Center and mean prevalence 18.3 patients per Center, with considerable variability between one Center and another (Figure 30). Most of the Centers involved and of the prevalent patients are concentrated in the North (102 Centers, 45%). Figure 31 shows the geographical distribution.

The 2022 Census considered various aspects which characterize PD Centers. The data is being analyzed and will be published soon.

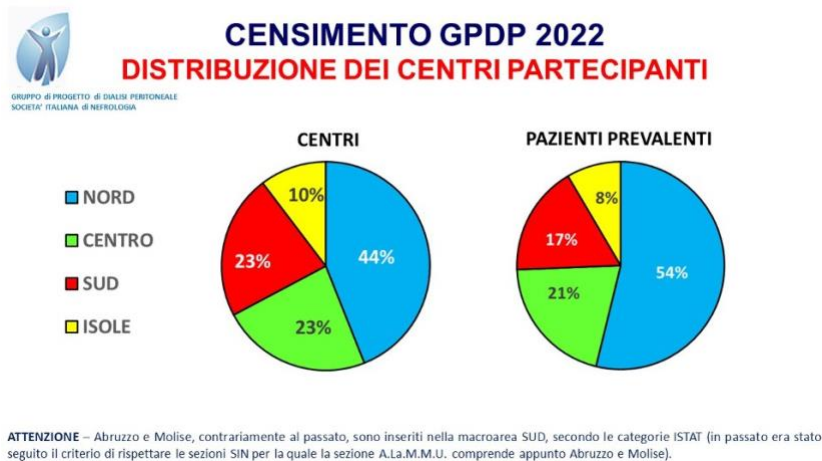


Figure 30: distribution of centers and patients by Macro area.



Figure 31: breakdown by incidence and prevalence of the PD Centers which took part in the 2022 Census.

Discussion

Limitations and new features

The PD Census – at its 8th edition counting 2022 – represents the result of a constant organizational effort by GPDP-SIN and all the PD points of contact in the Centers in Italy using PD. Following the difficulties of the last edition caused by the pandemic, PD Center participation in 2022 was once again 100%.

As has been reiterated several times, its main limitation lies in the fact that it is a photograph of the Centers which perform PD alone, though this is also its *raison d'être*. A second limitation results from the growing difficulty the PD points of contact have in sending even the most basic information relating to patients on HD in their Centers. Found for the first time in 2016, the number of Centers not sending HD data reached 22% in 2022.

A third limitation is the calculation of follow-up. With the data available, prevalence at the end of the year, new patients to PD and drop-outs the follow-up has always been calculated by subtracting from and adding to end-of-year prevalence half of the new patients to PD and half of the drop-outs recorded in the year respectively. This system has been preferred to considering the mean between current prevalence and prevalence recorded at the time of the previous Census (a system only used in calculating the incidence of EPS) due both to the interval in between, at times 3 or more years, and – at least initially – the lack of historical data. As usual, however, we report the absolute patient and event values so that anyone who wishes to perform recalculations can do so. It should be remembered only that the system adopted is the most “anti-economic” in that it leads to an underestimation of the follow-up, and therefore an overestimation of the incidence of events. Despite this, it has been shown that the results of PD in Italy are more than valid.

The most important new feature is represented by the new system for collecting the data by means of a dedicated program that can be used to send it in aggregate form. This system has greatly reduced data incongruence and has increased the information available, enabling increasingly detailed processing. As it is not yet used by all the Centers, however, traditional calculation and processing methods have been applied in this edition to all the Centers.

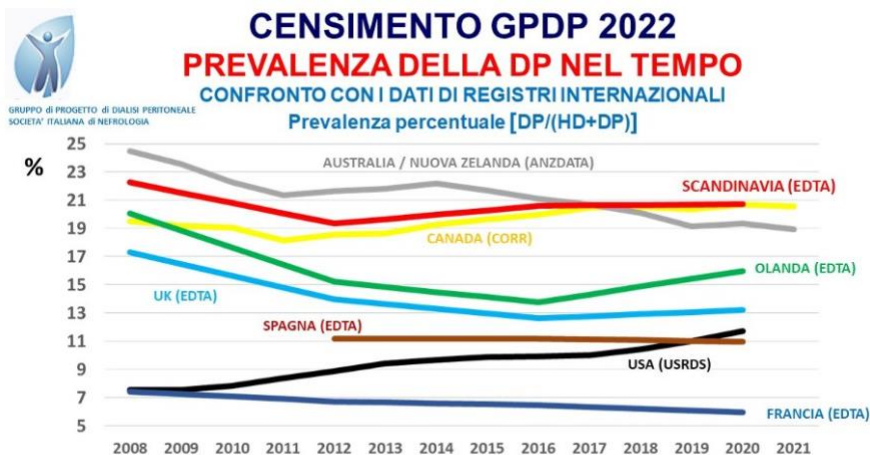
Use of PD

The number of incident and prevalent patients on PD is decreasing: compared to 2016, in 2022 there was a fall in the total number of incident patients of 15.4%, and in the number of prevalent patients of 9.9%. Percentage incidence and prevalence – calculated only for the Centers which sent HD data – are also dropping: compared to 2016, incidence fell from 24.0% to 19.8% and prevalence from 17.4% to 14.9%. It should be remembered furthermore that these percentage values refer only to the Centers using PD. If the number of prevalent patients on PD in 2022 is related to dialysis (HD + PD) prevalence data in Italy (estimated by the Italian Dialysis and Transplant Register to be 811 patients per million inhabitants (pmp) for 2019 [9]), then PD prevalence in Italy is 8.7% (Figure 32), which is disheartening in comparison with other Western countries (Figure 33) (Figure 36 – A) [10–13], where the percentage prevalence is higher, not diminishing, and at times continuously increasing, as in the USA.

The reduction in prevalence has involved different regions and macro-areas to a variable degree (Figure 34) (Figure 35).

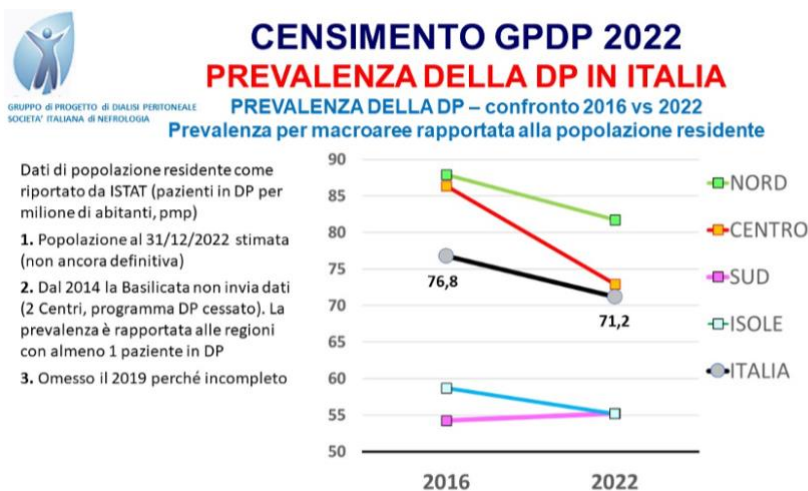


Figure 32: PD pmp prevalence in relation to the total (HD + PD) reported by the Italian Dialysis and Transplant Register. The percentages show the relationship between the two prevalences. It is to be remembered that, unlike RIDT, the Census does NOT include pediatric patients.



NOTE – Il Canada è senza il Quebec (reinserto negli ultimi 2 anni, qui non considerato) – Spagna comprende diverse regioni aumentate nel corso degli anni – Scandinavia = Danimarca, Svezia, Norvegia, Finlandia, Islanda – La Francia nel 2008 riportava i dati di 16 di 26 regioni e nel 2012 riportava i dati di 20 regioni

Figure 33: trend in percentage PD prevalence reported by the main international registers.



Dati di popolazione residente come riportato da ISTAT (pazienti in DP per milione di abitanti, pmp)

1. Popolazione al 31/12/2022 stimata (non ancora definitiva)
2. Dal 2014 la Basilicata non invia dati (2 Centri, programma DP cessato). La prevalenza è rapportata alle regioni con almeno 1 paziente in DP
3. Omesso il 2019 perché incompleto

Figure 34: comparison between 2022 and 2016 of prevalence referred to the resident populations in the various Italian Macro areas.



**PREVALENZA DP
2016 vs 2022**

CENSIMENTO GDPD 2022

REGIONE	2016				2022				Δ%
	CENTRI	POPOLAZ.	PREV. DP	PREV pmp	CENTRI	POPOLAZ.	PREV.DP	PREV pmp	
Friuli-Venezia Giulia	5	1.217.872	136	112	5	1.192.191	144	121	8,2
Valle d'Aosta	1	126.883	13	102	1	122.955	12	98	-4,7
Veneto	21	4.907.529	554	113	20	4.838.253	432	89	-20,9
Lombardia	37	10.019.166	841	84	36	9.950.742	853	86	2,1
Liguria	6	1.565.307	170	109	6	1.502.624	123	82	-24,6
Trentino-Alto Adige	2	1.062.860	48	45	2	1.075.317	86	80	77,1
Piemonte	21	4.392.526	371	84	20	4.240.736	297	70	-17,1
Emilia-Romagna	12	4.448.841	305	69	12	4.426.929	288	65	-5,1
Marche	13	1.538.055	227	148	11	1.480.839	188	127	-14,0
Umbria	5	888.908	77	87	5	854.137	83	97	12,2
Toscana	15	3.742.437	322	86	18	3.651.152	254	70	-19,1
Lazio	21	5.898.124	416	71	20	5.707.112	328	57	-18,5
Abruzzo	9	1.322.247	140	106	8	1.269.860	131	103	-2,6
Calabria	12	1.965.128	175	89	10	1.841.300	133	72	-18,9
Puglia	16	4.063.888	250	62	15	3.900.852	252	65	5,0
Molise	1	310.449	15	48	1	289.840	16	55	14,3
Campania	14	5.839.084	153	26	13	5.592.175	180	32	22,8
Sardegna	7	1.653.135	134	81	7	1.575.028	180	114	41,0
Sicilia	19	5.056.641	280	51	17	4.802.016	172	36	-30,3
ITALIA	237	60.019.080	4607	76,8	227	58.314.058	4152	71,2	-7,2

Figure 35: comparison between 2022 and 2016 of absolute value prevalence and referred to the resident populations in the various Italian Regions.

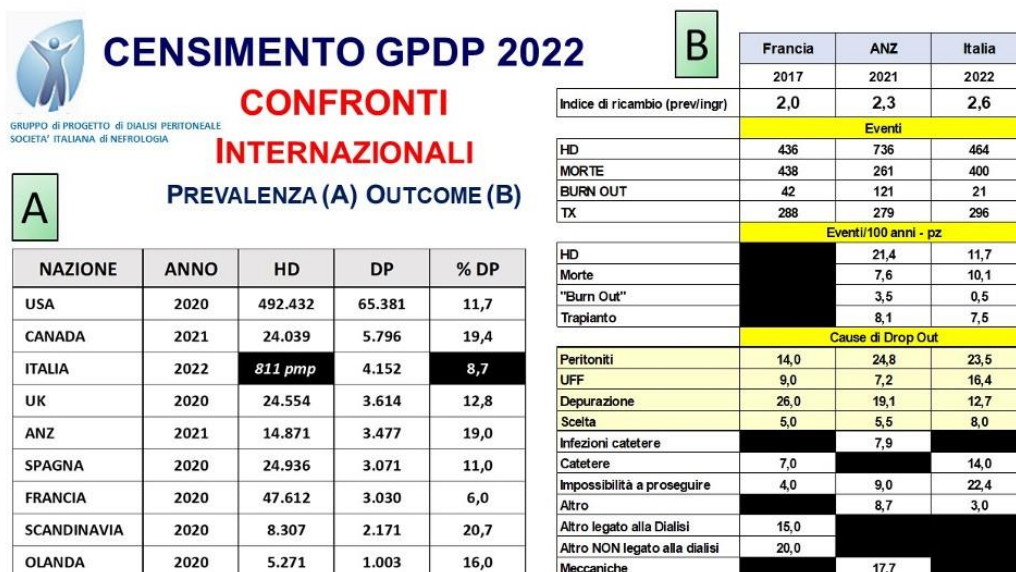


Figure 36: international comparisons. In A absolute value and percentage prevalence reported by several registers. Canada includes Québec since 2020. Scandinavia includes Denmark, Iceland, Sweden, Norway, Finland. In B the outcome data reported by the Registers in France and ANZ.

Incremental Dialysis

Incremental Dialysis has been investigated ever since the first edition, documenting its characteristics and evolution over time in a manner which is detailed, and still unique – in terms of national Registers – in literature [14]. In 2022 this method grew further due to its greater use in the Centers that already prescribed it, and it seems to increasingly affect the choice of PD method: CAPD for the incremental prescription and APD for full-dose PD. Its use associated with a higher percentage use of PD is confirmed, while an important – but not yet resolved – aspect remains its role in the constant decrease observed in the incidence of peritonitis. Dr. Valerio Vizzardì of the Brescia Center, who has extensive experience in the use of this prescription, examines its importance and limitations in a dedicated annex to this report.

Assisted PD

This aspect will also be considered separately, though a significant reduction in recourse to Assisted PD is seen for 2022.

As is the case with other aspects, assisted PD is used more in larger Centers. The most common caregiver by far is a family member. In this, the situation in Italy is consistent with that in other countries, except – as is well-known and has already been extensively discussed previously – for France.

Drop-out from PD

The improvement seen in mortality is confirmed in 2022, while transfer to HD and transplant remain substantially unchanged. Excluding 2019, the year in which the Census was conducted at the height of the pandemic and was as a result incomplete in terms of both number of Centers taking part and information received, it is the first time drop-outs from PD have fallen below 30 episodes per 100 patient years.

Very little register data is available. Compared with ANZ and France, the Italian rate of turnover is the lowest, and mortality is comparable if not better, although burn-out (voluntary withdrawal from dialysis) is significantly lower than in other countries (Figure 36 – B).

Highlighted in terms of causes of drop-out to HD is an increase in catheter malfunction and the impossibility to continue PD. The fact that the data for the latter differ from France and ANZ is likely to be due to their more limited definition of the category.

A possible association with the lesser role of the Nephrologist in placement and the less frequent recourse to Assisted PD recorded in 2022, however appealing, remains to be established.

The reduction over the years in drop-out due to peritonitis is confirmed, consistent with the decrease observed in the incidence of peritonitis.

Finally, if drop-outs due to insufficient clearance and UFF are considered together, they are superimposable with the situation in other countries (Figure 36 – B).

Peritonitis

The incidence of peritonitis fell in 2022 to 0.176 episodes/patient year. Essentially, it has dropped from 5 episodes per patient-year in the 80s to less than 1 episode every 5 years. In particular, the incidence of peritonitis has almost halved from the first Census in 2005 (1 episode every 36 months) to today (1 episode every 68 months). This value is among the lowest recorded in the West, and is markedly lower than the maximum target recommended by the 2022 ISPD guidelines [15] and consistent with world trends for this complication (Figure 37) [16].

As regards the etiology too, which was investigated in a complete manner for the first time, the Census data are consistent with what has been observed in other Registers and multi-center studies [17–19].



Figure 37: trend in peritonitis over time. Register data sourced from Marshall et al [16]. The maximum ISPD – 2022 guideline targets are reported, along with the comparison with the GPDP Census data.

EPS

The 2022 data seem to confirm the major reduction in this PD complication, limited as it was to just a few cases in PD and in HD. This data is controversial – and in certain respects dangerous – because it could lead to less attention being given to the complication in PD to be feared most, so it was worthy of the in-depth analysis carried out by Prof. Guido Garosi and Dr. Nicoletta Mancianti attached to the Report.

Assessment of peritoneal permeability

The monitoring of peritoneal permeability, and the way in which it is done, is an important PD program quality indicator. The Census data show a constant increase over the years in the use of 3.86%-PET, from 15.6% of the Centers in 2010 to 57.7% in 2022. Contributing to this success has certainly been the research carried out by Dr. Vincenzo La Milia, who has examined the reasons in an annex to the Report.

PD due to refractory heart failure

When terminal-stage heart failure is reached, treatment of congestion by means of PD represents a possible solution which was already proposed many years ago. The experience reported in literature [20–21] shows clear positive effects on symptomatology, quality of life and admissions to hospital. Indications on when to start the therapy still remain uncertain, and a real comparison with HD is practically impossible, although the data do not show significant differences. The Census highlights an important aspect associated with this therapy. Over a period of more than 10 years, its use in Italy remains relegated to the same number of Centers and for the same number of patients. The Centers that use it are larger and make greater use of assisted PD.

Center Effect

The number of Centers which use PD has remained substantially the same over the years. In various aspects of PD examined (Incr-PD, drop-out to HD, assisted PD, non-renal PD, PET), it seems that the so-called “Center effect” – in short, size of PD program (prevalent patients) – is important: the larger the program, the better the use and results of PD seem to be. The 2022 Census investigated in greater detail the characteristics of Centers, such as the presence of dedicated doctors and nurses, the availability of dedicated premises and of a home visit program, training methods. A detailed analysis of this important aspect is underway for forthcoming publication.

Conclusions

The PD Census relating to 2022 confirms the quality of PD in Italy in terms of prescription elasticity, reduction in mortality, reduction in peritonitis and EPS, the still extensive recourse to Assisted PD, although this is on the decrease, and monitoring of the peritoneal membrane. However, the use of PD seems to be diminishing. Limited as it is to PD Centers, the Census does not make it possible to identify the reasons for this fall. It just highlights its contrast with the results obtained. Thanks to the active participation of the PD contacts in the individual Centers, the Census confirms itself as a valid, constantly-developing tool for knowing the actual situation.

Acknowledgements

Special thanks to the contacts in the Centers taking part in the Census, whose commitment has made the collection of the data and this report possible.

Abdulsattar Giamila (Oristano)

Alfano Gaetano (Modena)

Alberghini Elena (Cinisello Balsamo)

Amar Karen (Cernusco sul Naviglio)

Albrizio Paolo (Voghera)

Ambrogio Antonina (Rovigo)

Alessandrello Maria Grazia Ivana (Modica)

Ancarani Paolo (Sestri Levante)

Angelini Maria Laura (Forlì)
Ansali Ferruccio (Civitavecchia)
Apponi Francesca (Frosinone)
Argentino Gennaro (Napoli)
Avella Alessandro (Varese)
Barattini Marina (Massa)
Barbera Vincenzo (Colleferro)
Basso Anna (Padova)
Bellotti Giovanni (Sapri)
Benozzi Luisa (Borgomanero)
Bermond Francesca (Torino)
Bianco Beatrice (Verona)
Bigatti Giada (Sesto San Giovanni)
Bilucaglia Donatella (Torino)
Boccardo Roberto (Rimini)
Boito Rosalia (Crotone)
Bonesso Cristina (San Donà di Piave)
Bonincontro Maria Luisa (Bolzano)
Bonvegna Francesca (Verbania)
Borettaz Ilaria (Melegnano - Vizzolo Predabissi)
Borrelli Silvio (Napoli)
Bosco Manuela (Gorizia)
Braccagni Beatrice (Poggibonsi)
Budetta Fernando (Eboli)
Cabibbe Mara (Milano)
Cabiddu Gianfranca (Cagliari)
Cadoni Maria Chiara (San Gavino Monreale)
Campolo Maria Angela (Lamezia Terme)
Cannarile Daniela Cecilia (Bologna)
Cannavo' Rossella (Firenze)
Canonici Marta (Fabriano)
Cantarelli Chiara (Parma)
Caponetto Carmelo (Siracusa)
Cappadona Francesca (Genova)
Cappelletti Francesca (Siena)
Caprioli Raffaele (Pisa)
Capurro De Mauri Federica Andreana (Novara)
Caria Simonetta (Quartu Sant' Elena)
Carta Annalisa (Nuoro)
Caselli Gian Marco (Firenze)
Casuscelli di Tocco Teresa (Messina)
Cataldo Emanuela (Altamura)
Cernaro Valeria (Messina)
Cerroni Franca (Rieti)
Ciabattone Marzia (Savona)
Cianfrone Paola (Catanzaro)
Cimolino Michele (Pordenone)
Comegna Carmela (Tivoli)
Consaga Marina (Livorno)
Contaldo Gina (Monza)
Conti Paolo (Arezzo)

Cornacchia Flavia (Cremona)	Ferrando Carlo (Cuneo)
Cosa Francesco (Legnano)	Ferrannini Michele (Roma)
Cosentini Vincenzo (San Bonifacio)	Ferrara Gaetano (San Giovanni Rotondo)
Costantini Luigia (Vercelli)	Figliano Ivania Maria (Vibo Valentia)
Costantino Ester Grazia Maria (Manerbio)	Figliola Carmela (Gallarate)
Costanza Giuseppa (Gela)	Filippini Armando (Roma)
D'Alonzo Silvia (Roma)	Finato Viviana (San Miniato)
D'Altri Christian (Martina Franca)	Fiorenza Saverio (Imola)
D'Amico Maria (Erice)	Frattarelli Daniele (Roma Ostia)
De Blasio Antonietta (Caserta)	Gabrielli Danila (Aosta)
Del Corso Claudia (Pescia)	Gai Massimo (Torino)
Della Gatta Carmine (Nola)	Garofalo Donato (Fermo)
D'Ercole Martina (La Spezia)	Gazo Antonietta (Vigevano)
Di Franco Antonella (Barletta)	Gennarini Alessia (Bergamo)
Di Liberato Lorenzo (Chieti)	Gherzi Maurizio (Ceva)
Di Loreto Ermanno (Atri)	Giancaspro Vincenzo (Molfetta)
Di Renzo Brigida (Brindisi)	Gianni Glauco (Prato)
Di Somma Agnese (San Marco Argentano)	Giovannetti Elisabetta (Camaione)
Di Stante Silvio (Pesaro - Fano)	Giovannetti Elisabetta (Lido di Camaione)
Dinnella Angela Maria (Anzio)	Giozzet Morena (Feltre)
Distratis Cosimo (Manduria)	Giuliani Anna (Vicenza)
Dodoi Diana Teodora (Chieri)	Giunta Federica (Macerata)
Domenici Alessandro (Roma)	Graziani Romina (Ravenna)
Esposito Samantha (Grosseto)	Guizzo Marta (Castelfranco Veneto)
Esposito Vittoria (Pavia)	Heidempergher Marco (Milano)
Farina Marco (Lodi)	Iacono Rossella (Civita Castellana)

Iadarola Gian Maria (Torino)	Masa Maria Alessandra (Sondrio)
Iannuzzella Francesco (Reggio Emilia)	Mastrippolito Silvia (Lanciano)
Incalcaterra Francesca (Palermo)	Mastrosimone Stefania (Treviso)
La Milia Vincenzo (Lecco)	Matalone Massimo (Catania)
Laudadio Giorgio (Bassano del Grappa)	Mauro Teresa (Corigliano Rossano)
Laudon Alessandro (Trento)	Mazzola Giuseppe (Mantova)
Lenci Federica (Ancona)	Melfa Gianvincenzo (Como)
Leonardi Sabina (Trieste)	Messina Antonina (Catania)
Lepori Gianmario (Olbia)	Miglio Roberta (Busto Arsizio)
Leveque Alessandro (Citta' di Castello)	Miniello Vincenzo (Pistoia)
Licciardello Daniela (Acireale)	Mollica Agata (Cosenza)
Lidestri Vincenzo (Chioggia)	Montalto Gaetano (Taormina)
Lisi Lucia (Vimercate)	Montanari Marco (Ariccia)
Lo Cicero Antonina (San Daniele del Friuli)	Montemurro Vincenzo (Firenze)
Luciani Remo (Roma)	Musone Dario (Formia)
Maffei Stefano (Asti)	Nardelli Luca (Milano)
Magnoni Giacomo (Bologna)	Neri Loris (Alba)
Malandra Rossella (Teramo)	Orani Maria Antonietta (Milano)
Manca Rizza Giovanni (Pontedera)	Palmiero Giuseppe (Napoli)
Mancuso Verdiana (Agrigento)	Palumbo Roberto (Roma)
Manfrini Vania (Seriata)	Panuccio Vincenzo Antonio (Reggio Calabria)
Manini Alessandra (Crema)	Panzino Antonio Rosario (Catanzaro)
Marcantoni Carmelita (Catania)	Parodi Denise (Arenzano)
Marchetti Valentina (Lucca)	Pastorino Nadia Rosa (Novi Ligure)
Marini Alvaro (Popoli)	Pellegrino Cinzia (Cetraro)
Martella Vilma (Lecce)	Perilli Luciana (Vasto)

Perna Concetta (Cerignola)	Santarelli Stefano (Jesi)
Perosa Paolo (Pinerolo)	Santese Domenico (Taranto)
Pieracci Laura (Imperia)	Santinello Irene (Piove di Sacco)
Pietanza Stefania (Putignano)	Santirosi Paola Vittori (Foligno-Spoleto)
Pignone Eugenia (Torino)	Santoferrara Angelo (Civitanova Marche)
Pinerolo Maria Cristina (Milano)	Saraniti Antonello (Milazzo)
Piraina Valentina (ivrea)	Savi Umberto (Belluno)
Pirrottina Maria Anna (San Benedetto del Tronto)	Scalso Berta Ida (Cirie')
Pisani Antonio (Napoli)	Scarfia Rosalia Viviana (Caltagirone)
Pogliani Daniela Rosa Maria (Garbagnate Milanese)	Serriello Ilaria (Roma)
Porreca Silvia (Bari)	Signorotti Sara (Cesena)
Pozzi Marco (Desio)	Silvana Baranello (Campobasso)
Prerez Giuseppina (Dolo)	Somma Giovanni (Castellamare di Stabia)
Previti Antonino (Santorso)	Sorice Mario (Senigallia)
Puliti Maria Laura (Palestrina)	Spissu Valentina (Sassari)
Randone Salvatore (Avola)	Stacchiotti Lorella (Giulianova)
Ricciardi Daniela (Castiglione del Lago)	Stucchi Andrea (Milano)
Ricciatti Annamaria (Ancona)	Taietti Carlo (Treviglio)
Rocca Anna Rachele (Roma)	Tata Salvatore (Venezia)
Rubini Camilla (Venezia Mestre)	Teri Antonino (Foggia)
Russo Francesco Giovanni (Scorrano)	Tettamanzi Fabio (Tradate)
Russo Roberto (Bari)	Timio Francesca (Perugia)
Sabatino Stefania (Udine)	Todaro Ignazio (Piazza Armerina)
Sacco Colombano (Biella)	Toriello Gianpiero (Polla)
Sammartino Fulvio Antonio (Pescara)	Torraca Serena (Salerno)
	Trepiccione Francesco (Napoli)

Trubian Alessandra (Legnago)

Turchetta Luigi (Cassino)

Vaccaro Valentino (Alessandria)

Valsania Teresa (Piacenza)

Vecchi Luigi (Terni)

Veronesi Marco (Ferrara)

Visciano Bianca (Magenta)

Viscione Michelangelo (Avellino)

Vizzardi Valerio (Brescia)

Zanchettin Gianantonio (Conegliano)

Zeiler Matthias (Ascoli Piceno)

BIBLIOGRAFIA

1. Marinangeli G, Cabiddu G, Neri L et al; Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Study Group. Old and new perspectives on peritoneal dialysis in Italy emerging from the Peritoneal Dialysis Study Group Census. *Perit Dial Int* 2012; 32:558-65. <https://doi.org/10.3747/pdi.2011.00112>.
2. Marinangeli G, Cabiddu G, Neri L et al; Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Study Group. Andamento della DP in Italia nei Centri pubblici non pediatrici. Risultati del censimento GSDP-SIN 2010 e confronto con i censimenti 2008 e 2005. *G Ital Nefrol* 2014; 31(4). https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A31V4_00194_14.pdf.
3. Marinangeli G, Cabiddu G, Neri L et al; Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Study Group. Peritoneal Dialysis in Italy: the fourth GSDP-SIN census 2012. *G Ital Nefrol* 2017; 34(2). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/en/2017/04/a-dp-in-italia-il-censimento-del-gsdp-sin-2012-cs-12/>
4. Marinangeli G, Neri L, Viglino G; Peritoneal Dialysis Study Group of Italian Society of Nephrology. PD in Italy: the 5th GSDP-SIN Census 2014. *G Ital Nefrol* 2018;35(5). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2018/09/2-Neri-1.pdf>.
5. Neri L, Viglino G, Marinangeli G, et al; Peritoneal Dialysis Study Group of the Italian Society of Nephrology. [Peritoneal Dialysis in Italy: the 6th GSDP-SIN census 2016]. *G Ital Nefrol*. 2019 Jun 11;36 (3). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2019/06/36-3-2019-2.pdf>.
6. Neri L, Viglino G, Vizzardi V, et al; Peritoneal Dialysis Study Group of the Italian Society of Nephrology. [Peritoneal Dialysis in Italy: the 7th GSDP-SIN census 2019]. *G Ital Nefrol*. 2022 May 11;36 (3). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/en/2022/06/39-03-2022-02/>.
7. Viglino G, Neri L, Alloatti S et al. Analysis of the factors conditioning the diffusion of peritoneal dialysis in Italy. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22:3601-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm416>.
8. Marshall MWG and Verger C. Peritoneal dialysis associated peritonitis rate – validation of a simplified formula. *Bull Dial Domic* 2012; 4(4): 245–257. <https://doi.org/10.25796/bdd.v4i4.63443>.
9. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. <https://ridt.sinitaly.org/>.
10. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022>
11. Canadian Institute for Health Information. Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, Canadian Organ Replacement Register, 2012 to 2021: End-Stage Kidney Disease and Kidney Transplants — Data Tables. Ottawa, ON: CIHI; 2023. <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/end-stage-kidney-disease-transplants-2012-2021-data-tables-en.xlsx>.
12. ANZDATA Registry. 45th Report, Chapter 2: Prevalence of Kidney Failure with Replacement Therapy. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. https://www.anzdata.org.au/wp-content/uploads/2023/02/c02_prevalence_2021_ar_2022_v1.0.pdf.
13. ERA Registry: ERA Registry Annual Report 2020. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2022. <https://www.era-online.org/wp-content/uploads/2022/12/ERA-Registry-Annual-Report2020.pdf>.
14. Neri L, Viglino G, Marinangeli G, et al. Peritoneal Dialysis Study Group of Italian Society of Nephrology. Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Study Group. Incremental start to PD as experienced in Italy: results of censuses carried out from 2005 to 2014. *J Nephrol*. 2017; 30:593-599. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0403-0>.
15. Li PK-T, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Peritoneal Dialysis International*. 2022;42(2):110-153. <https://doi.org/10.1177/08968608221080586>.
16. Marshall MR. A systematic review of peritoneal dialysis related peritonitis rates over time from national or regional population-based registries and databases. *Perit Dial Int* 2022; 42(1): 39–47. <https://doi.org/10.1177/0896860821996096>.
17. Perl J et al. Peritoneal Dialysis-Related Infection Rates and Outcomes: Results From the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *AJKD* 2020. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.016>.
18. Al Sahlawi M. et al. Variation in Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis Outcomes in the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *AJKD* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.09.023>.
19. Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française disponible <https://www.rdplf.org/resultatsrdplf/epidemiologie-dialyse-peritoneale.html>
20. Viglino G, Neri L, Feola M. Peritoneal ultrafiltration in congestive heart failure-findings reported from its application in clinical practice: a systematic review. *J Nephrol*. 2015

Feb;28(1):29-38.

<https://doi.org/10.1007/s40620-014-0166-9>.

21. Timóteo AT, Mano TB. Efficacy of peritoneal dialysis in patients with refractory congestive

heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2023 Feb 4.

<https://doi.org/10.1007/s10741-023-10297-3>.

Incremental Peritoneal Dialysis – Comment on the 8th GPDP-SIN 2022 Census data

Census

Valerio Vizzardi

ASST-Spedali Civili. UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

**Corresponding author:**ASST-Spedali Civili. UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
P.le Spedali Civili, 1, BRESCIA 25123

Of the dialysis methods currently available, peritoneal dialysis (PD) is the one that lends itself most readily to “customization” of treatment as regards both the composition of the dialysis solution and the duration and volumes used.

Besides the classic “full dose” method defined as 3-4 manual exchanges/day or more than 4 night sessions/week, for about two decades PD has also been prescribed with an incremental dialysis (IPD) protocol providing for treatment with a lower than standard dialysis dose which is subsequently increased as the residual renal function (RRF) deteriorates [1–3].

As the IPD prescription is based on a lower dialysis dose than the norm, the combination between RRF and peritoneal clearance must be taken into account in order to achieve clearance targets. So a correct IPD prescription must offset the gradual reduction in RRF, or any appearance of uremic symptoms, by increasing the number of exchanges and/or dialysis volumes as well as treatment times [4–7].

In the event of adequate RRF, dialysis adequacy targets can be achieved using the incremental method without running the risk of underdialysis. Furthermore, IPD can benefit patients and society due to a series of elements that can have a positive effect on everyday life conditions:

1. Fewer dialysis procedures allow patients on IPD to feel less anxious about the method and to enjoy a better quality of life. Moreover, the lower intraperitoneal volumes reduce abdominal discomfort, improving appetite [5].
2. A feature of IPD is its use of lower amounts of solutions and material compared to full dose dialysis, meaning reduced costs [8].
3. Fewer dialysis bags means potential environmental benefits with the reduction in the use of water and plastic [9].
4. Reduced use of dialysis solutions means less systemic resorption of carbohydrates, and as a result a better metabolic profile [4,9].
5. The risk of peritonitis can potentially be reduced in IPD due to the reduced number of connections [4,7,10].
6. The reduced exposure of the peritoneum to dialysis solutions – and as a result to high concentrations of glucose and its degradation products – can lead to improved preservation of the peritoneal membrane, and therefore longer method survival [11, 12].

In Italy, these observations have been confirmed by a significant increase in the use of IPD, as documented by the most recent data from the Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Project Group Census. Indeed, a further increase in IPD in dialysis centers compared to previous

years was documented in 2022: since 2005 the percentage of patients on PD who have used the incremental method has risen from 11.9% to 35.3% (Table I).

Probably the most convincing data however, which strongly suggests the taking of a positive stance by the Italian nephrology community towards IPD, is provided by the gradual increase shown in the percentage of dialysis Centers which have undertaken this method: up from 29% in 2005 to 63% in 2022 (Figure 1)! Even in the absence of highly significant studies therefore, everyday experience and the clinical results observed in the Italian dialysis population are confirming the effectiveness of IPD in providing adequate clearance along with a good quality of life.

Other significant results emerging from the Census which can also be correlated with the use of IPD are:

- the duration of PD (from 32.6 months in 2005 to 31.6 months in 2022) and overall drop-out have not changed
- the incidence of peritonitis and drop-out due to peritonitis have dropped significantly

YEAR	%
2005	11,9
2008	18,3
2010	22,8
2012	28,8
2014	27,5
2016	32,5
2019	31,4
2022	35,3

Table I: Percentage of patients who start on Incremental Peritoneal Dialysis in Italy.

Conclusions

IPD has been used all over the world for around two decades, and although large-scale randomized studies are still few and far between current scientific evidence suggests that it is as safe as full-dose PD and can be maintained for at least one year. Furthermore, some of the studies have suggested that as well as the potential benefits described above IPD is also better at preserving the residual renal function. Nephrologists must be aware, however, of the need for close supervision of patients and their clinical, metabolic, and dialysis parameters in order to avoid potential complications associated with any delay in the correct adjustment of the dialysis dose [13].

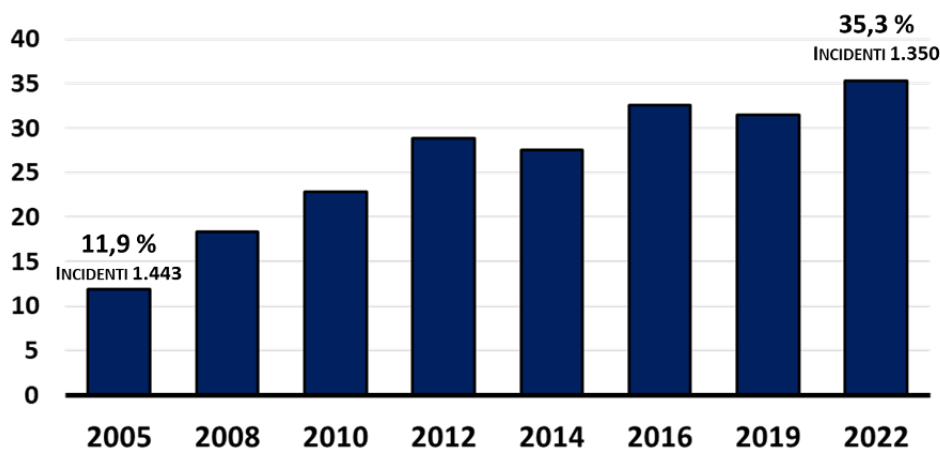


Figure 1: Percentage of Italian dialysis Centers using Incremental Peritoneal Dialysis.

BIBLIOGRAFIA

1. De Vecchi AF, Scalamogna A, Finazzi S, Colucci P, Ponticelli C. Preliminary evaluation of incremental peritoneal dialysis in 25 patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 412-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11007372/>.
2. Neri L, Viglino G, Cappelletti A, Gandolfo C, Barbieri S. Incremental dialysis with automated peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 93-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14763041/>.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S1-322. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.051>.
4. Blake PG, Dong J, Davies SJ. Incremental peritoneal dialysis. *Peritoneal Dial Int J Int Soc Peritoneal Dial.* 2020;40(3):320-326. <https://doi.org/10.1177/0896860819895362>.
5. Auguste BL, Bargman JM. Incremental peritoneal dialysis: new ideas about an old approach. *Semin Dial.* 2018;31(5):445-448. <https://doi.org/10.1111/sdi.12712>.
6. Neri L, Viglino G, Marinangeli G, et al.; On behalf of Peritoneal Dialysis Study Group of Italian Society of Nephrology. Incremental start to PD as experienced in Italy: results of censuses carried out from 2005 to 2014. *J Nephrol.* 2017;30(4):593-599. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0403-0>.
7. Reddy YNV, Mendu ML. The role of incremental peritoneal dialysis in the era of the advancing American Kidney Health Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(12):1835-1837. <https://doi.org/10.2215/CJN.03960320>.
8. Guest S, Leypoldt JK, Cassin M, Schreiber M. Kinetic modeling of incremental ambulatory peritoneal dialysis exchanges. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):205-211. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00055>.
9. Nardelli L, Scalamogna A, Cicero E, Castellano G. Incremental peritoneal dialysis allows to reduce the time spent for dialysis, glucose exposure, economic cost, plastic waste and water consumption. *J Nephrol.* 2023 Mar;36(2):263-273. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01433-7>.
10. Sandrini M, Vizzardi V, Valerio F, et al. Incremental peritoneal dialysis: a 10-year single-centre experience. *J Nephrol.* 2016; 29(6):871-879. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0344-z>.
11. Bajo MA, del Peso G, Teitelbaum I. Peritoneal membrane preservation. *Semin Nephrol.* 2017;37(1):77-92. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.10.009>.
12. Betjes MGH, Habib SM, Boeschoten EW, et al. Significant decreasing incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in the Dutch population of peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):230-234. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00109>.
13. Fernandes A, Matias P, Branco P. Incremental Peritoneal Dialysis-Definition, Prescription, and Clinical Outcomes. *Kidney360.* 2023 Feb 1;4(2):272-277. <https://doi.org/10.34067/KID.0006902022>.

Encapsulating Peritoneal Sclerosis – Comment on the 8th GPDP-SIN 2022 Census data

Census

Guido Garosi¹, Nicoletta Mancianti¹

1 UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese



Corresponding author:

Guido Garosi, MD
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese
Viale Bracci, 16
I-53100 Siena, Italy
E-mail: g.garosi@ao-siena.toscana.it

For many years Encapsulating Peritoneal Sclerosis (EPS) represented the greatest concern for peritoneal nephrologists, to the point of calling into question the very rationale behind peritoneal dialysis (PD). A Peter Blake editorial 14 years ago entitled “The Specter of EPS” [1] clearly described the deep unease this rare, but often fatal complication was spreading within the nephrology community, and at the same time outlined a strategy for addressing it. The first decade of the 2000s also saw an unprecedented collaboration between peritoneal nephrologists and transplanters in the Dutch experience, which documented how the EPS case incidence was higher post-transplant (Tx) than during PD [2–5]. Finally, a limited percentage of patients developing EPS following a shift from PD to hemodialysis (HD) has been documented constantly over the years [6].

In the last 10 years, several papers have reported a general reduction in the incidence of EPS diagnosed in patients on DP [7–9], whereas there is no evidence of a reduction in EPS diagnosed post-Tx or on HD.

The GPDP Censuses from 2008 to 2022 show a comforting reduction in total EPS case incidence from 0.701 episodes/100 years/patient to 0.176 episodes/100 years/patient. The same Censuses also recorded (surprisingly when compared to the international literature mentioned above) the reporting of zero cases of post-TX EPS after 2014. This comment sets out to suggest some keys to the interpretation of this trend.

As regards the reduction in the incidence of EPS in PD, the Census data are moving in the same direction as in the international literature, reinforcing the evidence: it is real. Let’s see what the reasons for this trend could be.

A recent meta-analysis [10] identified the following significantly modifiable risk factors associated with EPS in PD, in order of importance: 1) high peritoneal transport; 2) duration of the PD; 3) peritonitis.

The role of high transport clearly emerges, confirming the need to monitor the ultrafiltration and transport characteristics of every single patient regularly so as to customize the approach in the event of gradual deterioration of the parameters [11]. The GPDP Census data from 2010 to 2022 confirm that peritoneal transport is monitored by a large majority of Italian Centers; a second positive piece of data is the increasingly widespread use of 3.86%-PET vs 2.27%-PET. The close attention paid in Italian PD to this issue certainly contributes to keeping the incidence of EPS in PD low overall. We must however recognize how the minority percentage of Centers

which do not monitor transport has unfortunately increased over the course of the years: a negligible number in 2010 rose to exceed 10% in 2022. So, in the case of Italy the gradual reduction in the incidence of EPS in PD is not connected to increasingly widespread patient monitoring. It is really to be hoped that greater awareness of the importance of ultrafiltration and transport in the customization of the PD prescription and the prevention of EPS will have all Centers back assessing them regularly in the future.

The average duration of PD has remained unchanged over time (32.9 months in 2008 vs 31.6 months in 2022), so the reduction in the incidence of EPS in Italy is not correlated either with a shorter duration of PD. This is reassuring: indeed, there is general agreement on the fact that there is no PD “expiry date”, and that the cost/benefits ratio clearly indicates the inadvisability of interrupting PD a priori as a preventive measure against EPS [12].

The incidence of peritonitis, on the other hand, represents the truly significant risk factor whose trend over the years genuinely correlates with the reduction in the incidence of EPS in PD: between 2005 and 2022, there was a constant reduction in the incidence of peritonitis, which substantially halved to 0.176 episodes/year/patient. It is therefore extremely likely that the brilliant results achieved in the prevention of peritonitis are the main factor that has led to the fall observed in the incidence of EPS in PD in Italy. Then again, a reduction in the incidence of peritonitis in PD has been shown throughout the world in the last decade [13] and therefore represents the main reason for the general reduction in EPS in PD.

A second factor that may have contributed to the reduction of EPS in PD is less exposure to glucose in the dialysis solutions: the Census data show an ever-increasing use over the years of incremental dialysis, from 11.9% in 2005 to 35.3% in 2022; it is clear that in periods of incremental dialysis the exposure to glucose is considerably lower than during standard PD.

Furthermore, it is widely thought (although the Census has not taken this aspect into consideration) that the use of more biocompatible dialysis solutions (icodextrin, low-GDP, amino acids) has also grown over the years. There is histological evidence of their action in preserving the structural characteristics of the peritoneum [14, 15], associated in some cases (icodextrin, amino acids) with the absence of glucose, and in others (low-GDP) with the absence of products of glucose degradation even though contained in the solution. Opinions on their greater biocompatibility vs traditional solutions are widely shared, and their use in the prevention of EPS is widely recommended [16].

With regard to post-Tx EPS, the Census data are, on the contrary, surprising. The absence of cases reported after 2014 is clearly in contrast with the international literature mentioned earlier, which in relative terms describes an ever-increasing percentage of cases of post-Tx EPS (stable over time) compared to cases of EPS in PD (falling over time).

Furthermore, while there are congruous physio-pathological explanations for the reduction in the incidence of EPS in PD (fall in peritonitis, reduction in glucose load, greater use of more biocompatible PD solutions), in the case of post-Tx EPS known physio-pathogenetic mechanisms lead to an expectation of substantial stability over time, if not an increase. It is in fact well-known that the fundamental pathogenetic mechanism in post-TX EPS is the powerful pro-fibrotic action of standard immunosuppression based on calcineurin inhibitors (CNI: tacrolimus, ciclosporin) in the absence of mTOR inhibitors (mTOR-I: sirolimus, everolimus) [17]. Over the last 10 years, on the basis of considerations that disregard EPS (effectiveness in rejection prevention, side effects on lipid metabolism) kidney transplant immunosuppressive therapy has not evolved at all towards containment of the use of CNIs in favor of mTOR-Is: the use of mTOR-Is remains marginal; as a matter of fact, tacrolimus (the most powerful CNI of all) is increasingly preferred to ciclosporin [18]. In this context, it seems that the failure to document post-Tx EPS cases can simply be interpreted as inadequacy on the part of the Census in recording them, secondary in

turn to the type of organization of the transplant system. The majority of the 40 Kidney Transplant Centers in Italy are surgically-run, and in the individual Transplant Centers (even those which are nephrology-run) there is usually no interface between the Nephrologists dealing with transplants and those responsible for PD; in some Italian Transplant Centers, the Nephrology departments do not even offer a PD service and do not concern themselves with it in the least. In the end, EPS remains a nosological entity which is fundamentally unknown to the transplant team, and is often not diagnosed at all. The likelihood of the issue being taken on by local area PD personnel (the very people the Census is necessarily aimed at!) is close to zero. In this sense, rather than an actual fall in incidence the fact that cases of post-Tx EPS were reported until 2014 and not subsequently would seem to reflect gradually more difficult working conditions, resulting in less and less contact between professionals. The distance separating the worlds of transplantation and PD can also be seen in the details: as the unit of measurement of incidence in EPS the Census has to use the number of episodes/100 years/patient, but this method – perfect for EPS in PD – is practically unusable in post-Tx EPS, where the percentage of development of post-Tx EPS should be considered in former peritoneal dialysis patients (data that can only be provided however by Transplant Centers and not by PD teams).

The organization described above is common to many countries: this is precisely why the documentation of cases of post-Tx EPS is particularly fragmentary. It is no coincidence that the only reliable statistics on post-Tx EPS are those referred to above from Holland, where there are only 2 Kidney Transplant Centers (Rotterdam and Utrecht), both of which have very well-structured Nephrology departments and PD activities: the ideal situation for establishing a fruitful, direct relationship between the worlds of PD and transplantation.

Finally, some comments on cases of EPS following a shift from PD to HD. The number of these situations has always been low, and this complicates any interpretation. However, the Census has difficulty collecting this data too, given that in many Centers the dialog between PD and HD personnel is not optimal. In this edition, as many as 50 Italian PD Centers out of 227 (22%) were unable to even transmit HD incidence and prevalence data due to their being unable to obtain the data from colleagues in their own Center. This sad reality suggests the reasonable possibility of underestimation of cases of EPS in HD, although not as generalized as in the case of post-Tx EPS. In the pathogenesis of EPS in HD the second hit responsible for the shift from simple sclerosis to EPS is represented precisely by the very interruption of PD, with suspension of the peritoneal removal of fibrin [19]. This stimulus is inevitably produced in any case at the time of the shift, so – as for post-Tx EPS – we do not even have a rationale for expecting a substantial reduction in these cases. In confirmation of this, a recent study [20] shows how a combined PD+HD therapy is associated with a reduction in the incidence of peritonitis, but not of EPS.

In conclusion, the reduction in the incidence of EPS in PD in Italy is a real phenomenon, and in keeping with data reported internationally. The main determinant is shown to be the corresponding fall in peritonitis, with the reduced glucose load and the use of more biocompatible dialysis solutions also very likely to be playing a role. The monitoring by all Centers of ultrafiltration and patient peritoneal transport characteristics is strongly to be recommended, while the incongruity of an a priori limitation of the duration of PD is confirmed.

The failure to document cases of post-Tx EPS, whose incidence is constant in international reports, seems on the other hand to be secondary to the inadequacy on the part of the Census to intercept them, which is in turn due to both a lack of Transplant Center awareness of EPS issues and the organizational separation between Transplant Centers and PD teams. A deficit in reporting is also likely with regard to EPS in HD, the rarest of all, linked to a lack of collaboration between PD and HD personnel. The take-home message is: we are achieving good results with EPS in PD, but the battle is not over yet and we have to continue to prevent, diagnose and treat it.

BIBLIOGRAFIA

1. Blake P. The Specter of EPS. *Perit Dial Int* 2009; 29:487-8. <https://doi.org/10.3747/PDI.2011.00078>.
2. Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int*. 2007 Nov-Dec;27(6):619-24. <https://doi.org/10.1177/089686080702700603>.
3. Korte MR, Yo M, Betjes MG, Fieren MW, van Saase JC, Boer WH, Weimar W, Zietse R. Increasing incidence of severe encapsulating peritoneal sclerosis after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Aug;22(8):2412-4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm171>.
4. Korte MR, Sampimon DE, Lingsma HF, Fieren MW, Looman CW, Zietse R, Weimar W, Betjes MG; Dutch Multicenter EPS Study. Risk factors associated with encapsulating peritoneal sclerosis in Dutch EPS study. *Perit Dial Int*. 2011 May-Jun;31(3):269-78. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00167>.
5. Korte MR, Habib SM, Lingsma H, Weimar W, Betjes MG. Posttransplantation encapsulating peritoneal sclerosis contributes significantly to mortality after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Mar;11(3):599-605. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03434.x>.
6. van Dellen D, Augustine T. Encapsulating peritoneal sclerosis. *Br J Surg*. 2012 May;99(5):601-2. <https://doi.org/10.1002/bjs.8712>.
7. Betjes MG, Habib SM, Boeschoten EW, Hemke AC, Struijk DG, Westerhuis R, Abrahams AC, Korte MR. Significant Decreasing Incidence of Encapsulating Peritoneal Sclerosis in the Dutch Population of Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*. 2017 Mar-Apr;37(2):230-234. <https://doi.org/10.3747/pdi.2016.00109>.
8. Hsu HJ, Yang SY, Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Chen CY, Lee CC. Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 13;2018:8250589. <https://doi.org/10.1155/2018/8250589>.
9. Tseng CC, Chen JB, Wang IK, Liao SC, Cheng BC, Wu AB, Chang YT, Hung SY, Huang CC. Incidence and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) and factors associated with severe EPS. *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0190079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190079>.
10. Li D, Li Y, Zeng H, Wu Y. Risk factors for Encapsulating Peritoneal Sclerosis in patients undergoing peritoneal dialysis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Mar 21;17(3):e0265584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265584>.
11. Morelle J, Stachowska-Pietka J, Öberg C, Gadola L, La Milia V, Yu Z, Lambie M, Mehrotra R, de Arteaga J, Davies S. ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention. *Perit Dial Int*. 2021 Jul;41(4):352-372. <https://doi.org/10.1177/0896860820982218>.
12. Brown EA, Bargman J, van Biesen W, Chang MY, Finkelstein FO, Hurst H, Johnson DW, Kawanishi H, Lambie M, de Moraes TP, Morelle J, Woodrow G. Length of Time on Peritoneal Dialysis and Encapsulating Peritoneal Sclerosis – Position Paper for ISPD: 2017 Update. *Perit Dial Int*. 2017 Jul-Aug;37(4):362-374. <https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00018>.
13. Marshall MR. A systematic review of peritoneal dialysis-related peritonitis rates over time from national or regional population-based registries and databases. *Perit Dial Int*. 2022 Jan;42(1):39-47. <https://doi.org/10.1177/0896860821996096>.
14. del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Selgas R, Remón C, Ossorio M, Fernández-Perpén A, Sánchez-Tomero JA, Cirugeda A, de Sousa E, Sandoval P, Díaz R, López-Cabrera M, Bajo MA. Biocompatible Dialysis Solutions Preserve Peritoneal Mesothelial Cell and Vessel Wall Integrity. A Case-Control Study on Human Biopsies. *Perit Dial Int*. 2016 Mar-Apr;36(2):129-34. <https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00038>.
15. Hamada C, Tomino Y. Recent Understanding of Peritoneal Pathology in Peritoneal Dialysis Patients in Japan. *Blood Purif*. 2021;50(6):719-728. <https://doi.org/10.1159/000510282>.
16. Parikova A, Michalickova K, van Diepen AT, Voska L, Viklicky O, Krediet RT. Do low GDP neutral pH solutions prevent or retard peritoneal membrane alterations in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int*. 2022 May;42(3):236-245. <https://doi.org/10.1177/08968608211027008>.
17. Garosi G. Best Practice – Peritonite Sclerosante Incapsulante <https://dialisiperitoneale.org/2017/07/18/peritonite-sclerosante-incapsulante-eps/>
18. Krisl A, Stampf S, Hauri D, Binet I, Mueller T, Sidler D, Hadaya K, Golshayan D, Pascual M, Koller M, Dickenmann M, The Swiss Transplant Cohort Study Stcs. Immunosuppression management in renal transplant recipients with normal-immunological risk: 10-year results from the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 5;150:w20354. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2020.20354>.
19. Pepereke S, Shah AD, Brown EA. Encapsulating peritoneal sclerosis: Your

- questions answered. *Perit Dial Int.* 2023 Mar;43(2):119-127.
<https://doi.org/10.1177/08968608221125606>.
20. Murashima M, Hamano T, Abe M, Masakane I. Encapsulating Peritoneal Sclerosis and

Mortality Related to Infection in Patients on Combination Once-Weekly Hemodialysis with Peritoneal Dialysis. *Am J Nephrol.* 2021;52(4):336-341.
<https://doi.org/10.1159/000515150>.

The peritoneal equilibration test (PET) – Comment on the 8th GPDP-SIN 2022 Census data

Census

Vincenzo La Milia

Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco



Corresponding author:

Vincenzo La Milia
Ospedale Alessandro Manzoni,
Via Dell'Eremo 9/11, 23900 Lecco
E-mail: v.lamilia@asst-lecco.it

The data relating to 2022 confirm the trend which began in 2010 of a gradual, continuous increase in the use of 3.86% glucose solution for the performance of PET, and a parallel, mirrored reduction in the use of 2.27% glucose solution: in 2010, 70.5% of Dialysis Centers were using the 2.27% solution, and only 15.6% the 3.86% solution, whereas in 2022 only 20% of the Dialysis Centers used the 2.27% solution for the performance of PET, while 57.8% used the 3.86% solution.

Let's examine the reasons for this change.

As long ago as 2000 [1], the International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) was suggesting the use of 3.86%-PET instead of 2.27%-PET, as the former provided the same information on small solute transport and the classification of patients into groups of transporters on the basis of creatinine D/P, and more information on the ultrafiltration (UF) capacity of the peritoneal membrane. In addition, it highlighted so-called sodium sieving, an indicator of peritoneal free water transport (FWT) through aquaporin-1 (AQP-1) channels, an aspect which would subsequently take on considerable importance. So, a 3.86%-PET with assessment of the concentration of sodium in the dialysate 60 minutes after the start of PET provides greater information on the functionality of the peritoneal membrane.

Studies into sodium sieving then led to the quantification of FWT [2], the predictive value of sodium sieving in relation to encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) [3], and the identification of AQP-1 genotypes and their correlation with peritoneal dialysis outcomes [4]. The reference values of characteristics of peritoneal transport relating to creatinine D/P, UF capacity and sodium sieving have been defined thanks in part to a SIN Peritoneal Dialysis GdP study on a large population of PD incident patients [5], underlining the interindividual variability of these peritoneal transport characteristics already at the start of peritoneal dialysis treatment; part of this variability was recently explained with the identification of at least 4 genetic loci associated with peritoneal transport which are responsible for approximately 20% of the interindividual variability in peritoneal transport at the start of PD [6].

Unfortunately, although they highlight the undoubted advantages of 3.86%-PET compared to 2.27%-PET, recent ISPD guidelines [7] do not clearly recommend greater use of 3.86%-PET. The main reason for this is that the guidelines are global recommendations, and though the indication for the use of 3.86%-PET for the functional assessment of the peritoneal membrane remains strong in most countries in the world, there are some – in particular low-income – countries where the 3.86% glucose solution is not available.

The 2022 Census provides us with further interesting information:

1. More than 10% (11.6%) of Centers do not perform any kind of peritoneal membrane functionality assessment test; they are the Centers with a lower incidence and prevalence of patients on PD. Along with other data, this certainly reflects the difficulty for small Centres to provide high quality PD. It is therefore necessary to give these Centers tools to improve their clinical practice by providing specific training courses and/or the support of larger Centers in performing and interpreting 3.86%-PET through a HUB-Spoke organization.
2. Although the number is constantly coming down, 20% of Centers are continuing to use 2.27%-PET; these are also Centers with a low incidence and prevalence of patients on PD. It would help to understand the reasons for this (conviction? routine? difficulty in introducing change and innovation?). In this case too, the support of more expert Centers with a greater number of patients on PD could be useful.
3. The Centers using 3.86%-PET are those with a higher incidence and prevalence of patients on PD. This certainly reflects their greater expertise, which probably extends to all aspects of managing patients on PD. These Centers could be involved in both providing support to smaller Centers and in an ongoing updating and improvement process which – as regards the assessment of peritoneal membrane transport, for example – could lead to the use of ionic conductivity [8] as a screening test for functional assessment of the peritoneal membrane.
4. The Centers using 3.86%-PET are those with a lower percentage of drop-out from the method due to insufficient dialysis adequacy and/or a loss of peritoneal membrane UF capacity. While this certainly reflects their greater expertise, as mentioned above, it could also indicate that the use of 3.86%-PET helps these Centers implement corrective measures (for example, the use of APD in patients who are rapid transporters, the use of icodextrin in patients with a reduction/loss of sodium sieving, etc) which prevent or delay drop-out to haemodialysis.
5. Finally, over 10% (10.7%) of the Centers use other tests (Mini-PET, Double Mini-PET or unspecified tests); it would be interesting to understand whether these Centers use these highly specialized tests in addition to and integration of the 3.86%-PET or on their own (losing, in this case, some important information provided by the 3.86%-PET).

In conclusion, the 2022 Census data confirm that there is a gradual, constant increase in the use of the 3.86%-PET, which is a more complete functional assessment test than 2.27%-PET, especially when associated with assessment of sodium sieving at 60 minutes. The use of 3.86%-PET should be further encouraged, as the PET is costly and time-consuming (nurses and doctors), so with the same resources it would therefore be preferable to use the test which provides us with more information. In any case, smaller Centers need to be given support by the Peritoneal Dialysis GdP in the best use of PD, including the use of 3.86%-PET.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S43-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098928/>.
2. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L, Dell'Oro C, Andrulli S, Locatelli F. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):840-6. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00465.x>.
3. Morelle J, Sow A, Hautem N, Bouzin C, Crott R, Devuyst O, Goffin E. Interstitial Fibrosis Restricts Osmotic Water Transport in Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2521-33. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014090939>.
4. Morelle J, Marechal C, Yu Z, Debaix H, Corre T, et al. *AQP1* Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med.* 2021 Oct 21;385(17):1570-1580. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034279>.
5. La Milia V, Cabiddu G, Virga G, Vizzardi V, Giuliani A, Finato V, Feriani M, Filippini A, Neri L, Lisi L; Ultrafiltration Failure Assessment (UFFA) Study* of the Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Study Group. Peritoneal Equilibration Test Reference Values Using a 3.86% Glucose Solution During the First Year of Peritoneal Dialysis: Results of a Multicenter Study of a Large Patient Population. *Perit Dial Int.* 2017 Nov-Dec;37(6):633-638. <https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00004>.
6. Mehrotra R, Stanaway IB, Jarvik GP, Lambie M, Morelle J, Perl J, Himmelfarb J, Heimbürger O, Johnson DW, Imam TH, Robinson B, Stenvinkel P, Devuyst O, Davies SJ; Bio-PD Consortium. A genome-wide association study suggests correlations of common genetic variants with peritoneal solute transfer rates in patients with kidney failure receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2021 Nov;100(5):1101-1111. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.037>.
7. Morelle J, Stachowska-Pietka J, Öberg C, Gadola L, La Milia V, Yu Z, Lambie M, Mehrotra R, de Arteaga J, Davies S. ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention. *Perit Dial Int.* 2021 Jul;41(4):352-372. <https://doi.org/10.1177/0896860820982218>.
8. La Milia V, Pontoriero G, Virga G, Locatelli F. Ionic conductivity of peritoneal dialysate: a new, easy and fast method of assessing peritoneal membrane function in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Oct;30(10):1741-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv275>.

Insufficienza renale acuta, acidosi lattica e metformina: due casi clinici e review della letteratura

In Depth Review

Guido Faggian¹, Antonio Cesaro², Roberto Faggian², Carlo Del Piano², Arcangelo Vitagliano², Domenico Del Piano², Michela Salzano³, Andrea Diglio⁴, Angela Faggian⁴

1 Sezione Diagnostica per Immagini e Radioterapia Univ. Federico II Napoli

2 UOSD Nefrologia ed Emodialisi, P.O. Moscati, Aversa (CE), Italia

3 Specialista in Radiodiagnostica Asl Na1 Centro

4 UOC Diagnostica per immagini, A.O.R.N. San Pio, Benevento, Italia



Roberto Faggian

Corrispondenza a:

Roberto Faggian

UOSD Nefrologia ed Emodialisi, P.O. Moscati

Via Antonio Gramsci

81031 Aversa (CE)

Tel.0815001522

E-mail: ang-gui@libero.it

ABSTRACT

L'acidosi lattica è un potenziale evento avverso collegato alla terapia con metformina. Sebbene l'acidosi lattica associata a metformina (MALA) sia una condizione rara (circa 10 casi/100.000 pazienti/anno), di casi ne continuano ad essere riportati, con una mortalità del 40-50%. Descriviamo due casi clinici con gravissima acidosi metabolica, iperlattacidemia e insufficienza renale acuta, il primo anche con NSTEMI trattati con successo.

PAROLE CHIAVE: acidosi lattica, metformina, insufficienza renale acuta.

Introduzione

La metformina è un farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete mellito tipo 2. Sicura e facile da usare, essa rappresenta l'ipoglicemizzante orale più prescritto al mondo. Immessa in commercio nel 1961, la molecola è ancora oggi indicata dalle linee guida internazionali come il primo antidiabetico da impiegare per la terapia orale del diabete tipo 2 (non-insulino-dipendente) e dunque è considerata sicura, ma una possibile complicanza legata al suo utilizzo è l'acidosi lattica [1].

La metformina è controindicata nei pazienti affetti da severa disfunzione epatica o renale e una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) <30 ml/min/1,73m² rappresenta la soglia per la sua interruzione. Il rischio di acidosi lattica è più alto nei pazienti molto anziani e in quelli con disfunzione circolatoria, come l'insufficienza cardiaca congestizia. Sebbene l'acidosi lattica associata a metformina sia un'evenienza rara (prevalenza di 1-5 casi su 100.000 pazienti) la mortalità è pari al 40-50%.

A causa della sintomatologia variegata e aspecifica, l'acidosi lattica associata a metformina è spesso difficile da predire e diagnosticare.

È comunque noto che la MALA si verifica in presenza di un alterato rapporto tra aumentata produzione e alterato metabolismo/clearance di lattato [2].

Caso clinico n.1

Donna di 76 anni, con diabete mellito tipo 2, trattato con metformina. Non nota I.R.C. Giunge in pronto soccorso tramite il servizio di emergenza e accolta in codice rosso.

Si presenta soporosa, ipotesa, anurica. Inoltre, da 7 giorni presentava sintomi di vomito e inappetenza. In anamnesi: ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco cronico. La creatininemia un mese prima era di 1,14 mg/dl. Al monitor bradicardia spinta con f.c. 20 bpm circa P.A. non apprezzabile, t.c. 33°C, f.r. 13 atti/min., SO₂ non apprezzabile, arti freddi.

Agli esami: creatinina 11,04 mg/dl, potassio 6,3 mmol/l, glicemia 685 mg/dl, grave acidosi metabolica (pH 7,05, PCO₂ 27 mmHg, PO₂ 68 mmHg, HCO₃⁻ (c) 9,4 mmol/l, BE_{ecf} -19,5 mmol/l, lattati 15.8 mmol/l). La paziente è stata trattata con infusione di liquidi, bicarbonato di sodio e supporto aminico; intubata e ventilata. Inoltre è stato impiantato P.M. temporaneo per via femorale destra ed eseguito PTCA/DES su CDX distale per NSTEMI.

Per la persistenza di condizioni gravi, nonostante la terapia medica, il nefrologo chiamato in consulenza urgente ha dato indicazione al trattamento dialitico. Dopo le prime due sedute di bicarbonatodialisi si assisteva al miglioramento dell'emogasanalisi (EGA) e alla ripresa della diuresi; dopo 48 ore l'acidosi metabolica risultava risolta, è stata quindi sospesa la dialisi e la paziente è stata estubata il terzo giorno. Dimessa dopo 14 giorni con valori di creatininemia di 1,5 mg/dl.

Nel caso descritto, in particolare per la gravità dell'acidosi (pH di 7,05), la terapia medica e l'utilizzo della dialisi hanno dimostrato ottima efficacia nel ripristinare l'equilibrio metabolico, con ripristino dei parametri emodinamici ed EGA già dopo 24 ore, fino a completa correzione dopo 48 ore, consentendo l'interruzione della dialisi. La rapidità della diagnosi e dell'inizio del trattamento sostitutivo hanno avuto un importante impatto sulla prognosi della paziente.

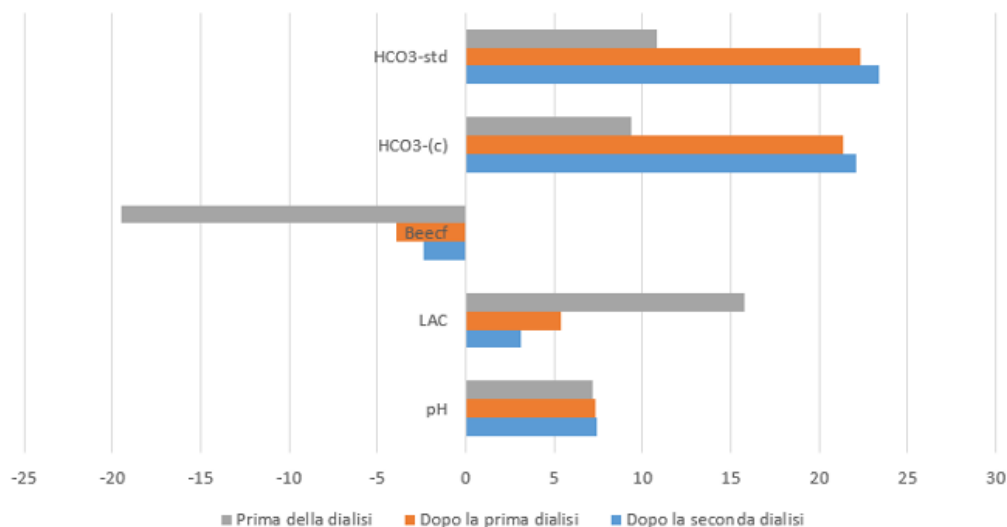


Grafico 1: Caso clinico n.1 – variazione dei principali parametri ematochimici pre- e post- trattamento dialitico.

Caso clinico n.2

Donna di 78 anni con anamnesi di cardiopatia ipertensiva, diabete mellito tipo 2 e pregresso intervento di colecistectomia per litiasi biliare. La terapia domiciliare comprendeva acido acetilsalicilico 100 mg die, ramipril 5 mg die e metformina cp 850 mg due volte/die. Si presenta in P.S. per sintomatologia algica addominale, vomito da circa 5 giorni, calo ponderale e oligo-anuria. I parametri all'ingresso erano i seguenti: P.A. 165/80 mmHg; F.C. 88 bpm; SO_2 97% (Aria/Ambiente). Gli esami di laboratorio evidenziavano: urea: 167 mg/dl; creatinina: 8,70 mg/dl; amilasi e lipasi nei limiti della norma; PCR: 9,89 mg/l; leucociti: $18,11 \times 10^3/\mu\text{l}$. L'EGA segnalava un quadro di gravissima acidosi metabolica: pH 6,64, PCO_2 14 mmHg, PO_2 120 mmHg, lattati 10,8 mmol/l, BECF -26,7, HCO_3 -(c) 3,6 mmol/l, HCO_3 st 6,3 mmol/l.

La paziente esibisce esami di 1 mese prima che evidenziavano una normofunzione renale con creatininemia di 1,13 mg/dl, urea 15 mg/dl.

È stata trattata con infusione di liquidi e bicarbonato di sodio, ma le infusioni di bicarbonato di sodio all'8,4% (3×100 ml) non avevano effetto sui livelli sierici di bicarbonato, mentre il lattato sierico

ha continuato a salire fino a un massimo di 23 mmol/l. Dunque, per l'insuccesso della terapia medica si è rapidamente intrapreso il trattamento sostitutivo della funzione renale in Acetate Free Biofiltration (AFB) con infusione di bicarbonati 2000 ml/h per 4 ore, flusso ematico di 250 ml/min, dopo aver posizionato un catetere temporaneo per emodialisi (HD) in giugulare interna destra sotto guida ecografica; dopo le prime 24 ore si assisteva al miglioramento dell'EGA e alla ripresa della diuresi; dopo 48 ore l'acidosi metabolica risultava risolta, è stato sospeso il trattamento AFB (acetate free biofiltration). Dimessa dopo 14 giorni con valori di creatininemia di 1,5 mg/dl e miglioramento netto delle condizioni generali. Nel caso descritto, particolare per la gravità dell'acidosi (pH di 6,64), la terapia medica e l'utilizzo dell'AFB hanno dimostrato ottima efficacia nel ripristinare l'equilibrio metabolico, con miglioramento notevole dei parametri emodinamici ed EGA già dopo 24 ore, fino a completa correzione dopo 48 ore, consentendo l'interruzione del trattamento sostitutivo. La rapidità della diagnosi e dell'inizio dell'AFB hanno avuto un importante impatto sulla prognosi della paziente.

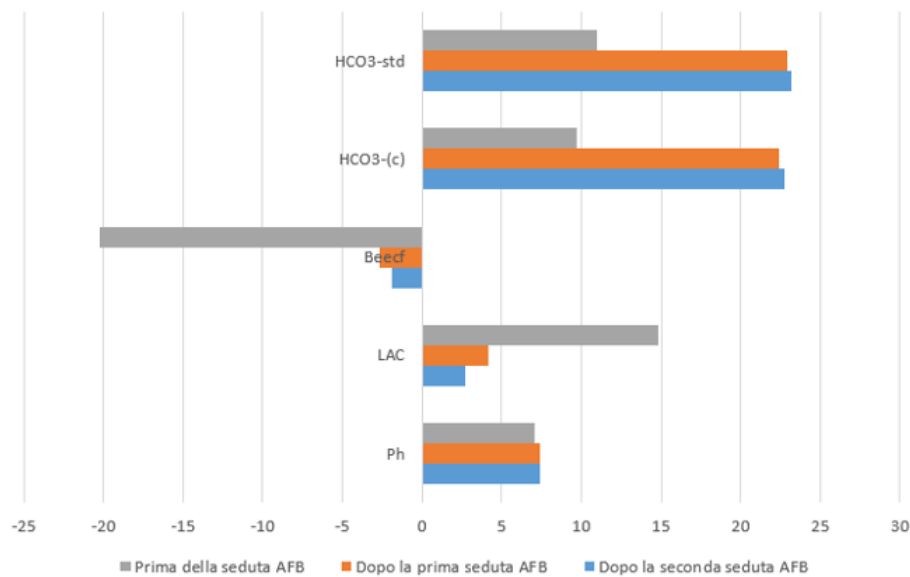


Grafico 2: Caso clinico n.2 – variazione dei principali parametri ematochimici pre- e post-seduta AFB.

Discussione

La metformina è una biguanide utilizzata sempre più frequentemente negli obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico.

Un effetto collaterale importante, a seguito del suo impiego, è l'insorgenza di acidosi lattica che porta a morte in circa il 50% dei casi. Questo grave disordine metabolico, considerato raro fino a poco tempo fa, sta diventando ora più frequente vista l'ampia diffusione del farmaco; poiché la metformina viene eliminata per il 90% con le urine, l'insorgenza di insufficienza renale è una delle cause più frequenti del suo accumulo. La metformina causa acidosi lattica attraverso due meccanismi: modificando il metabolismo intracellulare da aerobico ad anaerobico e sopprimendo la gluconeogenesi derivante dal lattato.

L'acido lattico è un normale metabolita, prodotto dalla glicolisi anaerobica per riduzione del piruvato. La sua produzione è dell'ordine di circa 1 mmol/kg/h, pari a oltre 1500 mmol al giorno, per una concentrazione di 0,6 e 1 mmol/l, rispettivamente a livello arterioso e venoso. Sebbene il lattato venga prodotto da tutti i tessuti, i maggiori siti responsabili della sua produzione sono il muscolo scheletrico, il cervello, i globuli rossi e la midollare renale. Il lattato può andare incontro a due destini: riconversione a piruvato oppure escrezione da parte dei reni. Sebbene sia liberamente filtrato dai glomeruli renali, il lattato è perlopiù riassorbito nel tubulo prossimale. Normalmente, meno del 2% viene escreto nelle urine. Il piruvato è il precursore immediato, e unico, del lattato. Esso è prodotto nel citoplasma primariamente dal metabolismo del glucosio nella glicolisi (Fig. 1).

In presenza di ossigeno, il piruvato entra nei mitocondri ed è sottoposto a decarbossilazione ossidativa, per dare l'acetil-coenzima A e, infine, CO₂ e acqua. La piruvato deidrogenasi (PDH) è l'enzima mitocondriale limitante nell'ossidazione del piruvato. Questo processo genera 36 moli di ATP e richiede NAD⁺. Il piruvato può anche prendere la strada del ciclo di Cori, nel fegato e nella corteccia renale, per essere riconvertito in glucosio. In condizioni di ipossia, il piruvato non può entrare nel mitocondrio e viene convertito a lattato, secondo un equilibrio dinamico fondato sul rapporto NADH/NAD⁺ e sulla concentrazione del piruvato stesso (Fig. 2). Solo 2 moli di ATP vengono generate da ogni mole di glucosio convertito in lattato.

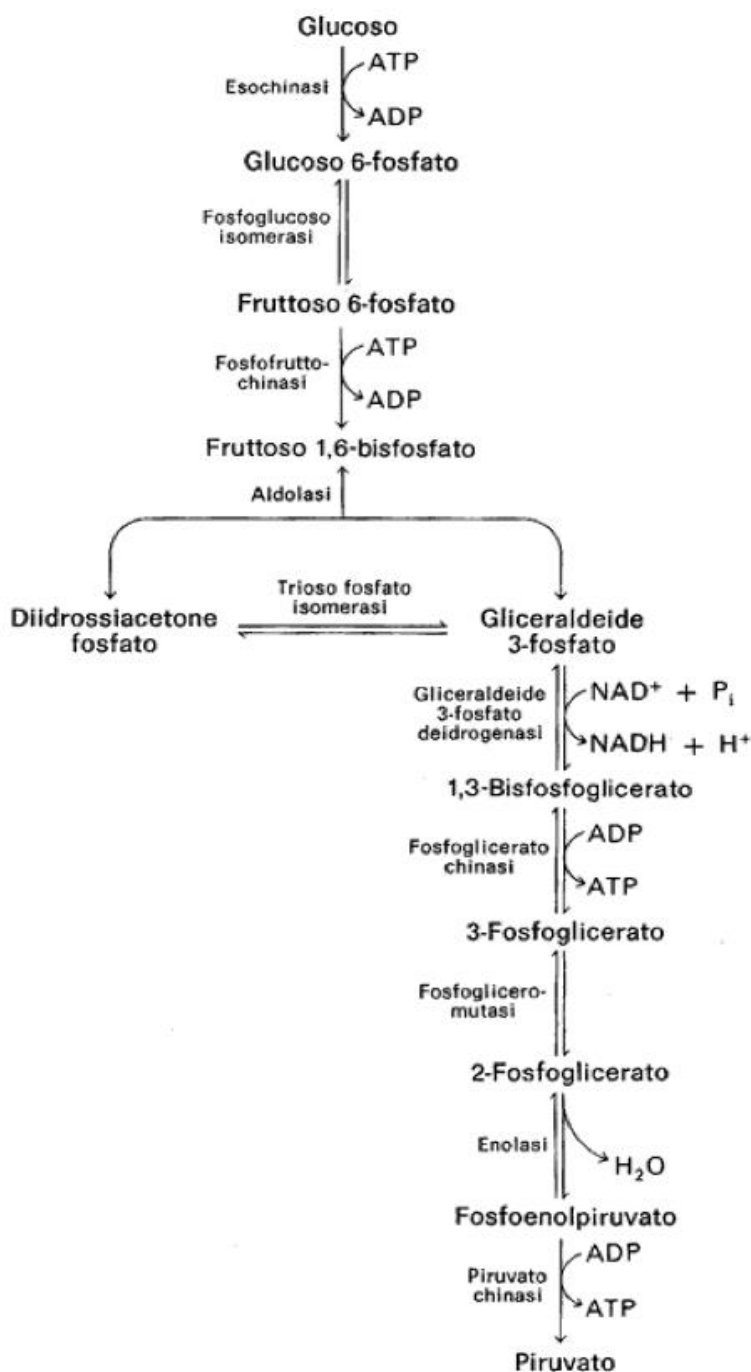


Figura 1: la glicolisi è la via metabolica che converte il glucosio in due molecole di piruvato, generando energia sotto forma di ATP.

Il fegato e i reni rispondono del 60% e 30%, rispettivamente, della clearance del lattato, sebbene la clearance dei lattati non correli con la funzione renale.

L'acidosi lattica si verifica quando la produzione del lattato eccede il suo utilizzo. Crisi di grande male o esercizio fisico intenso sono esempi di incremento transitorio della produzione di lattato, che si associa con acidosi; in queste circostanze, il lattato è prontamente metabolizzato e l'acidosi risolta. Nella maggior parte delle acidosi lattiche clinicamente significative, comunque, non solo si ha una iperproduzione di lattato, ma esiste anche un'alterazione nel suo utilizzo.

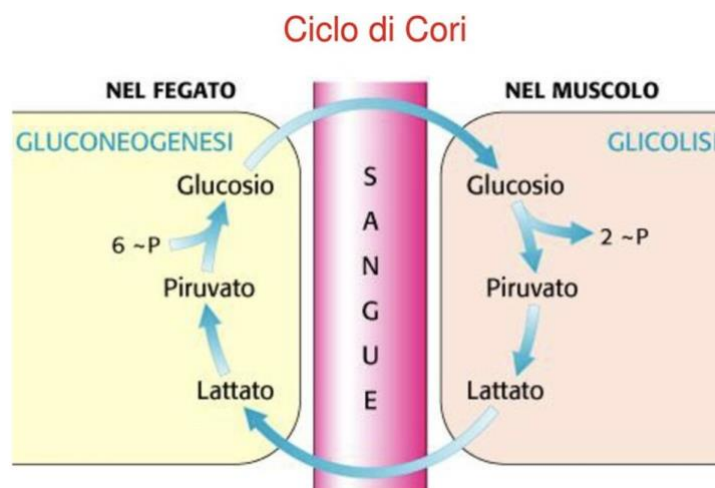


Figura 2: Ciclo di Cori – il lattato dal muscolo raggiunge per via ematica il fegato dove è riconvertito in glucosio, il quale a sua volta, rilasciato dagli epatociti, raggiunge il muscolo per la produzione di energia.

L'ipossia e l'ipoperfusione determinano un ridotto uptake del lattato a livello epatico, e il fegato diventa un sito di produzione del lattato stesso. Pertanto l'uso del farmaco deve essere guidato dall'estrema cautela sia nelle condizioni che rafforzano la glicolisi anaerobica (infezioni, scompenso cardiaco e/o respiratorio) sia in quelle che favoriscono l'accumulo nel siero di lattato e/o del farmaco (insufficienza epatica e renale) [3] e ciò anche in considerazione del fatto che la grave acidosi metabolica può precipitare la sindrome coronarica acuta in virtù di un calo dell'utilizzo di energia [4] nonché alterando la contrattilità miocardica e provocando venocostrizione con congestione vascolare centrale, vasodilatazione arteriosa e resistenza agli effetti vasocostrittori delle catecolamine, specialmente quando il pH è 7,10-7,20 [5]. Gli effetti negativi sull'apparato cardiovascolare influenzano l'outcome e "come validato da studi su modelli animali e su preparati di miocardiociti umani la riduzione della contrattilità cardiaca sembra addebitabile alla compromissione dei legami actina-miosina, all'interferenza nel rilascio di ioni calcio o alla ridotta responsività delle proteine contrattili allo stesso ione" [6, 7]. Il trattamento dell'acidosi lattica da metformina richiede talvolta una terapia di supporto alla stabilità emodinamica ma è fondamentale la correzione dello squilibrio acido-base, l'eliminazione del farmaco e la rimozione delle cause precipitanti.

Sebbene vengano spessissimo utilizzate soluzioni di bicarbonato, il loro uso è ancora controverso in letteratura. Infatti il bicarbonato viene metabolizzato a CO_2 e acqua comportando un consumo di protoni cui segue diminuzione del pH intracellulare, aumento del lattato sierico, spostamento a sinistra dell'ossiemoglobina, e inoltre non è noto esattamente se il bicarbonato migliori veramente endpoint clinicamente rilevanti [9, 10]. La terapia sostitutiva della funzione renale si inserisce a pieno titolo nella terapia dell'acidosi lattica da metformina poiché si tratta di una piccola molecola (165 Da) con un basso legame farmaco-proteico e pertanto dializzabile. Inoltre, la terapia sostitutiva della funzione renale comporta diminuzione dei lattati e correzione del pH ematico [11].

Sia l'emodialisi standard a bicarbonato che l'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) possono essere usate, ma la letteratura segnala nella seconda metodica una clearance della metformina inferiore a quella in HD, e pertanto la CVVHD deve essere riservata ai solo pazienti instabili che non tollerano l'HD convenzionale [13]. Per quanto riguarda l'AFB (metodica utilizzata nel secondo caso descritto) abbiamo osservato una più veloce correzione dei parametri già con una seduta e la riteniamo metodica da preferirsi poiché permette "l'infusione di grossi quantitativi di bicarbonati in brevissimo tempo, con progressiva correzione dell'acidosi metabolica e successiva stabilizzazione dell'emodinamica cardiaca e dei valori pressori" [12].

Conclusioni

L'acidosi lattica è una acidosi metabolica ad anion gap aumentato spesso associata all'uso della metformina ed a insufficienza renale acuta necessitante di trattamento sostitutivo della funzione renale. Essa è causa di elevata mortalità ed ulteriori studi sull'uomo sono necessari. Negli ultimi decenni, sono state rese disponibili per il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, compresi quelli con funzionalità renale compromessa, diverse nuove classi di farmaci anti-iperglicemici, e alcuni di questi agenti hanno dimostrato una protezione cardiorenale [8]. Si ritiene quindi utile lo shift dalla metformina ad altri presidi farmacologici antidiabetici a partire dai 70 anni di età al fine di proteggere gli anziani da questa potenziale gravissima complicazione sempre osservata in anziani.

BIBLIOGRAFIA

1. Paolo Greco, Giuseppe Regolisti, Riccardo Antoniotti, Caterina Maccari, Elisabetta Parenti, Silvia Corrado, Enrico Fiaccadori. Acidosi lattica associata a metformina e insufficienza renale acuta. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (6) – ISSN 1724-5590 – © 2016 Società Italiana di Nefrologia.
2. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med.* 2016 Nov;33(11):1536-1543. <https://doi.org/10.1111/dme.13098>.
3. Anna Mudoni, Francesco Caccetta, Maurizio Caroppo, Fernando Musio et al. Acidosi lattica, insufficienza renale acuta e insufficienza cardiaca in corso di terapia con metformina: cosa sappiamo? *G Ital Nefrol* 2015; 32 (5) – ISSN 1724-5590 – © 2015 Società Italiana di Nefrologia.
4. Mammadova, J. Soukup, P. Shkodivskiy, C. Gudowski, A. Ahmed and R. U. Pliquet. A patient with severe metformin-associated lactic acidosis complicated by acute coronary syndrome: a case report. *BMC Nephrology* (2022) 23:174. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02781-z>.
5. Lawrence S. Weisberg. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1476–1483, August, 2015. <https://doi.org/10.2215/CJN.10871014>.
6. Bruculeri, C. Urso, G. Caimi. Il ruolo del lattato oltre l'acidosi lattica. *Clin Ter* 2013; 164 (3):e223-238. <https://doi.org/10.7417/CT.2013.1572>.
7. Filippo Mariano, Luigi Biancone. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. *Journal of Nephrology* (2021) 34:1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00941-8>.
8. Giuseppe Pugliese, Giuseppe Penno, Andrea Natali, Federica Barutta et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Journal of Nephrology* (2020) 33:9–35 <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00650-x>.
9. Igor Matyukhin, Susann Patschan, Oliver Ritter, Daniel Patschan. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:523–531. <https://doi.org/10.1159/000507813>.
10. Cuhaci B, Lee J, Ahmed Z. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis. *Chest*, 2000 Sep;118(3):882-4. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.882>.
11. Keisuke Nyunoya, Naoki Hayase, Kent Doi, Toshifumi Asada, Yoshihiro Ueda, Yoichi Kitsuta, Naoto Morimura. Early Initiation of Hemodialysis for Progressive Lactic Acidosis in a Diabetic Patient. *Case Rep Acute Med* 2018;1:17–20. <https://doi.org/10.1159/000495198>.
12. Shoaib Ashraf, Prakash Upreti, Sunita Karki, Muhammad Khan, Rabih Nasr. Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report and Review. 2022, *Cureus*, 14(4): e24220. <https://doi.org/10.7759/cureus.24220>.
13. Antonio Pontoriero, Antonino Saporita, Carlo Alberto Ricciardi, Biagio R Ricciardi. Metformina e Diabete: ha ancora senso un suo utilizzo nei paz. con IRC II stadio o rappresenta un ulteriore fattore di rischio? *G Ital Nefrol* 2018 – ISSN 1724-5990 – © 2018 Società Italiana di Nefrologia – Publisher OSC.

Danno renale e obesità: un binomio silenzioso

In Depth Review

Paola Nazzaro¹, Alessandra Amatuzio¹, Silvana Baranello¹, Marcellino Corvinelli¹, Giuseppe Di Cienzo¹, Francesco Principe¹, Paolo Trucillo¹, Antonio Buondonno², Caterina Vitagliano¹, Filippo De Stefano³

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. "A. Cardarelli", Campobasso

2 U.O.C. Chirurgia Generale, P.O. "A. Cardarelli", Campobasso

3 U.O.S. Dialisi, P.O. Venezia, Isernia



Paola Nazzaro

Corrispondenza a:

Paola Nazzaro
U.O.C Nefrologia e Dialisi
Ospedale "Antonio Cardarelli"
Contrada Tappino
86100 - Campobasso
Tel/Fax 0874.409275
Email: p.nazzaro@live.it

ABSTRACT

L'obesità è ormai riconosciuta come una vera malattia cronica e un fattore di rischio indipendente di malattia renale. In particolare, è stata osservata una correlazione tra obesità e sviluppo di glomerulosclerosi focale segmentale. Le conseguenze cliniche dell'obesità sul rene possono includere albuminuria, sindrome nefrosica, nefrolitiasi, aumentato rischio di sviluppo e di progressione dell'insufficienza renale. La terapia convenzionale dell'obesità, che include dieta ipocalorica, esercizio fisico, modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica, tra cui GLP1-RA, fentermina, fentermina/topiramato, bupropione-naltrexone, orlistat, non è sempre in grado di ottenere i risultati sperati e soprattutto non garantisce una stabilizzazione del peso corporeo a distanza di tempo. La chirurgia bariatrica sta dando, invece, risultati ottimi in termini di efficacia e durata. Le tecniche di chirurgia bariatrica che vengono generalmente distinte in restrittive, malassorbitive e miste non sono però scevre da possibili complicanze metaboliche come anemia, deficit vitaminici e calcolosi. Tuttavia, sono in grado di garantire un buon mantenimento del calo ponderale ottenuto con scomparsa o riduzione dell'incidenza e della gravità delle comorbilità legate all'obesità.

PAROLE CHIAVE: obesità, insufficienza renale, chirurgia bariatrica, sleeve gastrectomy

Introduzione

L'obesità è ormai riconosciuta una vera malattia e un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia renale cronica [1]. Si stima che al mondo ci siano circa 600 milioni di persone affette da obesità [2]. Secondo il Rapporto Osservasalute del 2016 che fa riferimento ai risultati dell'Indagine Multiscopo dell'Istat "Aspetti della vita quotidiana" emerge che nel 2015, in Italia, più di un terzo della popolazione era in sovrappeso (35,3%) e una persona su dieci era obesa (9,8%). Complessivamente il 45,1% dei soggetti di età superiore ai 18 anni era in eccesso ponderale [3].

In epoca più recente, il 9° Rapporto sull'obesità in Italia [4], curato dall'Istituto Auxologico Italiano, ha evidenziato come, secondo una stima provvisoria per il 2020, su 10 uomini adulti 6 sono in sovrappeso, su 10 donne invece 4 sono in sovrappeso. In entrambi i sessi la prevalenza è maggiore nella fascia d'età compresa tra i 65 e i 74 anni. Anche per quanto riguarda l'obesità, come per il sovrappeso, la popolazione maggiormente colpita è quella maschile: l'11,7% tra gli uomini e il 10,3% tra le donne. Se invece si considera la grave obesità (caratterizzata da un BMI superiore a 35) dal rapporto si evince che ne risultano colpite in Italia oltre un milione di persone, pari al 2,3% degli adulti e in questi casi le donne sono maggiormente interessate [4].

Il gradiente geografico è chiaramente a sfavore delle regioni meridionali. Complessivamente, nel Nord-ovest e nel Centro Italia la prevalenza dell'obesità si attesta al 10% mentre nel Nord-est e nelle isole il valore raggiunge l'11,4%; al Sud sale al 12,4%. Le percentuali non sono migliori quando spostiamo l'attenzione dagli adulti ai bambini e agli adolescenti. In Italia tra i giovani la prevalenza di obesità è del 18% nei bambini e del 19% negli adolescenti. Anche in questo caso c'è una grossa differenza tra nord e sud. Al Sud il 34,1% della popolazione 3-17 anni è obesa, al Nord-ovest il 20,0%; il 22,4% al Nord-est, il 23,9% al Centro e il 28,4% nelle isole. Le percentuali maggiori riguardano la Campania (37,8%), il Molise (33,5%), la Basilicata (32,4%), Abruzzo e Puglia (31,2%) [4].

L'obesità è ormai riconosciuta come un fattore di rischio indipendente di malattia renale cronica e di progressione verso l'End-Stage Renal Disease (ESRD). In particolare, è stata osservata una correlazione tra obesità e sviluppo di glomerulosclerosi focale segmentale (GSFS). Le conseguenze cliniche dell'obesità sul rene possono includere albuminuria, sindrome nefrosica, nefrolitiasi, aumentato rischio di sviluppo e di progressione dell'insufficienza renale.

La terapia convenzionale dell'obesità, che include dieta ipocalorica, esercizio fisico, modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica, non è sempre in grado di ottenere i risultati sperati e soprattutto non garantisce una stabilizzazione del peso corporeo a distanza di tempo. La chirurgia bariatrica sta dando, invece, risultati ottimi in termini di efficacia e durata.

Misurazione dell'obesità: il concetto di "obesity paradox"

In medicina la definizione di obesità è sempre stata in evoluzione: molto spesso è stato necessario ricorrere a strumenti di misurazione indiretta per definire un paziente obeso o misurare il suo grado di obesità. Dal punto di vista metabolico e soprattutto in correlazione con il rischio cardiovascolare, è molto importante classificare l'obesità in funzione della distribuzione del grasso (Tabella 1).

Tipo Obesità	Localizzazione
Obesità viscerale	Omento – Mesenterici -Retroperitoneo
Obesità centrale – addominale (androide)	Omento – Mesenterici – Retroperitoneo e sottocutaneo addominale
Obesità periferica sottocutanea (ginoide)	Fianchi – Cosce
Obesità generalizzata	–

Tabella 1: Classificazione dell'obesità in funzione della distribuzione del grasso.

Esistono diversi strumenti che possono essere impiegati per la misurazione indiretta dell'obesità o meglio della massa grassa di un soggetto:

- il Body Mass Index (o BMI)
- la plicometria
- la bio-impedenziometria (o BIA)
- la circonferenza addominale
- il rapporto vita-fianchi

Body Mass Index

In base al Body Mass Index (BMI), indice rappresentato dal rapporto tra il peso del soggetto (kg) e il quadrato dell'altezza (m), l'OMS classifica l'obesità in tre gradi: obesità di I° grado (BMI tra 30 e 34,9 kg/m²), obesità di II° grado (BMI tra 35 e 39,9 kg/m²) e obesità di III° grado (BMI maggiore di 40 kg/m²). Il BMI è un dato biometrico ottenuto dalla deduzione del matematico e statistico belga Adolphe Quetelet. Egli condusse studi antropometrici sulla crescita umana ottenendo come conclusione dei suoi dati che il peso cresce con il quadrato dell'altezza, denominando il rapporto tra questi come indice di Quetelet [5], sostituito poi nel 1972 dal Body Mass Index introdotto dal fisiologo Ancel Keys.

Plicometria

La plicometria permette di stimare attraverso validate equazioni la densità corporea, la massa grassa e la massa magra grazie all'uso di un plicometro che consente di rilevare lo spessore delle pliche sottocutanee: le pliche interessate nella metodica sono quella tricipitale, sottoscapolare, sovrailiaca, pettorale, ascellare, addominale, quadricipitale [6].

Bioimpedenziometria

La bioimpedenziometria è una metodica utilizzata per studiare la composizione corporea, misurando l'impedenza del corpo al passaggio della corrente elettrica a bassa potenza e ad alta frequenza: essa viene impiegata anche per lo studio del paziente in emodialisi per valutare la TBW (Total body water) e la quota di ECW (extracellular-water) in eccesso.

Circonferenza addominale

La circonferenza della vita o circonferenza addominale invece è un parametro che correla indirettamente con l'obesità: i valori normali devono essere inferiori a 94 cm negli uomini e 80 cm nelle donne e viene misurata appena sopra l'ombelico (precisamente appena al di sopra della porzione superiore del bordo laterale della cresta iliaca). Una circonferenza superiore ad 88 cm nelle donne e 102 cm negli uomini viene definita obesità viscerale. La circonferenza addominale riflette l'accumulo del grasso totale e addominale e rispecchia prevalentemente la presenza del grasso sottocutaneo addominale e non proprio il grasso viscerale.

Rapporto vita-fianchi

Il rapporto tra la circonferenza della vita e la circonferenza dei fianchi (o delle anche) definito anche WHR (waist/hip ratio) è il metodo maggiormente utilizzato per la valutazione della distribuzione del grasso corporeo negli studi epidemiologici. Quando il rapporto è maggiore di 0,92 nell'uomo e 0,82 nella donna si parla di obesità centrale: tali valori corrispondono all'85° percentile della distribuzione di tale indice nella popolazione generale.

Negli studi sull'obesità il parametro più impiegato è quello del BMI. Tuttavia, in alcuni trial sull'obesità i risultati talvolta possono essere inattesi o addirittura non previsti: in tali casi si parla di

“paradigma del paradosso dell’obesità (Obesity Paradox)”, un fenomeno del tutto inaspettato osservato in alcune patologie. L’obesity paradox si osserva in tutti quei trial che si sono conclusi indentificando il BMI o l’obesità come fattori protettivi per la popolazione. È ovvio che tali risultati contrastino parecchio con i dati oggettivi e con i dati di rischio di mortalità dell’obesità nella popolazione generale in tutta la letteratura scientifica (concetto di “reverse epidemiology”): tale fenomeno tuttora non ha trovato una valutazione conclusiva che ne possa spiegare l’insorgenza. Questo paradosso, secondo il quale sovrappeso e obesità migliorano la prognosi di alcune patologie di cui favoriscono l’insorgenza, è stato ampiamente documentato in corso di malattie cardiovascolari, insufficienza renale cronica, neoplasie, diabete e in altre patologie. Mentre secondo alcuni il fenomeno, sebbene non ancora chiaramente spiegato, esprime una realtà biologica, secondo altri esso è il risultato statistico di bias di selezione, di diversi fattori interferenti e principalmente dell’impiego del BMI come misura del grado di adiposità (BMI paradox).

Le ipotesi biologiche in merito al fenomeno dell’Obesity Paradox, vengono delineate in questa Review di Donini et al. [7] e sono influenzate da:

- Struttura corporea e composizione corporea: l’aumento del peso corporeo e della massa grassa può alterare le conseguenze metaboliche delle malattie nei pazienti obesi e delle cure, a causa dell’aumento della massa muscolare e adiposa;
- Metabolismo lipidico: alti livelli di colesterolo e lipoproteine possono migliorare l’effetto scavenging delle endotossine a differenza di quelli con livelli molto più bassi di colesterolo (più inclini all’endotossinemia) e alle sue conseguenze infiammatorie;
- Rilascio di NT-proBNP dai cardiomiociti (per aumentata tensione di parete) dopo infarto del miocardio, è significativamente più basso nei pazienti obesi rispetto alla popolazione generale.
- Produzione di fattori protrombotici (Trombossano B. et al.) che sono correlati negativamente con BMI e leptina: il rilascio di questi mediatori è mediato dall’endotelio e paradossalmente questi valori risultano nella norma nei soggetti con obesità rispetto ai non obesi proprio per un miglioramento paradossale della funzione endoteliale;
- Aumentata sintesi di ghrelina (o grelina): ha un meccanismo compensatorio nell’ostacolare l’evoluzione dello scompenso cardiaco. La sintesi di ghrelina è aumentata nei pazienti obesi in quanto riduce il senso di sazietà e aumenta la fame e l’assunzione di cibo, favorendo l’insorgenza di obesità.
- Produzione di citochine: il rischio cardiovascolare è incrementato dall’aumentata produzione di citochine infiammatorie come il TNF-alfa che si lega a recettori solubili del TNF-alfa tipo I e II che sono prodotti proprio dal grasso corporeo. Nei pazienti con scompenso cardiaco si osserva un’abnorme produzione di queste molecole infiammatorie che risulta altresì inferiore ai pazienti con obesità: l’elevata concentrazione di queste citochine dovrebbe determinare effetti negativi sul miocardio, che non si hanno nei pazienti con obesità [8]. Inoltre diverse adipochine (es: adiponectina, leptina, omentina, etc.) prodotte dal tessuto adiposo hanno dimostrato effetti protettivi sul rischio cardiovascolare, nonostante questo sia un paradosso [9].
- Aspetti endoteliali e vascolari: una maggiore mobilitazione delle cellule progenitrici endoteliali può proteggere i pazienti con obesità dall’aterogenesi attraverso la promozione di processi di rigenerazione del miocardio danneggiato e la neoangiogenesi. Questi processi favoriscono la riduzione delle resistenze del post-carico (dilatazione flusso-mediata e riduzione spessore medio-intima dei vasi) e al potenziamento della funzione contrattile del

miocardio e dei processi metabolici dei cardiomiociti, alla riduzione dell'apoptosi e della fibrosi del miocardio. Pertanto si assiste ad un paradossale mantenimento della fisiologica struttura vascolare, cosa che in realtà non avviene [10].

Ad esempio, mentre nello studio di Clark et al. [11] l'elevato BMI sia un fattore riconosciuto per HF (Heart Failure), in parecchi altri trial l'analisi di coorte ha evidenziato come il BMI elevato risulterebbe un fattore protettivo contro lo scompenso cardiaco. Anche per ciò che concerne la coorte di pazienti con malattia renale o in emodialisi nello studio di Johansen et al. si è osservato come sia un effetto protettivo l'eccesso ponderale sulla sopravvivenza [12] mentre nello studio di Postorino et al. condotto su 537 pazienti in cui è stata utilizzata la misura della circonferenza della vita invece del BMI si è osservato che l'obesità rappresenta un fattore di rischio importante [13]. Il fenomeno dell'obesity paradox nei pazienti in emodialisi può essere spiegato sia per il fatto che l'obesità riduce in questi l'incidenza dello stato catabolico sia sulla maggiore incidenza di ipotensioni intradialitiche.

Meccanismi fisiopatologici di danno renale correlati all'obesità

Nel 1974 Weisinger descrisse per la prima volta l'associazione tra obesità e sindrome nefrosica, con remissione di quest'ultima in seguito a perdita di peso e recidiva dopo nuovo incremento ponderale [14]. Istologicamente si trattava di una glomerulosclerosi focale segmentale, dando origine al termine glomerulonefrite obesità-relata per indicare le forme di GSFS secondarie ad obesità. Oltre alla GSFS, istologicamente possono riscontrarsi ingrandimento glomerulare dovuto alla ialinosi e alla fibrosi, depositi di lipidi nelle cellule tubulari e mesangiali e adesione alla capsula di Bowman [15, 16]. L'accumulo di lipidi nel rene induce alterazioni strutturali e funzionali delle cellule mesangiali, dei podociti e delle cellule tubulari prossimali [17]. L'obesità aumenta, inoltre, la massa renale e il diametro glomerulare.

I meccanismi fisiopatologici alla base del danno renale secondario ad obesità sono diversi e complessi. Schematicamente distinguiamo alterazioni emodinamiche, attivazione del sistema renina-angiotensina, iperinsulinemia e resistenza all'insulina, infiammazione (effetti di adipochine).

Alterazioni emodinamiche

In caso di obesità aumentano il filtrato glomerulare, il flusso plasmatico renale, la frazione di filtrazione e il riassorbimento tubulare del sodio [18]. Diversi studi hanno evidenziato una chiara correlazione tra i diversi marker di obesità (BMI, circonferenza addominale e rapporto vita-fianchi) e il filtrato glomerulare [19, 20]. La vasodilatazione dell'arteriola afferente è la principale causa di aumentato flusso plasmatico renale.

L'iperfiltrazione glomerulare probabilmente provoca un danno podocitario con conseguente sviluppo della glomerulosclerosi spesso osservata in questi pazienti [21, 22]; inoltre, aumenta il riassorbimento tubulare del sodio come effetto dell'attivazione di trasportatori del sodio. La conseguente ridotta concentrazione di sodio nel tubulo distale attiva il feedback tubulo glomerulare e stimola la secrezione di renina da parte dell'apparato iuxtaglomerulare, con un meccanismo simile a quello dell'iperfiltrazione presente nella nefropatia diabetica [23, 24].

In seguito all'ipertensione intraglomerulare si verifica un aumentato stress meccanico sulla parete capillare sia circonferenziale che assiale che si trasmette ai podociti danneggiandoli [25]. Sono stati ritrovati nelle urine di adulti obesi con normoalbuminuria elevati livelli di mRNA associato ai podociti, tra cui nefrina, alfa-actina-4, alfa3beta1 integrina, TGF-beta suggerendo in questi soggetti un precoce danno podocitario [26].

Attivazione del sistema Renina-Angiotensina (RAA)

L'angiotensinogeno, normalmente prodotto dal fegato ma anche da altri tessuti tra cui il grasso viscerale, è aumentato nei soggetti obesi [27]. Il tessuto adiposo è anche in grado di convertire l'angiotensinogeno in angiotensina II (ATII) potenziando l'attivazione del sistema RAA [28]. Gli elevati livelli di ATII e l'aumentata espressione del suo recettore AT1 causano vasocostrizione arteriolare e aumento della filtrazione glomerulare contribuendo alla ritenzione di sodio e allo sviluppo di ipertensione [29].

Iperinsulinemia ed insulino-resistenza

Diverse evidenze suggeriscono che la resistenza insulinica, caratteristica dell'obesità, contribuisce al danno renale in quanto induce iperfiltrazione glomerulare, disfunzione endoteliale, aumentata permeabilità vascolare, angiogenesi [30]. L'insulina agisce direttamente sui podociti: studi in vitro hanno dimostrato che in seguito allo stimolo insulinico i podociti raddoppiano il trasporto di glucosio attraverso la trasposizione dei trasportatori GLUT1 e GLUT2 dai vacuoli intracellulari alla superficie di membrana podocitaria. I substrati 1 e 2 del recettore dell'insulina (IRS1/2) sono espressi sulle cellule epiteliali renali [31, 32]. Il legame a IRS 1/2 stimola la produzione di ossido nitrico [33]. Inoltre, l'insulina agisce sulle cellule tubulari prossimali promuovendo la formazione di TGF- β e collagene di tipo IV che contribuiscono alla fibrosi tubulointerstiziale.

Infiammazione

Alterati livelli di adipochine, citochine prodotte e rilasciate dal tessuto adiposo tra cui si annoverano leptina, adiponectina, resistina, visfatin, sono associati con lo sviluppo di GN correlate all'obesità. In particolare, la leptina aumenta l'espressione della metalloproteinasi-2 (MMP-2) nelle cellule renali mesangiali [34], stimola la produzione di TGF- β 1 da parte dell'endotelio e causa ipertrofia mesangiale. A livello mesangiale agirebbe anche per via paracrina stimolando la produzione di collagene di tipo IV e la proliferazione delle cellule endoteliali glomerulari innescando la glomerulosclerosi [35, 36]. In aggiunta, la leptina aumenta lo stress ossidativo e la secrezione di citochine pro-infiammatorie come l'MPC-1 [37].

L'adiponectina, invece, è presente a livelli ridotti nei soggetti obesi. Bassi livelli di adiponectina sono correlati ad insulino-resistenza e allo sviluppo di malattia renale [38]. Nei ratti adiponectina-knockout è stata riscontrata albuminuria che regredisce con la somministrazione di adiponectina esogena [39].

Aumentati livelli di leptina e bassi livelli di adiponectina sono responsabili, nei soggetti obesi, anche dell'attivazione del sistema nervoso simpatico [40], contribuendo ulteriormente alla ritenzione di sodio [41].

Obesità e calcolosi

Nel 2005 Taylor et al. [42] hanno studiato l'associazione tra obesità e aumento di peso con il rischio di nefrolitiasi e la formazione di calcoli renali e del tratto urinario, osservando tre grandi coorti per un tempo di quarantasei anni e dimostrando che è la stessa condizione di obesità e di aumento del peso a predisporre a un aumentato rischio di nefrolitiasi. Il rischio risulta più alto nelle donne rispetto agli uomini. Un altro importante studio condotto da Powell et al. [43] ha usato dati di 5942 pazienti da un laboratorio di calcolosi renale valutando le differenze nell'escrezione urinaria delle 24 ore di metaboliti nei soggetti obesi. Hanno osservato che l'escrezione di calcio, ossalato e acido urico era essenzialmente aumentata nelle 24 ore. Inoltre, all'esame chimico fisico delle urine il pH era sempre su valori acidi, favorendo la precipitazione urinaria dei metaboliti urinari. Questa condizione

ovviamente era più frequente nei soggetti obesi in cui non si osservavano elevati livelli di citrato urinario e alto flusso urinario, che contrastano la precipitazione urinaria. Inoltre si osservavano nei pazienti obesi elevati valori di solfato e sodio urinario, direttamente correlati all'elevato intake di sodio alimentare ma soprattutto di proteine di origine animale. Un ruolo significativo nei soggetti obesi è inoltre determinato dall'assunzione di cibi e bibite ricche di fruttosio: il fruttosio oltre a favorire l'aumento del peso corporeo, determina resistenza alla leptina, un ormone che da sempre influenza in maniera preponderante il rischio di obesità. Lo stesso fruttosio ad elevate concentrazioni nei pazienti obesi favorisce non solo l'aumentata escrezione urinaria di calcio, ma anche l'aumentata produzione di acido urico sierico favorendo quindi la cristallizzazione urinaria con calcolosi uratica e calcolosi ossalatica [44]. L'aumentato rischio di nefrolitiasi, associato all'ormai già noto rischio cardiovascolare, può accelerare o peggiorare il rischio di peggioramento della funzionalità renale.

Obesità e albuminuria

L'obesità quindi è un fattore riconosciuto che determina un danno renale: l'aumento della massa corporea induce iperfiltrazione glomerulare con modifiche della struttura glomerulare e tubulare, a causa dell'alterato riassorbimento di sodio; inoltre il rimodellamento del nefrone a causa del rilascio di citochine e adiponectine con rilascio di TGF beta ed attivazione di MMP con formazione di collagene, può sensibilmente peggiorare la prognosi dei pazienti obesi [45]. La concomitante diagnosi di diabete e ipertensione nei pazienti obesi aumenta largamente il rischio di albuminuria e proteinuria, ma i pazienti obesi presentano una prevalenza maggiore di proteinuria/albuminuria rispetto alla popolazione generale, anche in assenza di diabete mellito ed ipertensione, come valutato dal report di Chang [46]. In questo trial di reclutamento di pazienti obesi (n=218) da sottoporre a chirurgia bariatrica è stato osservato come la prevalenza dell'albuminuria e della proteinuria fosse sensibilmente maggiore rispetto alla popolazione generale nei pazienti con diabete mellito ed ipertensione (proteinuria 33,3% negli obesi e 22,6% negli ipertesi; albuminuria 41,5% nei diabetici, 17,7% negli ipertesi) mentre nei pazienti obesi in assenza di ipertensione e diabete mellito, sussisteva una prevalenza di proteinuria del 13,3% e di albuminuria dell'11% [47]. Nei pazienti obesi si è osservato che oltre alla perdita di peso e alla restrizione dell'introito di sale, la terapia anti-proteinurica con ACE-i /ARBs, riduce la pressione intraglomerulare, rallentando la progressione del danno renale [48]. La proteinuria nei pazienti obesi tendenzialmente si presenta in assenza di anomalie del sedimento urinario e soprattutto quasi sempre inferiore a 300 mg/die: in alcune eccezioni è possibile un riscontro di proteinuria in range nefrosico (talvolta associato anche a cilindri ialini-granulosi e lipidici) [19]. Nei soggetti obesi con sindrome nefrosica, talvolta potrebbe non presentarsi una condizione di ipoalbuminemia con edema tale da far pensare ad una sindrome nefrosica, pertanto l'esame delle urine risulta dirimente: una proteinuria in range nefrosico deve sempre far sospettare una sottostante nefropatia glomerulare [49].

Terapia non chirurgica dell'obesità

Nel 2013 una revisione sistematica di letteratura ad opera di Bolignano e Zoccali [50] ha incluso sei RCT che prevedevano modifiche dello stile di vita, un RCT sull'impiego di strategie farmacologiche e 24 studi osservazionali per esaminare gli effetti di queste strategie terapeutiche sui parametri renali nei pazienti obesi con alterata funzione renale. Negli RCT selezionati, le modifiche dello stile di vita prevedevano almeno una delle seguenti modifiche dietetiche combinate con l'esercizio fisico: dieta vegana ipocalorica, dieta ipocalorica (1000-1400 Kcal/die), dieta a basso contenuto di carne, dieta a restrizione di carboidrati; in questi gruppi si è dimostrato rispetto al gruppo controllo una riduzione

del 31% della proteinuria ed un declino del filtrato glomerulare nel follow-up più lento. Nel Trial Look ARG [51] che è stato condotto successivamente al Trial Look AHEAD per valutare l'effetto delle modifiche dello stile di vita nella popolazione con obesità e diabete, si osservava come nel braccio dello studio comprendente le modifiche intensive dello stile di vita (i cui obiettivi erano: perdita di peso maggiore del 7%, dieta di 1200-1800 Kcal/die; riduzione della quota di grassi del 30%/die e aumento del 15%/die di proteine; oltre 175 minuti a settimana di esercizio fisico moderato) l'incidenza cumulativa a dieci anni per il rischio di peggioramento della funzionalità renale risultava sensibilmente minore del 31%. A sostegno di questo studio, l'analisi di Ibrahim e Weber [52] approfondiva proprio come nei pazienti obesi, la perdita di peso associata a strategie farmacologiche (tra cui ARBs e ACEi) favoriva non solo la stabilizzazione della perdita del filtrato glomerulare ma riduceva l'albuminuria (intesa come parametro $ACR < 300$ mg/g/die).

Per quanto concerne la prima strategia farmacologica, ossia l'approccio dietetico, l'analisi di Tirosh et al. [53] ci è sembrata suggestiva: un RCT randomizzato di 322 pazienti obesi (99 con CKD stadio III, 23 con $ACR > 30$ mg/g) seguiti per un periodo di due anni inclusi in uno dei tre regimi dietetici associati (dieta low-fat, dieta mediterranea, dieta low-carb) in cui si è osservato che la dieta mediterranea e quella low-carb favorivano una perdita di peso maggiore (oltre i 4 kg in media) rispetto a quella low-fat (<3 kg in media). In un'analisi post hoc è stato appunto osservato che in tutti e tre i regimi dietetici associati si osservava un'incremento dell'eGFR rispetto al basale del 7,1% e una riduzione dell'ACR di circa 25 mg/g rispetto al basale. Ovviamente nell'analisi post-hoc non sono stati inclusi i pazienti in trattamento emodialitico cronico [54].

In aggiunta al cambiamento dello stile di vita alimentare e all'aumento dell'esercizio fisico settimanale, l'impiego di alcuni farmaci potrebbe sensibilmente favorire la perdita di peso: tra questi ricordiamo i GLP1-RA, fentermina, fentermina/topiramato, bupropione-naltrexone, orlistat. Nella Tabella 2 è possibile osservarne le caratteristiche e la prescrivibilità in base al filtrato glomerulare.

Tra questi l'impiego del GLP-1 RA ha dimostrato effetti cardioprotettivi e nefroprotettivi come descritto in parecchi trial: nel RCT LEADER del 2018 l'impiego della liraglutide nei pazienti con DM II ha dimostrato una riduzione del rischio per eventi compositi renali e cardiovascolari (riduzione albuminuria e raddoppiamento della creatinemia) rispetto al placebo [56]. Anche il trial di Le Roux pubblicato nel 2017 su Lancet [57] ha preso in considerazione l'impiego del liraglutide per favorire la riduzione del peso corporeo nei pazienti in pre-diabete con $BMI > 30$ kg/m² oppure < 27 kg/m² ma con comorbidità: il trial ha avuto una durata di 3 anni (160 settimane) con un numero di 2254 partecipanti, ma solo 1128 hanno terminato lo studio e hanno preso in considerazione la somministrazione giornaliera di 3 mg rispetto al placebo dimostrando che si otteneva una perdita di peso di circa il 6% rispetto al placebo (1,9%), riducendo sensibilmente il rischio cardiovascolare e migliorando la tolleranza glucidica periferica, rallentando l'incidenza di diabete e in maniera correlata il rischio di obesità.

Per quanto concerne l'impiego del bupropione-naltrexone, un trial che indagava sugli effetti cardiovascolari a lungo termine nei pazienti obesi che assumevano quest'associazione di farmaci e che ha selezionato in maniera randomizzata una coorte di pazienti in sovrappeso o obesi per valutare la probabilità di comparsa di MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) a lungo termine, è stato interrotto prima del termine e prima di ottenere dati significativi [58]. Viene riportato sui dati forniti dalla FDA che la terapia a base di bupropione-naltrexone in un RCT non citato, riportava un incremento della creatinina sierica rispetto al follow-up e un rischio dello 0,6% di raddoppiamento della creatinina rispetto al gruppo placebo (0,1%) dopo un anno. L'incremento della creatinina sierica sembrerebbe dovuto al rilascio di metaboliti che interferiscono con la proteina OCT 2 (organic cationic transporter type 2): pertanto nessuno studio ne supporta l'impiego in CKD [59].

Farmaco	Meccanismo di azione	Effetti collaterali	Effetti Renali	Dosaggio
LIRAGLUTIDE 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4mg; 3 mg.	Agonista recettoriale GLP-1: stimola secrezione insulina e inibisce glucagone. Regola appetito ed intake calorico.	Ipoglicemia, aumento lipasi, nausea, vomito, diarrea.	Escrezione 60% renale (metaboliti).	Nessun aggiustamento di dosaggio. Dati limitati per l'uso in dialisi.
NALTREXONE/ BUPROPRIONE 8mg/90mg fino a 32mg/360mg die	Anoressizzante (esatto meccanismo non conosciuto). Bupropione: inibitore reuptake dopamina e norepinefrina; Naltrexone: antagonista oppioide.	Vertigini, nausea, mal di testa, secchezza delle fauci. Iperensione e palpitazione.	Incremento creatinina (inibizione OCT2). Escrezione urinaria: 87% bupropione, 79% naltrexone.	8mg/90mg fino a 32mg/360mg. In caso di peggioramento della funzione ridurre dosaggio.
ORLISTAT 60 mg; 120 mg	Inibitore delle lipasi pancreatiche (azione nello stomaco e nel tenue).	Perdita di feci dal retto, incontinenza fecale, flatulenza. Ridotto assorbimento delle vitamine liposolubili.	Calcolosi ossalatica. Escrezione fecale (<2% nelle urine). Somministrare Ciclosporina 3 ore dopo Orlistat.	Nessun aggiustamento di dose. 60 mg/die dose iniziale, fino a 120 mg/die
FENTERMINA 15 mg; 30 mg; 37,5 mg	Anoressizzante simpaticomimetic (esatto meccanismo non conosciuto).	Palpitazioni, vertigini, turbe della libido, insonnia, secchezza delle fauci, nausea, vomito.	Iperensione, aumenta la pressione glomerulare. Escrezione urinaria: controllare pH urinario.	Nessun aggiustamento di dose con eGFR > 30 ml/min (15-30 mg/die); eGFR 15-29 ml/min: 15 mg/die. Non consentito in dialisi.
FENTERMINA/ TOPIRAMATO 3,75/23 mg 7,5/46 mg 11,25/69 mg 15/92 mg	Anoressizzante, modulatore GABA-r con effetto sipaticomimetic.	Parestesie, disgeusia, secchezza delle fauci, insonnia, costipazione. Tachicardia e palpitazioni.	Acidosi metabolica. Nefrolitiasi. Incremento creatininemia, ipokalemia. Teratogenicità.	Nessun aggiustamento di dose fino ad eGFR < 50 ml/min: dosaggio max 7,5/46mg/die. Non raccomandato in dialisi.

Tabella 2: Farmaci prescrivibili per il trattamento dell'obesità ed effetti renali correlati [55].

L'impiego dell'orlistat come farmaco anti-obesità è inusuale: inibitore delle lipasi gastriche e pancreatiche, che determina un malassorbimento nel tratto intestinale, causando una perdita di peso e riducendo il senso della fame. Non richiede aggiustamento di dose per malattia renale cronica, ma sono stati riportati alcuni casi di calcolosi ossalatica secondaria [60]. Altri dettagli in Tabella 2.

Tecniche di chirurgia bariatrica

Nel 2004 Christou [61] ha pubblicato i risultati al lungo termine della chirurgia bariatrica, mettendo a confronto pazienti operati e non. I pazienti operati presentavano una minore incidenza di cancro (2,0 vs 8,49%), una minore incidenza di accidenti cardiovascolari (4,73 vs 26,69%) ed una minore incidenza di disturbi endocrinologici (9,47 vs 27,25%), muscoloscheletrici (4,83 vs 11,90%), psichiatrici (4,35 vs 8,20%) e respiratori (2,71 vs 11,36%). La mortalità registrata nel corso

dell'osservazione è stata dello 0,68% nel gruppo dei pazienti operati e del 6,17% nel gruppo dei pazienti non operati.

Numerosi altri lavori successivi [62, 63] hanno riportato analoghi risultati.

Le tecniche di chirurgia bariatrica vengono generalmente distinte in: restrittive, malassorbitive e miste.

Le procedure restrittive, che si basano sulla riduzione del volume gastrico, sono il bendaggio gastrico (o pallone gastrico), la gastroplastica verticale, la sleeve gastrectomy e la Bariclip.

L'idea di usare un pallone endogastrico (BIB: Bioenterics Intragastric Ballon) per il trattamento dell'obesità nacque dall'osservazione dei pazienti psichiatrici portatori di bezoari gastrici [64]. Si tratta di un dispositivo espansibile in silicone di forma sferica posizionato per via endoscopica. Una volta introdotto nel lume gastrico, il BIB viene riempito con soluzione fisiologica sterile (circa 500-600 ml) oppure con aria; in tal modo si riempie parzialmente lo stomaco inducendo un prematuro senso di sazietà. Il meccanismo d'azione è multifattoriale, includendo sia fattori fisiologici che neuroormonali. Si tratta di un dispositivo temporaneo che può essere tenuto per sei mesi e che preserva l'anatomia dello stomaco. È indicato nei pazienti che presentano controindicazioni all'intervento o che rifiutano la chirurgia [65].

La sleeve gastrectomy è l'intervento maggiormente eseguito in Italia. Consiste in una gastrectomia verticale subtotale con conservazione del piloro e tubulizzazione dello stomaco residuo [66]. Quindi, a differenza della tecnica precedente, questo è un intervento irreversibile che altera la normale anatomia dello stomaco. Si ottiene generalmente una perdita di circa il 60% del peso corporeo [67]. Presenta un minore tasso di mortalità rispetto al bypass gastrico e in generale un minor numero di complicanze post-operatorie [68]. La plicatura gastrica è un'evoluzione meno invasiva della sleeve gastrectomy in cui la riduzione di volume dello stomaco si ottiene ripiegandolo su se stesso e suturandone una parte.

La Bariclip, o gastroplastica con clip, consiste in una gastroplastica verticale ottenuta mediante una clip realizzata in titanio e rivestita in silicone che viene posizionata parallelamente alla piccola curvatura dello stomaco in modo da dividerlo in due parti: la parte più grande è esclusa [69].

Le procedure malassorbitive sono più invasive di quelle restrittive ma presentano maggiori probabilità di calo ponderale. Appartengono a questa categoria la diversione biliopancreatica secondo Scopinaro e Duodenal Switch, la diversione biliopancreatica con conservazione dello stomaco e il mini bypass gastrico.

La diversione biliopancreatica si ottiene eseguendo prima una gastrectomia subtotale e una resezione dell'ileo a 250 cm dalla valvola ileo-cecale; successivamente si connette il tratto distale al moncone gastrico mentre il tratto prossimale viene riconnesso a 50 cm dalla valvola ileocecale [70].

Il mini bypass gastrico consiste, invece, nella creazione di una tasca gastrica verticale di circa 60 ml che viene poi anastomizzata con un'ansa digiunale, bypassando in tal modo circa 180-250 cm di duodeno. In confronto al bypass gastrico Roux-en-Y, il mini bypass è una procedura tecnicamente più semplice e reversibile [71].

Tecnica mista è appunto il bypass gastrico, in cui si crea una piccola tasca nella parte superiore dello stomaco che viene collegata direttamente all'intestino tenue mediante un'ansa digiunale a forma di Y.

Nella Tabella 3 sono riassunte le caratteristiche delle principali tecniche chirurgiche.

Nel 2017 un trial pubblicato sul New England Journal of Medicine ha confrontato pazienti diabetici

con BMI compreso tra 27 e 43 kg/m² randomizzati a ricevere per il trattamento dell'obesità terapia medica intensiva, terapia medica intensiva combinata a bypass gastrico Roux-en-Y o sleeve gastrectomy: sono stati arruolati 150 pazienti per un follow-up di 5 anni in cui si è osservato che i pazienti arruolati nel braccio che comprendeva l'approccio terapeutico con terapia medica e chirurgia bariatrica presentavano un cambiamento nella percentuale di riduzione del BMI e un miglioramento dell'emoglobina glicata maggiore rispetto al braccio con solo terapia medica; inoltre i dati inerenti l'impiego della Roux-en-Y o della sleeve gastrectomy sul BMI erano sovrapponibili [72].

	BENDAGGIO GASTRICO REGOLABILE	SLEEVE GASTRECTOMY	BYPASS GASTRICO	DIVERSIONE BILIOPANCREATICA
Calo ponderale	45%	55%	60%	65%
Rischio di recupero peso	+++	++	++	+
Mortalità operatoria	0,1%	0,15%	0,54%	0,8%
Complicanze perioperatorie	1,9%	8,3%	14,2%	12,4%
Complicanze tardive	10,3%	3,7%	2,9%	6%
Complicanza metabolico-nutritive	–	+	++	+++
% di reinterventi	7,6%	5,3%	3,3%	5,8%
% di miglioramento DM	50%	70%	84%	99%

Tabella 3: Caratteristiche delle principali tecniche chirurgiche (tratta da LG di Chirurgia Bariatrica della SICOB).

Effetti benefici della chirurgia bariatrica sulla funzione renale e sulla proteinuria

Diversi autori hanno riferito di effetti benefici della riduzione di peso ottenuta con la chirurgia bariatrica sulla funzione renale e sull'albuminuria.

Nel 2014 Chang et al. hanno riportato i risultati di uno studio condotto su 3134 soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica e seguiti per una media di 2,4 anni. Ad un anno dall'intervento si osservava un aumento del GFR; in media ogni perdita di 5 kg era associata ad un aumento di 0,5 ml/min/1,73 m² di filtrato glomerulare. In un sottogruppo di 108 pazienti si otteneva anche una significativa riduzione della proteinuria [73]. Buoni risultati sono stati riportati anche dal S.O.S. Study (Swedish Obesity Subject Study), uno studio svedese condotto da Carlsson per valutare gli effetti a lungo tempo della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia non chirurgica sull'incidenza dell'albuminuria e che ha evidenziato una effettiva riduzione nel gruppo operato del 50% rispetto al gruppo controllo (non operato) [74].

Nel 2017 Neff et al hanno condotto uno studio prospettico su 190 pazienti sottoposti a bypass gastrico e 271 pazienti sottoposti a bendaggio gastrico regolabile laparoscopico, valutando la funzione renale, la pressione arteriosa e la glicemia in condizioni basali, a 1 anno e a 5 anni dall'intervento. Il GFR risultava aumentato a 5 anni dall'intervento sia nei pazienti sottoposti a bypass gastrico (GFR da 94 ± 2 a 102 ± 22 ml/min/1,73 m²) sia in quelli sottoposti a bendaggio (GFR da 88 ± 1 a 93 ± 22 ml/min/1,73 m²). Nei pazienti già affetti da insufficienza renale si riscontrava comunque un miglioramento del filtrato glomerulare a 5 anni (da 52 ± 2 a 68 ± 7 ml/min/1,73 m²). Migliori livelli pressori venivano raggiunti con il bypass (23 vs 11 % a 5 anni) [75].

Sheetz et al. nel 2020 hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo condotto su 1597 pazienti sottoposti tra il 2006 e il 2015 a chirurgia bariatrica e confrontati con 4750 pazienti obesi trattati con terapia medica e non chirurgica. Nei soggetti operati si osservava una riduzione dei tassi di mortalità complessiva rispetto alle controparti non operate. Il follow-up dei pazienti è stato seguito per oltre sette anni dove è stato posto come outcome primario la mortalità per qualsiasi causa a cinque anni dall'intervento chirurgico, mentre come outcome secondario la mortalità per cause specifiche stratificate per: cardiovascolari, infezioni, sopravvivenza lontano dalla dialisi, altre cause. La curva di Kaplan-Meier, per la stima dell'incidenza cumulativa degli outcome primario e secondario, ha dimostrato che durante il follow-up il rischio di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari risultava sensibilmente maggiore rispetto ai pazienti non trattati con chirurgia bariatrica. Nei pazienti portatori di trapianto renale, l'impiego della chirurgia bariatrica si associa a una maggiore sopravvivenza del graft a 5 anni [76].

Anche Canney ha dimostrato su 105 pazienti diabetici sottoposti a bypass gastrico una significativa riduzione della proteinuria, con completa remissione (ACR < 30 mg/g) in ben 82 pazienti [77].

Tutti questi studi sono dunque concordi, insieme a molti altri, nel riconoscere gli effetti benefici della chirurgia bariatrica sia sulla funzionalità renale che sulla proteinuria, indipendentemente dalla possibile lesione istologica sottesa. L'effetto sulla proteinuria potrebbe essere dovuto al miglioramento di vari fattori di rischio (tra cui diabete, ipertensione, sindrome metabolica), alla diversa alimentazione (drastica riduzione dell'assunzione di cibo dopo la chirurgia bariatrica), ad effetti diretti sui podociti. Futuri studi potranno sicuramente approfondire gli effetti renoprotettivi della chirurgia bariatrica in pazienti con insufficienza renale e proteinuria per meglio definire il rapporto rischi/benefici per ogni paziente.

Complicanze metaboliche e renali della chirurgia bariatrica

I benefici che si ottengono dalla chirurgia bariatrica sono notevoli, ma ovviamente essa non esclude alcune possibili complicanze metaboliche. In un RCT di Cohen [78] et al. si è indagato sugli effetti della chirurgia bariatrica e delle complicanze post-operatorie a trenta giorni, selezionando una coorte affetta da CKD e ESRD e si è evidenziato che i pazienti in ESRD hanno un alto rischio post-operatorio (sia di re-operazione che di ri-ospedalizzazione) a trenta giorni rispetto alla popolazione in CKD. Non è da trascurare i deficit nutrizionali determinati dalla sindrome da malassorbimento secondaria alla chirurgia: deficit di vitamine del gruppo B (tiamina, acido folico, cobalamina), vitamina D, vitamina A, calcio, rame, zinco e ferro favorendo soprattutto l'insorgenza di anemia sia ipo- che ipercromica, fratture ossee, ipoprotidemia. La nefrolitiasi associata a chirurgia bariatrica è stata approfondita nel trial di Lieske [79] et al. dove sono stati selezionati 759 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (RYGB, very-very long RYGB, altre procedure chirurgiche restrittive come bendaggio gastrico o sleeve gastrectomy) confrontati con gruppo controllo di 759 pazienti con caratteristiche di base simili (ipertensione, obesità, diabete, osteoartrite, apnea del sonno) e con incidenza di CKD e di nefrolitiasi simile nei due gruppi, all'inizio dello studio (10,4 % vs 8,7%). Al follow-up (in media a sei anni) si è osservato un'incidenza di nuovi casi di nefrolitiasi nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica rispetto al controllo (11,1% rispetto al 4,3%): precisamente l'incidenza risulta significativa nei primi due anni dopo l'intervento chirurgico. L'analisi dei calcoli espulsi ha dimostrato che erano prevalenti i calcoli di ossalato di calcio, in minima parte quelli di idrossiapatite, rari quelli di struvite e acido urico. Inoltre il rischio di nefrolitiasi era correlato anche alla tipologia di chirurgia bariatrica a cui i pazienti si erano sottoposti: il rischio risultava più alto nelle procedure malassorbitive e RYGB rispetto alle procedure restrittive (sleeve gastrectomy). L'iperossaluria enterica associata a procedure chirurgiche malassorbitive si presenta a causa del

malassorbimento degli acidi grassi. Questa condizione è frequente nei disordini gastrointestinali che colpiscono la mucosa del tratto ileale (resezione o bypass o sindrome dell'intestino corto) oppure in associazione ad insufficienza pancreatica. Il meccanismo con cui la RYGB e VLLRYGB (very-long-limb RYGB) lo scatenano non è ancora ben chiarito ma il malassorbimento degli acidi grassi e la steatorrea, conseguente alle suddette procedure di chirurgia bariatrica possono determinare la comparsa di calcoli renali da ossalato di calcio, causando o peggiorando una condizione di malattia renale cronica [80]. Non tutti i pazienti con malassorbimento degli acidi grassi, come osservato nei precedenti trial, sviluppano calcolosi renale. Uno studio osservazionale retrospettivo [81] su 51 pazienti ha osservato come la formazione di calcoli di ossalato di calcio risulta significativamente maggiore quando sussistono le seguenti condizioni rispetto al gruppo controllo: aumentata escrezione urinaria di ossalato (0,66 vs 0,38 mmol/die) con riduzione delle concentrazioni di citrato urinario (309 vs 607 mg/die) e sovrasaturazione dell'ossalato di calcio urinario per ridotto volume urinario. La meta-analisi condotta da Thongprayoon C. ha preso in considerazione quattro studi (un RCT, tre studi di coorte) [82] per un totale di 11 348 pazienti, incentrandosi sul rischio di calcolosi renale dopo RYGB, dopo procedure restrittive (bendaggio gastrico e sleeve gastrectomy) e dopo procedure malassorbitive includendo VLLRYGB e diversione bilio-pancreatica con switch duodenale. I risultati hanno dimostrato che le procedure malassorbitive favoriscono più facilmente l'incidenza di calcolosi per l'iperossaluria determinata (soprattutto con VLLRYGB e meno frequente con RYGB); mentre le procedure restrittive, che favoriscono comunque una significativa perdita di peso, spesso non si associano a comparsa di iperossaluria (ma talvolta il ridotto introito idrico può favorire una ridotta diuresi, favorendo la cristallizzazione elettrolitica).

Conclusioni

La principale manifestazione clinica del danno renale nei pazienti obesi è rappresentata dalla proteinuria, nel 30% dei casi in range nefrosico [83].

La terapia dell'ORG si basa fondamentalmente sulla perdita di peso e sull'utilizzo di farmaci come GLP1-RA, fentermina, fentermina/topiramato, bupropione-naltrexone, orlistat. Quando però non si ottengono risultati con la terapia medica, ci si può avvalere della chirurgia bariatrica. Questa, senza dubbi non è priva di complicanze anche a lungo termine come l'anemia, i deficit vitaminici, la calcolosi. È però in grado di garantire un buon mantenimento del calo ponderale ottenuto con scomparsa o riduzione dell'incidenza e della gravità delle comorbidità legate all'obesità. La prevenzione del danno renale nel paziente obeso risulta importante ai fini della sua sopravvivenza: l'aumento del BMI si associa oltre al peggioramento della funzione renale e alla comparsa di nefropatie secondarie, ad un aumentato rischio cardiovascolare con aumento del tasso di mortalità rispetto alla popolazione generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Lakkis JI, Weir MR. "Obesity and kidney disease", *Prog Cardiovasc Dis* (2018) 61:157-67. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.005>.
2. Wells JCK "The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model", *Diabetologia* (2019) 62:1740-50. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4944-8>.
3. Istituto Superiore di Sanità – Sezione di Igiene "Rapporto Osservasalute 2016". <https://osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2016>.
4. Istituto Auxologico Italiano. "9° Rapporto sull'obesità in Italia", Il Pensiero Scientifico Editore.
5. Khosla T, Lowe CR. *Indices of obesity derived from body weight and height*. *Br J Prev Soc Med* 1967;21:122-128. <https://doi.org/10.1136/jech.21.3.122>.
6. Brett S. Nickerson, Michael V. Fedewa e Zackary Cicone, The relative accuracy of skinfolds compared to four-compartment estimates of body composition, in *Clinical Nutrition*, vol. 39, n. 4, 2020-04, pp. 1112–1116, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.018>.
7. Lorenzo Maria Donini, Alessandro Pinto Anna Maria Giusti, Andrea Lenzi, Eleonora Poggiogallo, Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Front Nutr*. 2020 May 7;7:53. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00053>.
8. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care*. (2013) 36(Suppl. 2):S276–81. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2023>.
9. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. (2013) 216:T17–36. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0232>.
10. Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, Liuzzo G, Guidone C, De Caterina AR, et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med*. (2010) 123:727–34. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.016>.
11. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB (2014) Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 56 (4):409-414. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.004>.
12. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM (2004) Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 80(2):324-332. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.324>.
13. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group (2009) Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 53(15):1265-1272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.040>.
14. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS "The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity", *Ann Intern Med* (1974) 81: 440-47 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-81-4-440>.
15. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD "Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic", *Kidney Int* (2001) 59:1498-1509 <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>.
16. Deji N, Kume S, Araki SI, Soumura M, Sugumoto T, Isshiki K, Chin-Hanasaki M, Sakaguchi M, Koya D, Hanesa M et al "Structural and functional changes in the kidneys of high-fat-diet-induced obese mice", *Am J Physiol Renal Physiol* (2009) 296:F118-F126 <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00110.2008>.
17. Win Hlaing Than, Gordon Chun-Kau Chan, Jack Kit-Chung Ng, Cheuk-Chun Szeto "The role of obesity on chronic kidney disease development, progression, and cardiovascular complications", *Advances in Biomarker Sciences and Technology* (2020) 2:24-34. <https://doi.org/10.1016/j.abst.2020.09.001>.
18. D'Agati V, Chagnac A, de Vries A et al. "Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristic and pathogenesis", *Nat Rev Nephrol* (2016) 12:453-471 <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.75>.
19. Praga M, Morales E. "The Fatty kidney: Obesity and Renal Disease", *Nephron* (2017) 136:273-276. <https://doi.org/10.1159/000447674>.
20. Bosma RJM van der Heide JJM Oosterop EI, de Jong PE, Navis G "Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects", *Kidney Int* (2004) 54:259-256. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00351.x>.
21. Chagnac A, Weinstein T, Koezets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. "Glomerular hemodynamics in severe obesity", *Am J Physiol Renal Physiol* (2000) 278(5):F817-F822 <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.5.F817>.
22. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS "The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology", *Kidney Int* (1996) 49:1774-1777. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.265>.
23. Zhang X, Lerman LO. "Obesity and renovascular disease", *Am J Physiol Ren Physiol* (2015) 309:F273-F279. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00547.2014>.
24. Camara NOS, Iseki K, Kramer H, LIU ZH, Sharma K. "Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment", *Nat Rev Nephrol* (2017) 13:181-190. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.191>.
25. Tobar A, Ori Y, Benchetrit S et al "Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria", *PLoS One* (2013) 8(9), e75547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075547>.
26. Pereira SV, Dos Santos M, Rodrigues PG et al. "Increased urine podocyte-associated messenger

- RNAs in severe obesity are evidence of podocyte injury”, *Obesity* (2015) 23(8):1643-1649. <https://doi.org/10.1002/oby.21156>.
27. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL “Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases”, *Eur Heart J* (2008) 29(24):2959-2971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn387>.
 28. Harte A, McTernan P, Chetty R et al. “Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human subcutaneous system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone” *Circulation* (2005) 111:1954-1961 <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000161954.17870.5d>.
 29. Kennedy CR, Burns KD “Angiotensin II as a mediator of renal tubular transport”, *Contrib Nephrol* (2001); 135:47-62. <https://doi.org/10.1159/000060156>.
 30. Groop PH, Forsblom C, Thomas MC “Mechanisms of disease: pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes”, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* (2005) 1:110-110. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0046>.
 31. Mima A, Ohshiro Y, Kitada M, Matsumoto M, Gerald P, Li C, Li, Q, White G S, Cahill C, Rask-Madsen C, L King G. “Glomerular-specific protein kinase C- β -induced insulin receptor substrate-1 dysfunction and insulin resistance in rat models of diabetes and obesity”, *Kidney Int* (2001) 79(8):883-896. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.526>.
 32. Hookham MB, O'Donovan HC, Church RH, Mercier-Zuber A et al “Insulin receptor substrate-2 is expressed in kidney epithelium and up-regulated in diabetic nephropathy”, *FEBS J* (2013); 280(14):3232-3243 <https://doi.org/10.1111/febs.12305>.
 33. Manrique C, Lastra G, Sowers JR “New insights into insulin action and resistance in the vasculature”, *Ann N Y Acad Sci* (2014); 1311:138-150 <https://doi.org/10.1111/nyas.12395>.
 34. Lee MP, Madani S, Sekula D, Sweeney G “Leptin increases expression and activity of matrix metalloproteinase-2 and does not alter collagen production in rat glomerular mesangial cells”, *Endocr Res* (2005); 31:27-27 <https://doi.org/10.1080/07435800500229011>.
 35. Wolf G, Chen S, Han DC et al “Leptin and renal disease”, *Am J Kidney Dis* (2002); 39:1-11 <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.29865>.
 36. Wolf G, Hamann A, Han DC et al “Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis”, *Kidney Int* (1999); 56:860-872 <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00626.x>.
 37. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XI, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M “Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A” *J Biol Chem* (2001); 276:25096-25100 <https://doi.org/10.1074/jbc.m007383200>.
 38. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME “Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links”, *Nat Rev Nephrol* (2019); 15:367-385 <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>.
 39. Sharma K, Ramachandra Rao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dubb SR et al “Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice”, *J Clin Invest* (2008); 118:1645-1656 <https://doi.org/10.1172/jci32691>.
 40. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al “Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins”, *J Biol Chem* (2010); 285(23):17271-17276 <https://doi.org/10.1074/jbc.r110.113175>.
 41. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E “Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension”, *Hypertension* (2006); 48(5):787-796 <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000242642.42177.49>.
 42. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC “Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones”, *JAMA* (2005) Jan 26;293(4):455-62 <https://doi.org/10.1001/jama.293.4.455>.
 43. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF et al. “Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers”, *Urology* (2000) 55: 825-830 [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00617-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00617-2).
 44. Taylor EN, Curhan GC “Fructose consumption and the risk of kidney stones”, *Kidney Int.* (2008); 73: 207-212 <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002588>.
 45. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U, “Glomerular hemodynamics in severe obesity”, *Am J Physiol Renal Physiol* (2000) 278(5):F817–22 <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.5.f817>.
 46. Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon MJ, et al. “Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease”, *Ann Intern Med* (2016) 164(5):305–12 <https://doi.org/10.7326/m15-1323>.
 47. Rosenstock JL, Pommier M, Stoffels G, Patel S, Michelis MF “Prevalence of Proteinuria and Albuminuria in an Obese Population and Associated Risk Factors”, *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr 30;5:122 <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00122>.
 48. Praga M, Morales E “Obesity, proteinuria and progression of renal failure” *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 Sep;15(5):481-6 <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000242172.06459.7c>.
 49. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, León M: “Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis”,

- Nephrol Dial Transplant (2001);16:1790-1798
<https://doi.org/10.1093/ndt/16.9.1790>.
50. Bolignano D, Zoccali C "Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review", *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28 Suppl 4:iv82–98
<https://doi.org/10.1093/ndt/gft302>.
 51. Look AHEAD Research Group "Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial", *Lancet Diabetes Endocrinol* (2014) Oct;2(10):801-9
[https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70156-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70156-1).
 52. Ibrahim HN, Weber ML "Weight loss: a neglected intervention in the management of chronic kidney disease", *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2010;19:534–538
<https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e32833f13de>.
 53. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Rudich A et al. "Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial", *Diabetes Care*. 2013;36(8):2225–32
<https://doi.org/10.2337/dc12-1846>.
 54. Kramer H, Jimenez EY, Brommage D, Vassalotti J, Montgomery E, Steiber A et al. "Medical Nutrition Therapy for Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Barriers and Solutions", *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(10):1958–65
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076072/>.
 55. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ et al. "Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis", *Jama*. 2016;315(22):2424–34
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>.
 56. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes", *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>.
 57. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. "3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial", *Lancet*. 2017;389(10077):1399–409.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30069-7).
 58. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. "Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial", *Jama*. 2016;315(10):990–1004
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558>.
 59. Chintam K, Chang AR: "Strategies to Treat Obesity in Patients With CKD", *Am J Kidney Dis*. 2021 March ; 77(3): 427–439
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.08.016>.
 60. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P: "Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review", *Kidney Int Rep*. 2018;3(6):1363–72
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.07.020>.
 61. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean A, MacLean LD "Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients", *Ann Surg* (2004); 240(3):416-424
<https://dx.doi.org/10.1097%2F01.sla.0000137343.63376.19>.
 62. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group "Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery", *N Eng J Med* (2004); 351(26):2683-2693
<https://doi.org/10.1056/nejmoa035622>.
 63. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K "Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis", *Jama* (2004); 292(14):1724-1737
<https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>.
 64. Swidnicka-Siergiejko A, Wróblewski E, Andrzej D: "Endoscopic treatment of obesity", *Can J Gastroenterol*. 2011 Nov;25(11):627-33
<https://doi.org/10.1155/2011/174163>.
 65. Tottè E, Hendrickx L, Pawels M, Van Heeh: "Weight reduction by means of intragastric device: Experience with the bioenterics intragastric balloon", *Obes Surg*. 2001 Aug;11(4):519-23
<https://doi.org/10.1381/096089201321209459>.
 66. Felsenreich DM, Bichler C, Langer FB, Gachabayov M, Prager G: "Sleeve Gastrectomy: Surgical Technique, Outcomes, and Complications", *Surg Technol Int*. 2020 May 28;36:63-69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359172/>.
 67. Rosen DJ, Dakin GF, Pomp A: "Sleeve gastrectomy", *Minerva Chir* 2009 Jun; 64(3):285-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536054/>.
 68. Climaco K, Ahnfeldt E: "Laparoscopic vertical sleeve gastrectomy", *Surg Clin North Am*. 2021 Apr;101(2):177-188
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.12.015>.
 69. Rahman R, Azagury DE: "Novel techniques in bariatric surgery", *Minerva Chir*. 2017 Apr;72(2):125-139
<https://doi.org/10.23736/s0026-4733.16.07265-5>.
 70. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A: "Biliopancreatic diversion" *World J Surg*. 1998 Sep;22(9):936-46.
<https://doi.org/10.1007/s002689900497>.
 71. Wang FG, Yan WM, Yan M, Song MM: "Outcomes of mini vs Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis and systematic review", *Int J Surg*. 2018 Aug;56:7-14
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.05.009>.

72. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators "Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 5-Year Outcomes", *N Engl J Med*. 2017;376(7):641–51
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1600869>.
73. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA: "The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012", *Jama Surg* 2014 Mar;149(3):275-87.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>.
74. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P et al "The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial", *Int J Obes* (2015); 39(1):169-175
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.72>.
75. Neff KJ, Baud G, Raverdy V, Caiazzo R, Verkindt H, Noel C, le Roux CW, Pattou F "Renal function and remission of hypertension after bariatric surgery: a 5-years prospective cohort study", *Obes Surg* (2017); 27(3):613-619
<https://doi.org/10.1007/s11695-016-2333-7>.
76. Sheetz KH, Gerhardinger L, Dimick JB, Waits SA "Bariatric surgery and long-term survival in patients with obesity and end-stage kidney disease", *Jama Surg* (2020); 155(7):581-588
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.0829>.
77. Canney AI, Cohen RV, Elliot JA, Aboud CM, Martin WP, Docherty MG, le Roux CW "Improvements in diabetic albuminuric and podocyte differentiation following Roux-en-Y gastric bypass surgery", *Diab Vasc Dis Res* (2020); 17(1):1-5
<https://doi.org/10.1177/1479164119879039>.
78. Cohen JB, Tewksbury CM, Torres Landa S, Williams NN, Dumon KR "National Postoperative Bariatric Surgery Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease", *Obes Surg*. 2019;29(3):975–82
<https://doi.org/10.1007/s11695-018-3604-2>.
79. Lieske JC, Mehta RA, Milliner DS, Rule AD, Bergstralh EJ, Sarr MG "Kidney stones are common after bariatric surgery", *Kidney international* (2015);87(4):839–45
<https://doi.org/10.1038/ki.2014.352>.
80. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, et al "Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure", *Clin J Am Soc Nephrol*. (2008);3:1676–1683
<https://doi.org/10.2215/cjn.02940608>.
81. Siener R, Petzold J, Bitterlich N, et al "Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption", *Urology*. 2013;81:17–24
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.107>.
82. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: "Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic", *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>.
83. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB "The risk of kidney stones following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis", *Ren Fail*. 2016;38(3):424-30.
<https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1137186>.

Nuove prospettive nel danno renale acuto post-chirurgico in corso di sepsi

In Depth Review

Loretta Zambianchi¹, Miriam di Nunzio², Denise Cignesi², Stefania Cristino¹, Maria Laura Angelini¹, Alessandra Spazzoli¹, Claudio Americo¹, Maria Francesca Lifrieri¹, Andrea Buscaroli¹

1 U.O. Nefrologia e Dialisi - Ospedale Nuovo Morgagni-Forlì
2 Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Dialisi e Trapianto, IRCCS -Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italia



Loretta Zambianchi

Corrispondenza a:

Loretta Zambianchi
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Nuovo Morgagni-L.Pierantoni", Forlì
Via C.Forlanini 34
47121 Forlì Italia
Tel. 0543735301
Fax. 0543-738644
E-mail: loretta.zambianchi@auslromagna.it

ABSTRACT

L'insufficienza renale acuta postoperatoria (PO-AKI) è una complicanza comune conseguente a chirurgia maggiore, strettamente associata a complicanze chirurgiche a breve termine e a esiti avversi a lungo termine. Fattori di rischio per la PO-AKI includono l'età avanzata e comorbidità come la malattia renale cronica e il diabete mellito. La sepsi è una complicanza comune nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici, ed è un fattore di rischio importante per lo sviluppo di insufficienza renale acuta (SA-AKI). La prevenzione dell'AKI nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici si basa principalmente sull'identificazione di un alto baseline risk, sul monitoraggio e sulla riduzione di insulti nefrotossici. L'identificazione precoce dei pazienti a rischio di AKI, o a rischio di progredire verso un'insufficienza renale acuta grave e/o persistente, è cruciale per l'avvio tempestivo di adeguate misure di supporto, compreso il limitare ulteriori danni al rene. Sebbene le opzioni terapeutiche siano limitate, diversi studi clinici hanno valutato l'uso di care bundle e di tecniche extracorporee come possibili approcci terapeutici.

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta (IRA), IRA post chirurgica, sepsi, biomarker, trattamenti sostitutivi

Introduzione

Il danno renale acuto post-chirurgico (PO-AKI) è associato ad un rischio elevato di mortalità e di sviluppo di altre complicanze post-operatorie [1].

La definizione adottata è sostanzialmente quella di danno renale acuto secondo le linee guida KDIGO 2012 (aumento della creatinina sierica di 0,3 mg/dl in 48 ore oppure di 1,5 volte rispetto al basale, oppure output urinario < 0,5 ml/kg/h per almeno sei ore), che si manifesta entro 7 giorni dall'intervento chirurgico [1].

L'obiettivo di questa revisione è quello di sintetizzare i dati presenti in letteratura e fornire una visione complessiva riguardo al danno renale acuto che si manifesta nel periodo post-chirurgico, soprattutto nei casi complicati da un evento infettivo, co-fattore nello sviluppo e nel mantenimento del danno renale.

STADIO	Misure del danno renale acuto	
	Aumento della creatinina sierica	Riduzione della diuresi
1	≥ 0,3 mg/dl (26,52 micromol/l) o 1,5-1,9 volte il basale	< 0,5 ml/kg/h per 6-12 h
2	2-2,9 volte il valore basale	< 0,5 ml/kg/ora per ≥ 12 h
3	≥ 4,0 mg/dl (353,60 micromol/l) o ≥ 3 volte il basale	< 0,3 ml/kg/h per ≥ 24 h o anuria per ≥ 12 h

Tabella 1: Criteri di stadiazione del danno renale acuto (KDIGO, *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012* [2]).

Epidemiologia

Va segnalato, però, che nell'immediato periodo post-chirurgico si può assistere ad una riduzione dell'output urinario, sebbene transitoria, come adattamento fisiologico allo stato di ipovolemia relativa, alla vasodilatazione o al rilascio di arginina-vasopressina in risposta all'insulto tissutale [3].

L'incidenza di AKI post-chirurgica varia dal 25% nella chirurgia traumatologica al 50% nella chirurgia dell'aorta o nel trapianto di fegato [4]. I pazienti più a rischio sono quelli con malattia renale cronica (proteinuria o alterazione della funzione renale), di sesso maschile, età > 50 anni, diabete, comorbidità cardiovascolari, elevato BMI [1].

Fisiopatologia

Danno renale acuto post-chirurgico

I meccanismi fisiopatologici alla base del PO-AKI non sono stati ancora del tutto chiariti; sicuramente l'eziologia del danno renale è complessa e multifattoriale.

Tra i principali fattori implicati vi sono l'insulto ischemia-riperfusion, nefrotossine endogene o esogene, fattori infiammatori, vasocostrizione e stress-ossidativo. Anche le tecniche anestesilogiche possono avere un ruolo, in quanto possono determinare vasodilatazione e ipotensione. Anche le tempistiche e il distretto coinvolto possono influire sul rischio, maggiore per gli interventi eseguiti in regime d'urgenza e per quelli eseguiti sul distretto cardiovascolare e intraperitoneale [1].

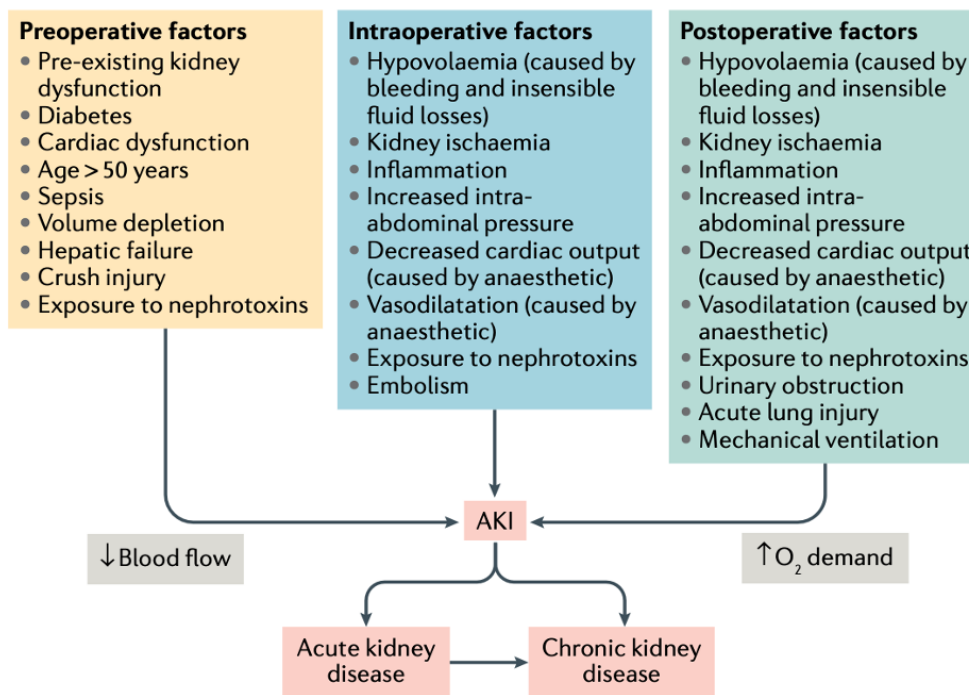


Figura 1: L’eziologia del PO-AKI è multi-fattoriale – il danno renale è spesso dato dalla combinazione dei fattori pre-operatori e degli eventi intra- e post-operatori [1] (reprinted with permission).

Nel 2019 ha avuto luogo una Consensus Conference con il fine di analizzare e valutare le evidenze scientifiche presenti riguardo il danno renale acuto in seguito ad interventi chirurgici (escludendo l’ambito cardiocirurgico). Di seguito sono riportati i punti salienti in merito ai meccanismi fisiopatologici ed epidemiologici.

EPIDEMIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA DEL PO-AKI SECONDO IL “The Acute Disease Quality Initiative (ADQI)-24 and the PeriOperative Quality Initiative (POQI)-7 Conference”
Consensus Statement 1a: Il PO-AKI è una sindrome piuttosto che una singola patologia. Nella maggior parte dei casi l’eziologia è multifattoriale (ungraded).
Consensus Statement 1b: L’incidenza del PO-AKI (definita sulla base dell’aumento della creatinina) varia in base alle caratteristiche e al timing dell’intervento chirurgico. L’incidenza del danno renale acuto in seguito ad interventi in regime ambulatoriale è incerta (ungraded).
Consensus Statement 1c: Il danno renale acuto definito da una condizione transitoria di oliguria è più comune nel periodo intra- e post-operatorio rispetto al danno renale acuto definito dall’aumento della creatinina sierica. L’oliguria severa e l’anuria, anche in assenza di un aumento della creatinina sierica si associano ad un rischio aumentato di morbilità e mortalità (ungraded).
Consensus Statement 1d: La maggioranza degli studi osservazionali si focalizzano sul danno renale acuto nell’immediato periodo post-operatorio. Minori sono le evidenze disponibili riguardo all’epidemiologia del danno renale acuto trascorsi i 7 giorni dall’intervento chirurgico (AKD) (ungraded).
Consensus Statement 1e: I fattori di rischio per il PO-AKI includono un’età > 50 anni, sesso maschile, tasso di filtrazione glomerulare < 60 ml/min/1,73 m ² , diabete mellito, scompenso cardiaco, ascite, ipertensione, interventi chirurgici in regime di emergenza, interventi intraperitoneali, numero di farmaci, utilizzo di ACEi o ARBs, high American Society of Anesthesiology Physical Status classification score e albuminuria. I pazienti con malattia renale cronica e/o diabete sono da considerarsi particolarmente a rischio di danno renale acuto (ungraded).

Tabella 2: Epidemiologia e patofisiologia del PO-AKI [1] (reprinted with permission).

Se in questo setting delicato si aggiungono il ricovero in terapia intensiva (dai dati presenti in letteratura, il danno renale acuto è presente in oltre il 50% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva nel post-operatorio [5]), l’utilizzo di farmaci nefrotossici/mezzo di contrasto, sepsi e shock, il rischio di danno renale incrementa notevolmente [6].

Tra tutti questi fattori, quello più rilevante è la sepsi, intesa come una disfunzione d'organo dovuta a una risposta disregolata dell'ospite rispetto ad un evento infettivo [7], che rappresenta il 45-70% di tutte le cause di AKI nei pazienti critici [8].

Danno renale acuto associato alla sepsi

La sepsis-associated-AKI (SA-AKI) viene definita come una sindrome eterogenea che si instaura come conseguenza di meccanismi direttamente legati all'infezione o alla risposta messa in atto dall'ospite, oppure di meccanismi indiretti che sono conseguiti alla sepsi (es. antibiotici nefrotossici o la "abdominal compartment syndrome") [8]. Il rischio è maggiore in presenza di shock settico che si esprime come quadro di sepsi severa che si associa a ipotensione refrattaria al riempimento volemico, con necessità di impiego di amine vasoattive per mantenere la pressione arteriosa media sopra i 65 mmHg e una concentrazione di lattati < 2 mmol/l [7], utilizzo di vasopressori o ventilazione meccanica, batteriemia sostenuta da germi gram-negativi [8].

I meccanismi che contribuiscono allo sviluppo di danno renale associato a sepsi sono molteplici, tra questi l'infiammazione sistemica e renale, l'attivazione del complemento, la disregolazione del sistema RAAS, la disfunzione mitocondriale e del microcircolo [8]. Anche per quanto riguarda la SA-AKI, vi è stata di recente una Consensus Conference con l'obiettivo di identificare i gap conoscitivi nella popolazione adulta, fornire raccomandazioni per la pratica clinica e sviluppare una struttura comune per la ricerca futura. Riassumiamo di seguito le principali dichiarazioni per quanto riguarda i meccanismi patofisiologici.

PATOFISIOLOGIA DEL SA-AKI SECONDO IL "Conference Chairs of the 28th ADQI consensus committee (L.G.F., A.Z., M.K.N. and C.R.)"
Consensus statement 2°: Il SA-AKI è una sindrome eterogenea in quanto molteplici meccanismi contribuiscono al danno renale con varia intensità nei pazienti in corso di sepsi (not graded).
Consensus statement 2b: Il contributo relativo di uno o più meccanismi specifici che determinano il danno renale definiscono distinti endotipi di danno renale acuto associato a sepsi (not graded).
Consensus statement 2c: Fattori modificabili e non conferiscono suscettibilità allo sviluppo di SA-AKI e determinano la severità del quadro e le possibilità di recupero (not graded).
Consensus statement 2d: L'integrazione di biomarcatori specifici con la clinica permetterà l'identificazione degli endotipi specifici di SA-AKI (not graded).
Consensus statement 2e: L'identificazione dei distinti endotipi di SA-AKI potrebbe fornire informazioni prognostiche cruciali, aiutare a definire la risposta al trattamento e arricchire la popolazione dei trial clinici (not graded).

Tabella 3: Patofisiologia del SA-AKI [8] (reprinted with permission).

Sebbene la sepsi si accompagni a uno stato di instabilità emodinamica e di bassa portata, in recenti studi su modelli animali e umani, in particolare nei pazienti con batteriemia da GRAM-, si è osservato, nella fase iniziale della sepsi, un incremento del flusso plasmatico renale rispetto ai controlli (fase iperdinamica, legata alla vasodilatazione sistemica), diversamente da quanto tradizionalmente concepito. Il declino del GFR in questi pazienti sarebbe quindi disgiunto dalle modifiche del flusso plasmatico renale e attribuibile invece ad altri fattori, quali la disfunzione endoteliale, le alterazioni del microcircolo e delle cellule epiteliali tubulari indotte dall'attivazione della cascata citochinica e coagulativa [9].

Gli antigeni esposti dal patogeno (PAMPs) e dalle cellule danneggiate dell'ospite (DAMPs) nel corso di un evento infettivo si legano ai recettori per l'antigene (TLRs o NODs) delle cellule circolanti del sistema immunitario e delle cellule epiteliali tubulari (TEC). Tale legame favorisce la produzione di citochine (mediatori infiammatori di peso molecolare < 40 kDa quali IL1-IL6-IL17-TNFalfa), radicali liberi (ROS), stress ossidativo e attivazione endoteliale. L'attivazione endoteliale promuove il rolling e l'adesione dei leucociti e piastrine, con aumentato rischio di formazione di microtrombi capillari [10].

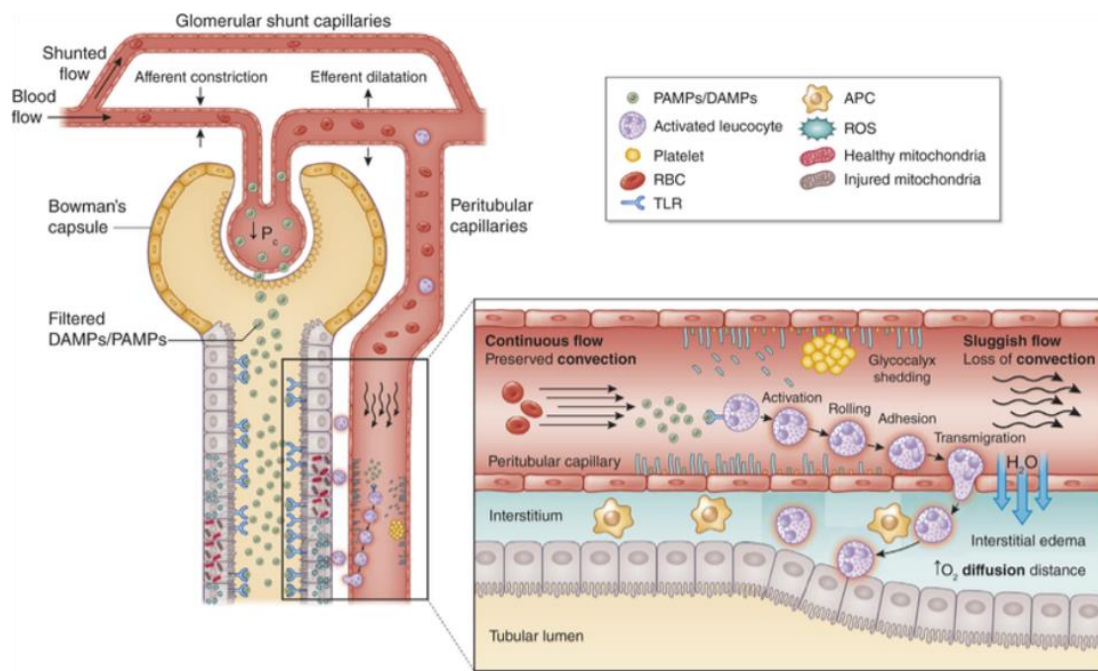


Figura 2: Alterazione del microcircolo e delle cellule epitaliali tubulare indotte dall'infiammazione [10] (reprinted with permission).

Come già accennato, anche la nefrotossicità da antibiotici (in primis glicopeptidi e aminoglicosidi, con meccanismo dose-dipendente) svolge un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi dell'AKI nei pazienti settici. Vancomicina e gentamicina, impiegate rispettivamente nelle infezioni da batteri GRAM+ e GRAM-, agiscono sulle TEC attivando la produzione di ROS e di specifiche caspasi pro-apoptotiche; la vancomicina è associata anche alla formazione di cilindri tubulari ostruenti (tubular casts) e a un danno da ipersensibilità ritardata [11].

Fattori di rischio: il danno renale acuto nel post-operatorio degli interventi di artroprotesi d'anca

Nella nostra pratica clinica, abbiamo osservato come il danno renale acuto sia stato una complicanza relativamente frequente degli interventi di artroprotesi d'anca nei pazienti con sepsi/infezioni protesiche.

Oltre ai noti e già citati fattori di rischio di danno renale acuto post-operatorio, sono implicati nell'incidenza di AKI le procedure bilaterali, specie se sincrone (rispetto a quelle ravvicinate < 7gg o differite) [12], le revisioni di protesi, l'uso di ACE-inibitori, bassi valori di ematocrito e di albumina pre-operatori; i pazienti con albuminemia ridotta, rispetto ai controlli, sono infatti a maggior rischio di sviluppo di complicanze (infezioni, polmoniti, sepsi, infarto miocardico) a 30 giorni dall'intervento [12–14]. I foci infettivi più frequenti sono rappresentati dalle infezioni delle vie urinarie (1/3 dei casi probabilmente legati alle manovre di cateterismo vescicale), infezioni del sito chirurgico (1/4), le polmoniti nosocomiali (1/7) [15], ma anche le infezioni periprotetichiche (periprosthetic joint infection, PJI) di anca e ginocchio, la cui incidenza è in progressivo aumento (attualmente circa il 2%).

Oltre all'impatto clinico sul paziente (in termini di quantità e qualità della vita), le complicanze infettive determinano un significativo incremento dei costi della sanità: sulla base dei dati dei ricoveri ospedalieri nei primi 5 anni da una sostituzione totale di anca il costo di una revisione della protesi per infezione è 5 volte più alto di quello richiesto da una revisione per altre cause. Si stima che negli USA il costo delle cure ospedaliere per artroprotesi infette (anca e ginocchio) raggiungerà gli 1.85 miliardi entro il 2030.

I batteri aerobi GRAM+ (*S. aureus*, stafilococchi coagulasi negativi, Streptococchi ed Enterococchi) sono stati identificati quali principali agenti microbici nelle infezioni periprotetiche (82% dei casi); i batteri GRAM- contribuiscono per l'11% mentre i funghi per il 3%.

	Early-onset (< 3 mesi)	Delayed-onset (3-12 mesi)	Late-onset (> 12 mesi)
Sintomi locali e sistemici	Necrosi della ferita chirurgica, segni di flogosi locali (dolore, calore, eritema, tumefazione), deiscenza. Febbre	Dolore persistente Fistola cutanea Mobilizzazione protesi	Segni di flogosi locali Febbre
Patogeni	<i>S. aureus</i> , GRAM-, polimicrobica	Stafilococchi coagulasi-negativi (<i>Staphylococcus lugdunensis</i>), enterococchi, <i>Propionibacterium</i>	<i>S. aureus</i> , GRAM-, streptococchi beta-emolitici

Tabella 4: Clinica e principali microrganismi coinvolti nelle infezioni periprotetiche, raggruppati in base al tempo di insorgenza.

Strategie terapeutiche

Tecniche di prevenzione e nuovi scenari farmacologici

La gestione e la terapia dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico con sepsi che hanno sviluppato danno renale acuto non sono del tutto state definite in quanto, in letteratura, mancano precise linee guida o trial clinici randomizzati. Sicuramente le prime misure da adottare sono la sospensione di tutti gli agenti nefrotossici e l'ottimizzazione del profilo emodinamico [1], in associazione alla somministrazione di una terapia antibiotica adeguata per risolvere l'infezione. Nel caso specifico dell'infezione periprotetica è raccomandata la rimozione della stessa. Di seguito è riportato un esempio di protocollo che può essere adottato nelle fasi peri-operatorie dell'intervento di artroprotesi d'anca per ridurre lo sviluppo di danno renale acuto [16], che può essere applicato anche per le altre tipologie di interventi chirurgici in elezione.

Perioperative Renal Protocol for Elective Total Joint Arthroplasty	
Preoperative	Postoperative
<ul style="list-style-type: none"> Evaluate for CKD (eGFR <60, History of renal transplant/nephrectomy) Restrict NSAIDs from multimodal preoperative pain regimen for CKD Nursing questionnaire to establish "High Renal Risk" patients based on comorbidities Discontinue ACEi, ARBs, & Diuretics 24 hours prior to surgery; continue BB Allow patients to continue clear liquids up to 4 hours prior to surgery 	<ul style="list-style-type: none"> NSAIDs: <ul style="list-style-type: none"> Restrict NSAID use to ASA alone (DVT ppx) for CKD or patient's age ≥ 85 Age < 65: Ketorolac 30mg q6 hours x 3 doses followed by Meloxicam 7.5mg QD Age 65 – 84: Ketorolac 15mg q6 hours x 3 doses followed by Meloxicam 7.5 mg QD Antihypertensives: <ul style="list-style-type: none"> Discontinue ACEi, ARBs, & Diuretics for all patients <ul style="list-style-type: none"> May resume on POD2 if hemodynamically stable & no AKI Add PRN antihypertensive if chronic medication discontinued <ul style="list-style-type: none"> i.e Hydralazine 10mg q 4 hours PRN SBP >160 mmHg Add hold parameters on all antihypertensives to prevent a hypotensive event <ul style="list-style-type: none"> Hold if SBP < 120 mmHg or HR < 60 bpm (if beta blocker) Fluid Management: <ul style="list-style-type: none"> Encourage PO fluid intake IV fluid at a rate of 100 cc/hr for all patients <ul style="list-style-type: none"> Low Renal Risk: Discontinue when tolerating PO fluids High Renal Risk: Continue until POD1 labs are resulted/reviewed Call provider if patient SBP < 90mmHg or HR < 60 bpm <ul style="list-style-type: none"> Management left to discretion of provider (i.e. cIV vs Bolus) Nephrology Consultation: <ul style="list-style-type: none"> Patients with history of renal transplant or nephrectomy, for close monitoring No improvement/worsening AKI following 24 hours of hydration/BP management attempts
Intraoperative	
<ul style="list-style-type: none"> Blood pressure and fluid management per anesthesia guidelines Minimize intraoperative blood loss Remove NSAIDs from intraoperative pain regimen (IV & Infiltration) for CKD 	

Figura 3: Protocollo peri-operatorio per la prevenzione del danno renale acuto [16] (reprinted with permission).

Per quanto riguarda terapie specifiche nel trattamento del danno renale acuto, sono in corso degli studi che prevedono l'impiego di agenti farmacologici che agiscono sui meccanismi implicati nella sepsi: ad esempio l'utilizzo di desametasone è stato associato a una minore necessità di intraprendere la terapia sostitutiva nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico [17]; un trial di fase 2 ha dimostrato i benefici a lungo termine sulla funzione renale e la minore mortalità nei pazienti trattati con la fosfatasi alcalina ricombinante umana nei pazienti con sepsi [18]; anche il levosimendan potrebbe avere un ruolo di protezione sulla funzione renale nei pazienti con AKI sottoposti ad intervento cardiocirurgico [19].

In considerazione del fatto che le strategie terapeutiche a disposizione restano limitate, è fondamentale identificare i pazienti a rischio prima dell'intervento e mettere in atto strategie preventive: è ragionevole sospendere ace-inibitori e sartani almeno 24 ore prima dell'intervento [1], ridurre l'utilizzo dei FANS e in generale di evitare farmaci nefrotossici (es. la gentamicina utilizzata in profilassi in caso di interventi ortopedici si associa ad aumento rischio di PO-AKI [20]).

Occorre però precisare che ad oggi non vi sono dati significativi a supporto di queste teorie [23], né è stato stabilito il timing per la ripresa di ace-inibitori e sartani nel post-operatorio.

Un altro aspetto importante è assicurare al paziente uno stato euvolemico, evitare l'iperglicemia e correggere i valori di emoglobina/ematocrito e albumina sia prima dell'intervento che nell'immediato post-operatorio [1].

Tecniche sostitutive dialitiche

Nel caso in cui l'adozione delle misure sopracitate non abbiano apportato un beneficio in termini di recupero della funzione renale, le tecniche di dialisi extracorporee (possibilmente in ambiente intensivo) rimangono l'opzione migliore non solo per contrastare il sovraccarico idrico e mantenere un buon controllo dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti, ma anche per offrire un'ulteriore strategia di trattamento in corso di sepsi grazie alla rimozione di endotossine, citochine, patogeni e altri fattori pro-infiammatori circolanti [8].

Tra le tecniche più utilizzate vi sono l'emofiltrazione e l'emoadsorbimento; quest'ultima si basa sull'ipotesi del picco di concentrazione, cioè il meccanismo d'azione è quello di rimozione dei soluti con più alta concentrazione nel sangue. Per un funzionamento ottimale, è necessario l'utilizzo di membrane specifiche: nuove resine di polimeri sintetici dotate di elevata biocompatibilità sono state messe a punto per favorire l'emoadsorbimento di DAMPS e altri mediatori, la cui concentrazione è appunto elevata in corso di sepsi [8]. Di seguito sono rappresentate le caratteristiche dei trattamenti extracorporei utilizzati in corso di SA-AKI [8].

I trattamenti utilizzati sono l'emodialisi in continuo (CVVHD) con membrane ad alto cut-off efficaci nella rimozione dei mediatori pro-infiammatori (EMIC2 Fresenius Medical Care, cut-off 40 kDa, dimensione pori 10 millimicron, durata filtro 72h) ed emodialfiltrazione continua (CVVHDF) con l'aggiunta della cartuccia sorbente Cytosorb (AFERETICA – max 24 ore di utilizzo), che agisce su sostanze prevalentemente idrofobe, a basso e medio peso molecolare, in funzione della concentrazione plasmatica.

Si consideri inoltre l'utilizzo di filtri attivi verso batteri, virus e funghi quali Seraph 100 Microbind Affinity adsorber (Exthera Medical, CA, USA), (durata trattamento 4±1 ore) in grado di legare i patogeni circolanti nel circolo ematico, mimando la naturale superficie delle cellule endoteliali mediante la presenza di un glicocalice contenente eparan solfato [21].

Technology	Indication	Modality	Target of removal	Mass separation mechanism	Comments
PAES-PVP high-flux	KRT, hyperinflammation	HD, HFL, HDF	Fluids, electrolytes, middle molecules	Convection, diffusion	CRRT for kidney support
AN69-PEI-heparin	KRT, hyperinflammation, Gram-negative sepsis or endotoxaemia	HD, HF, HDF	Fluids, electrolytes, middle molecules, endotoxin	Adsorption, convection, diffusion	CRRT for kidney and immunomodulatory support
AN69-ST, PMMA	KRT, hyperinflammation	HD, HF, HDF	Fluids, electrolytes, middle molecules	Adsorption, convection, diffusion	CRRT for kidney and immunomodulatory support
PAES-PVP MCO and HCO	KRT, hyperinflammation	HD	Fluids, electrolytes, middle molecules	Diffusion	CRRT for kidney and immunomodulatory support
Plasmasulfone, polypropylene (for membrane plasmapheresis)	Hyperinflammation	Centrifugation or HF	Fluids, electrolytes, middle molecules, endotoxin	Convection (membrane); gravity sedimentation (centrifuge)	Immunomodulatory support
Heparin covalently bound to polyethylene	Viraemia, bacteraemia, fungaemia	Haemoadsorption	Bacteria, fungi, viruses	Adsorption	Selective immunomodulatory support
Porous polymer beads polystyrene divinylbenzene	Hyperinflammation	Haemopadsorption	Protein-bound compounds, middle molecules	Adsorption	Non-selective immunomodulatory support
PMX covalently bound to polypropylene-polystyrene fibre	Gram-negative sepsis or endotoxaemia	Haemoadsorption	Endotoxin	Adsorption	Selective immunomodulatory support

AN, acrylonitrile; CRRT, continuous renal replacement therapy; HCO, high cut-off; HD, haemodialysis; HDF, haemodiafiltration; HF, haemofiltration, HFL, high-flux; KRT, kidney replacement therapy; MCO, medium cut-off; PAES, poly(aryl ether sulfone); PEI, polyethylenimine; PMMA, poly(methyl methacrylate); PVP, polyvinylpyrrolidone.

Figura 4: Caratteristiche dei trattamenti extracorporei disponibili per pazienti con sepsi e SA-AKI [8] (printed with permission).

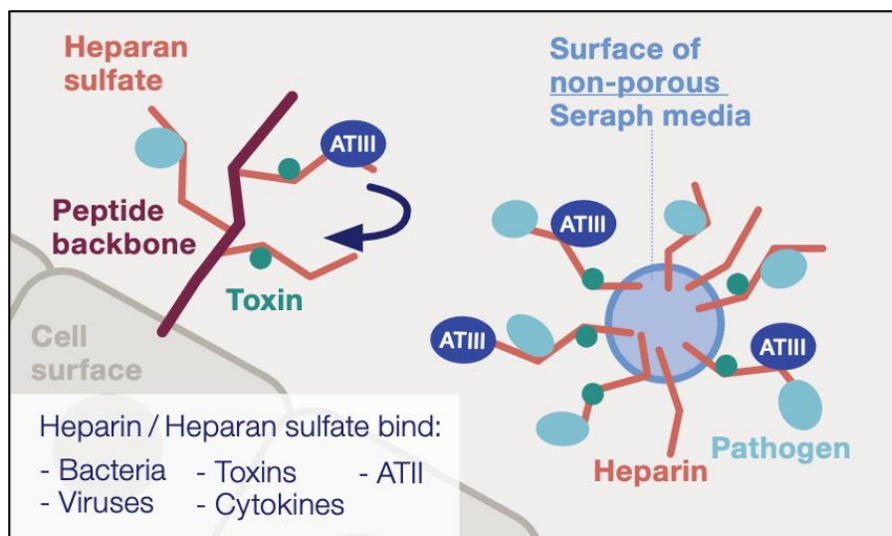


Figura 5: Caratteristiche della superficie del filtro Seraph 100 confrontata con una cellula epiteliale con superficie il glicocalice contenente eparan solfato (da scheda tecnica SERAPH 100, EXTERA MEDICAL).

Il timing con cui va iniziato il trattamento dialitico rimane tutt’ora controverso; sicuramente un aspetto importante da considerare sono le condizioni cliniche generali e la prognosi dei pazienti.

In un trial randomizzato controllato su coorte francese con shock settico e AKI severa (Failure seRIFLE, AKI stadio III seKDIGO), non è stato riscontrato beneficio in termini di mortalità nell’inizio precoce (entro 12h dall’esordio) del trattamento sostitutivo emodialitico rispetto al braccio di pazienti sottoposti a dialisi dopo 48h [22]. Nessun vantaggio sulla sopravvivenza del paziente è stato inoltre dimostrato con l’incremento della dose dialitica > 20/25 ml/kg/h raccomandata nel paziente critico [23]. Di seguito sono sintetizzate le informazioni emerse dalla recentissima Consensus Conference sulla SA-AKI per quanto riguarda le tecniche di trattamento extracorporeo.

Terapie extracorporee e nuove strategie nella SA-AKI	
Consensus statement 5a: Tecniche extracorporee di purificazione del sangue (EBP) possono essere utilizzate per la rimozione di patogeni, tossine microbiche, mediatori infiammatori e metaboliti tossici (grade 1A).	Consensus statement 5d: L'inizio di EBP in corso di sepsi può essere considerato a scopo di supporto immuno-modulatorio nei pazienti che rispettano i criteri clinici e/o biologici, come la concentrazione di DAMPS e PAMPS, o di altri componenti dell'infiammazione sistemica (not graded).
Consensus statement 5b: Le terapie sostitutive della funzione renale supportano la funzione dell'organo mediante il controllo dei soluti, la rimozione delle tossine ematiche e il bilancio dei fluidi tramite i meccanismi di diffusione, convezione e adsorbimento. La dialisi peritoneale potrebbe essere utilizzata quando le tecniche extracorporee non sono disponibili (grade 1A).	Consensus statement 5e: L'ottimizzazione del trattamento extracorporeo è determinata da fattori quali l'inizio tempestivo e in sicurezza, la durata del trattamento, l'utilizzo di un accesso vascolare appropriato, la dose dialitica personalizzata per il singolo paziente, la corretta strategia di anticoagulazione, il corretto utilizzo di farmaci concomitanti (antibiotici, vasopressori, ...) e nutrienti, una giusta prescrizione del trattamento e della quota di ultrafiltrazione (not graded).
Consensus statement 5c: Le indicazioni sull'inizio del trattamento sostitutivo nel corso di SA-AKI non differiscono rispetto a quelle per il trattamento del danno renale acuto in generale (grade 1A).	Consensus statement 5f: Trattamenti sicuri ed efficaci richiedono marcatori oggettivi di risposta al trattamento, che possono essere valutati durante il corso del trattamento, con focus sugli obiettivi di cura "patient-centred" (grade 1B).

Tabella 5: Terapie extracorporee e nuove strategie nella SA-AKI [8].

Utilizzo di nuovi marcatori

Negli anni si è tentato di mettere a punto una serie di score in associazione all'uso di marcatori per stimare il rischio di sviluppo di danno renale acuto nei pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico.

Ad esempio, è raccomandato l'utilizzo del risk-based kidney health assessment (KHA) nel periodo pre- e post-operatorio: si tratta di una valutazione che include la storia nefrologica del paziente, la terapia, le comorbidità cardiovascolari, lo stato emodinamico e i marcatori di danno renale (es. creatininemia, proteinuria) [1].

Altri studi hanno validato score prognostici che possono essere presi in considerazione per stratificare il rischio di danno renale acuto post-TJA secondo un sistema di calcolo; il "web-based risk assessment system" si basa ad esempio sulla classe ASA, sesso del paziente, valori di creatininemia pre-operatori, tipo di anestesia, uso di RAASi e di acido tranexamico peri-operatorio [24]; un Norton scale score basso (ampiamente utilizzato in ortopedia per la stratificazione del rischio di sviluppo di ulcere da pressione, che tiene in considerazione fattori fisici, mentali, il grado di attività, mobilità e incontinenza) è risultato un fattore predittivo di AKI post-artroplastica totale di anca (THA) [25].

In tale ambito il riconoscimento precoce dell'AKI è fondamentale per fornire un trattamento ottimale ed evitare ulteriori lesioni renali.

Allo stesso modo, il rilevamento di AKI nel contesto dell'infezione è fondamentale perché può definire la sepsi in un determinato paziente [26].

A tal riguardo l'uso di marcatori e del loro andamento nel contesto della AKI può fornire ulteriori fondamentali informazioni utili a una diagnosi precoce di danno renale.

In futuro, il dosaggio dei nuovi biomarcatori di danno renale, ad oggi non ancora routinario, potrebbe essere utilizzato per stimare la progressione del danno renale; tra questi si citano il tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2) e l'insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) urinari, dei quali è stato studiato il rapporto maggiore di 2 [26].

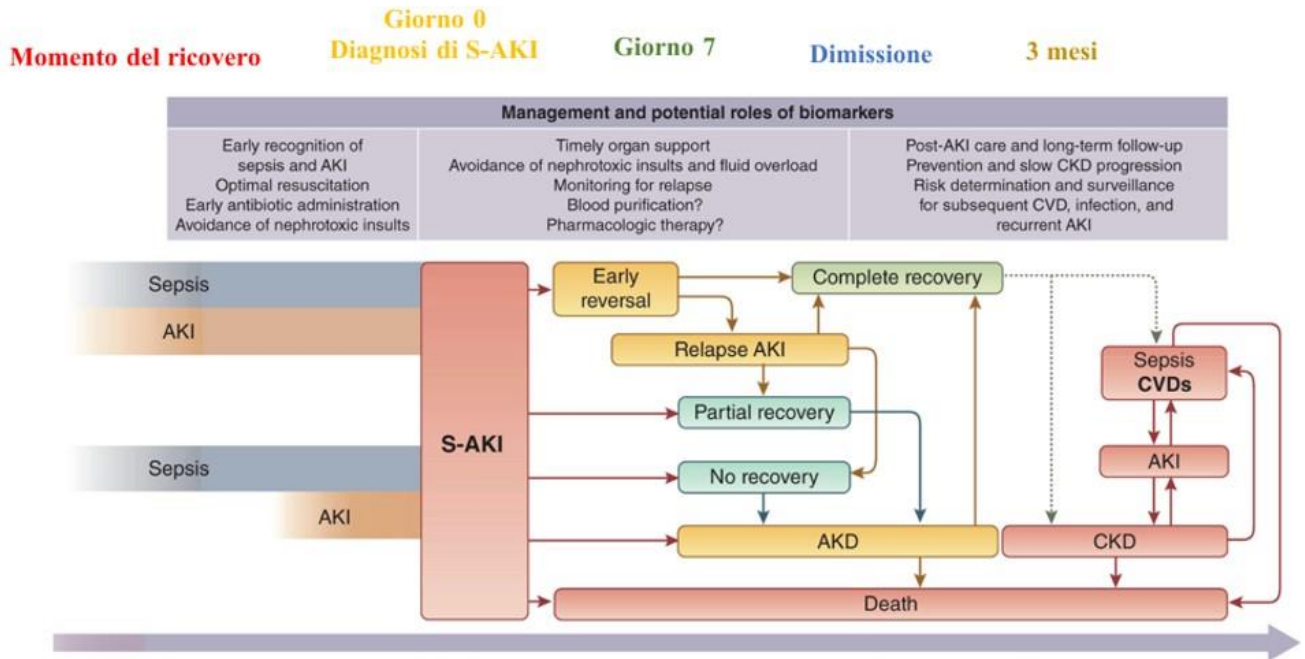


Figura 6: Decorso clinico e prognosi nei pazienti con SA-AKI [10] (printed with permission).

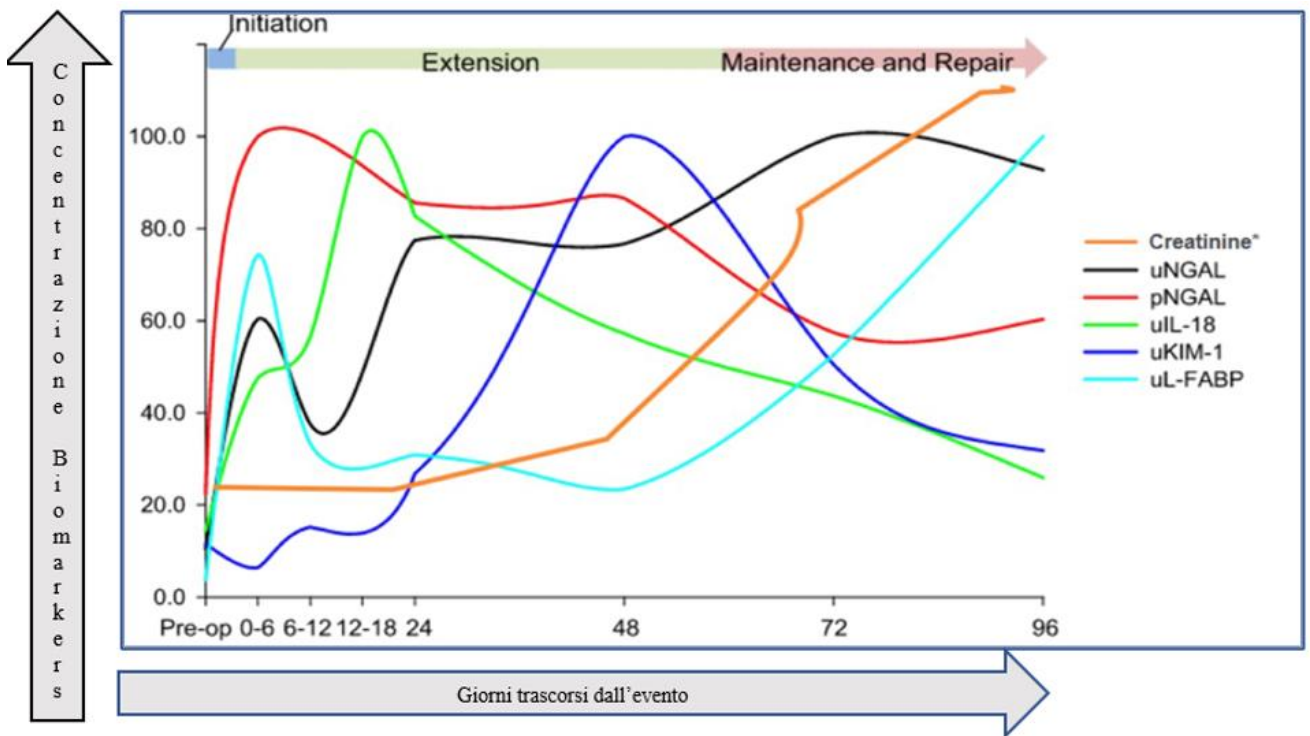


Figura 7: Andamento nel tempo dei biomarkers rispetto all'evento acuto. Clin J Am Soc Nephrol 10: 147–155, 2015 [28].

Biomarker	Sede di ricerca	Sede di rilascio tubulare	Funzione fisiologica	Utilizzo
NGAL	Plasma e urine	Tratto spesso ansa di Henle e dotto collettore	Proteina antinfiammatoria e antiapoptotica che è coinvolta nella sintesi e nel trasporto del ferro nell'epitelio tubulare renale. NGAL conferisce un effetto batteriostatico limitando l'assorbimento batterico del ferro.	L'NGAL urinario è più specifico dell'NGAL plasmatico. Tuttavia, è stato dimostrato che l'NGAL plasmatico predice il recupero di S-AKI
KIM-1	Plasma e urine	Tubulo prossimale	Glicoproteina transmembrana di tipo 1 che ha un effetto antinfiammatorio sul rene. Partecipa al recupero renale e alla rigenerazione tubulare	KIM-1 nelle prime 24 ore dopo il ricovero presenta una AUC di 0,91 per la diagnosi di S-AKI.
L-FABP	Urine	Tubulo prossimale	Della famiglia delle lipocaline, coinvolte nel legame e nel trasporto degli acidi grassi a catena lunga ai perossisomi e ai mitocondri da metabolizzare. Svolge un ruolo antiossidante riducendo lo stress ossidativo cellulare dovuto al legame dei prodotti di ossidazione degli acidi grassi	i livelli urinari di L-FABP al momento del ricovero sono solitamente più alti nei non sopravvissuti con S-AKI e avevano un punteggio AUC più alto rispetto al punteggio APACHE II e SOFA. ⁹³ Ha anche dimostrato di essere un predittore di mortalità nei bambini settici.
TIMP 2- IGFBP7	Urine	Tubulo prossimale	Entrambe le proteine regolano la crescita cellulare e l'apoptosi. In presenza di danno cellulare, TIMP 2 e IGFBP7 sono sovraespressi e possono portare all'arresto del ciclo cellulare G1 attraverso l'induzione di p27 e p21, rispettivamente.	Biomarcatore approvato dalla FDA per lo strumento di valutazione del rischio di AKI nella sepsi. L'urina TIMP2/IGFBP7 ha la più alta specificità per il danno renale, in quanto vi è un'elevazione minima in presenza di altre lesioni d'organo. Alti livelli di TIMP2 e IGFBP7 nella fase iniziale dello shock settico sono fattori di rischio indipendenti per la progressione verso l'AKI grave nelle successive 24 ore.
Angiopietina	Plasma		Fattori angiogenici per lo sviluppo vascolare; Ang-1 è stato trovato per essere protettivo stabilizzando l'endotelio, mentre Ang-2 promuove la perdita vascolare, che può peggiorare la sepsi	Nei pazienti con S-AKI, l'Ang-1 plasmatico è significativamente inferiore rispetto ai pazienti con sepsi ma senza AKI. Livelli più elevati di Ang-1 sono associati a un minor rischio di AKI e livelli più elevati di Ang-2 erano associati a un rischio più elevato di AKI e sono un predittore indipendente di mortalità a 28 giorni nei pazienti in terapia intensiva con AKI che richiedevano RRT
VE-cadherin	Plasma		Una glicoproteina transmembrana endoteliale che forma giunzioni aderenti	Il livello plasmatico di VE-cadherina al momento dell'arruolamento è stato associato a AKI grave che richiede RRT (OR: 6,44 per log di aumento del VE-cadherin plasmatico)
Soluble thrombomodulin	Plasma		La trombomodulina è un recettore della trombina che viene espresso sulla superficie delle cellule endoteliali e viene rilasciato nel flusso sanguigno quando vengono attivate le cellule endoteliali.	La trombomodulina PSoluble in un paziente con sepsi al ricovero in terapia intensiva è un predittore indipendente per S-AKI con AUC di 0,758
Interleukina-6	Plasma		<i>Una citochina con una vasta gamma di attività biologiche; aiuta a controllare l'induzione della risposta di fase acuta; un mediatore per il cambio di classe delle immunoglobuline</i>	L'interleukina-6 al basale al momento del ricovero ha previsto l'AKI nei pazienti con sepsi grave
sTREM-1	Urine/ plasma		TREM-1 è un recettore attivante espresso selettivamente sulla superficie dei neutrofili e dei monociti e associato alla risposta infiammatoria innescata dall'infezione batterica. (È quasi non rilevabile nell'infiammazione non infettiva).	sTREM-1 può essere prodotto localmente dalle cellule endoteliali, dalle cellule epiteliali tubulari o dalle cellule infiammatorie infiltranti durante la necrosi tubulare acuta. ^{105,106} Nei pazienti con sepsi, sTREM-1 nelle urine al ricovero in terapia intensiva ha previsto AKI a 48 h con AUC di 0,922,107 Valore diagnostico per S-AKI: AUC di 0,794 per il plasma e 0,707 per le urine; valore predittivo 24 ore prima della diagnosi di S-AKI: AUC di 0,746 per il plasma e 0,778 per l'urina

Tabella 6: Biomarcatori studiati in S-AKI [10].

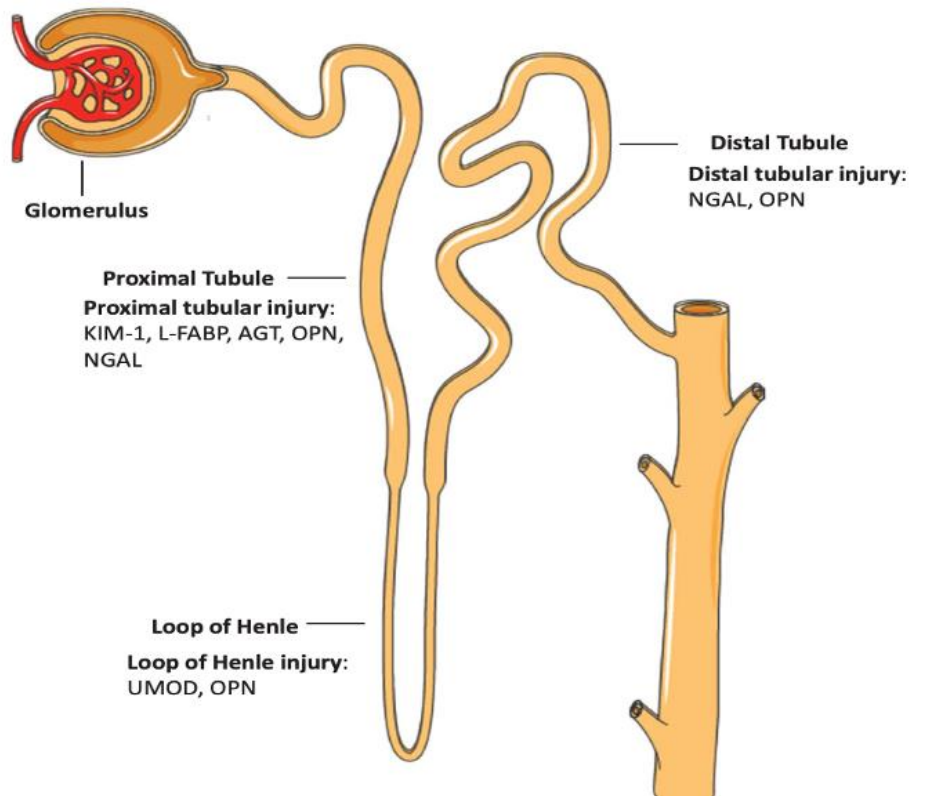


Figura 8: Sede di produzione di biomarkers in vari setting di danno tubulare [27].

Conclusioni

In conclusione, il PO-AKI è una complicanza comune degli interventi di chirurgia maggiore che si associa ad una prognosi peggiore nel lungo termine, per la maggiore insorgenza di malattia renale cronica, eventi cardiovascolari e morte. Se nel post-operatorio il paziente va incontro a sepsi, il rischio di danno renale acuto incrementa notevolmente (SA-AKI). La prevenzione del danno renale acuto nel contesto peri-operatorio si basa sull'identificazione dei pazienti a rischio di AKI, nella riduzione degli agenti nefrotossici e nel trattamento delle cause sottostanti. Nel contesto del SA-AKI vi è la possibilità di utilizzare trattamenti extracorporei, che oltre ad una funzione di supporto della funzione renale facilitano la risoluzione del quadro.

Le prospettive prognostiche del paziente che nel post-operatorio sviluppa sepsi con danno renale acuto dipendono dalla tempestiva messa in atto di misure terapeutiche e dalla personalizzazione del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Prowle, J. R. *et al.* Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nature Reviews Nephrology* (2021) <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00418-2>.
2. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury – Fingerprint — Experts@Minnesota.
3. Zarbock, A., Koyner, J. L., Hoste, E. A. J. & Kellum, J. A. Update on perioperative acute kidney injury. *Anesthesia and Analgesia* (2018) <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003741>.
4. Hobson, C., Singhanian, G. & Bihorac, A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient. *Critical Care Clinics* (2015) <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.007>.
5. Liu, K. D. & Palevsky, P. M. Introduction to Critical Care Nephrology and Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 570–571 (2022). <https://doi.org/10.2215/CJN.01400222>.
6. Li, S., Wang, S., Priyanka, P. & Kellum, J. A. Acute kidney injury in critically ill patients after noncardiac major surgery: Early versus late onset. *Crit. Care Med.* (2019) <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003710>.
7. Singer, M. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA – Journal of the American Medical Association* (2016) <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
8. Alexander Zarbock, Mitra K. Nadim, Peter Pickkers, Hernando Gomez, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* (2023) <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>.
9. Bellomo, R. *et al.* Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Medicine* (2017) <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>.
10. Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H. & Kellum, J. A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International* (2019) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>.
11. Petejova, N. *et al.* Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents— pathophysiology and biomarkers—a review. *International Journal of Molecular Sciences* (2020) <https://doi.org/10.3390/ijms21197115>.
12. Koh, W. U. *et al.* Staggered rather than staged or simultaneous surgical strategy may reduce the risk of acute kidney injury in patients undergoing bilateral TKA. *J. Bone Jt. Surg. – Am. Vol.* (2018) <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00032>.
13. Kishawi, D., Schwarzman, G., Mejia, A., Hussain, A. K. & Gonzalez, M. H. Low Preoperative Albumin Levels Predict Adverse Outcomes After Total Joint Arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* (2020) <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00511>.
14. Rao, P., Singh, N. & Tripathy, S. Risk Factors for the Development of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Joint Replacement Surgery: A Meta-Analysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* (2020) <https://doi.org/10.4103/1319-2442.292304>.
15. Bohl, D. D., Sershon, R. A., Fillingham, Y. A. & Della Valle, C. J. Incidence, Risk Factors, and Sources of Sepsis Following Total Joint Arthroplasty. *J. Arthroplasty* (2016) <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.05.031>.
16. Angerett, N. R. *et al.* Improving Postoperative Acute Kidney Injury Rates Following Primary Total Joint Arthroplasty. *J. Arthroplasty* (2022) <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.12.019>.
17. Jacob, K. A. *et al.* Intraoperative high-dose dexamethasone and severe AKI after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2015) <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080840>.
18. Pickkers, P. *et al.* Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury a randomized clinical trial. *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* (2018) <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14283>.
19. Tholén, M., Ricksten, S. E. & Lannemyr, L. Effects of levosimendan on renal blood flow and glomerular filtration in patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a double blind, randomized placebo-controlled study. *Crit. Care* (2021) <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03628-z>.
20. Bell, S. *et al.* Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *J. Am. Soc. Nephrol.* (2014) <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010035>.
21. Eden, G. *et al.* Safety and efficacy of the Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter to remove bacteria from the blood stream: results of the first in human study. *Crit. Care* (2022) <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04044-7>.
22. Poston, J. T. & Koyner, J. L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ (Online)* (2019) <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.
23. Joannes-Boyau, O. *et al.* High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): A multicentre randomized controlled trial. in *Intensive Care Medicine* (2013). <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2967-z>.
24. Ko, S. *et al.* A web-based machine-learning algorithm predicting postoperative acute kidney injury after total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* (2022) <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06258-0>.
25. K., A. *et al.* Association between low admission norton scale scores and postoperative complications after elective THA in elderly

- patients. *Orthopedics* (2012).
<https://doi.org/10.3928/01477447-20120822-13>.
26. Joannidis, M. *et al.* Use of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Conjunction With Classical Markers of Acute Kidney Injury. *Crit. Care Med.* (2019)
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003907>.
27. Yumeng Wen. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. CRITICAL REVIEWS IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000>.
28. Joseph L. Alge. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications, *CJASN* (2015).
<https://doi.org/2215/CJN.12191213>.

Danno renale acuto da funghi: un caso secondario ad ingestione di *Amanita echinocephala*

Nefrologo in corsia

Lorenzo D'Elia¹, Luciano Cencioni¹, Paola Vittoria Santirosi²

1 UOS Nefrologia e dialisi Ospedale "Santa Maria della Stella" Usl Umbria 2 Orvieto (TR)

2 UOC Nefrologia e dialisi Ospedale "San Giovanni Battista" Usl Umbria 2 Foligno (PG)



Lorenzo D'Elia

Corrispondenza a:

Lorenzo D'Elia

UOS Nefrologia e dialisi Ospedale "Santa Maria della Stella" Località Ciconia 1

05018 Orvieto (TR)

Email: lorenzo.delia@uslumbria2.it

Tel. :0763-307301

ABSTRACT

Le intossicazioni da funghi possono rappresentare un evento acuto con cui il nefrologo clinico deve approcciarsi e che spesso determinano il ricorso ad un trattamento dialitico in urgenza. Attraverso il caso clinico esposto, descriviamo le manifestazioni cliniche secondarie ad un'intossicazione acuta sostenuta da *Amanita echinocephalae* e forniremo una panoramica sulle principali intossicazioni fungine di interesse renale, la loro presentazione clinica, le strategie diagnostiche ed il successivo trattamento.

PAROLE CHIAVE: intossicazione da funghi, AKI, *Amanita echinocephala*

Introduzione

L'ingestione di funghi non commestibili o velenosi si presenta, spesso, con quadri sintomatici variabili a seconda del tipo di fungo consumato e delle tossine eventualmente presenti che possono determinare un coinvolgimento multisistemico, in particolar modo epatico, ma anche neurologico, muscolare e renale.

Focalizzando l'attenzione sul danno renale è possibile evidenziare come numerose specie fungine siano responsabili di eventi particolarmente acuti che, sovente, determinano il ricorso al trattamento emodialitico urgente e talvolta provocano un danno d'organo irreversibile con necessità di trattamenti dialitici cronici o di trapianto renale.

I funghi appartenenti al genere *Cortinarius*, in particolare le specie *orellanus* e *orellanoides* (noti anche come *C. speciosissimus* o *C. rubellus*), sono potenzialmente mortali e sono responsabili della sindrome orellanica, una condizione clinica secondaria ad una tossina (orellanina) in essi contenuta. Il meccanismo di tossicità dell'orellanina non è ancora del tutto compreso sebbene la somiglianza chimica tra questa tossina ed alcuni erbicidi, come il dipiridilici diquat (1,1'-etilene-2,2'-bipiridilio) e il paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilio), faccia ipotizzare che alla base del danno vi possa essere un meccanismo ossidativo cellulare con successiva sintesi di radicali liberi [1]. Questa teoria è stata confermata in sede sperimentale, essendo stati evidenziati a livello delle cellule tubulari, dei danni compatibili con uno stress ossidativo acuto [2]. Alla base di questo processo vi sarebbe, quindi, l'accumulo in sede renale dell'orellanina cui consegue la produzione di radicali anionici ortosemichinonici responsabili della produzione di radicali superossido, e la successiva induzione di stress ossidativo. Questo processo chimico determina un notevole consumo di ossigeno con conseguente ipossia secondaria, successivo esaurimento sia del glutatione che dell'ascorbato, oltre che il mancato ripristino degli agenti anti ossidanti tissutali [3]. I sintomi dell'avvelenamento da orellanina sono variabili. In generale, dopo un iniziale interessamento gastro intestinale (con vomito, diarrea, dolore addominale) si osserva un danno renale acuto (AKI) che si realizza in un arco temporale compreso tra i tre giorni e le due settimane e che, in una percentuale compresa tra il 30% e il 70% dei casi, richiede il ricorso al trattamento emodialitico sostitutivo che può diventare permanente fino a due terzi dei casi [4].

Anche il genere *Amanita*, che può essere suddiviso in sette gruppi [5], la cui commestibilità passa per la determinazione delle singole specie o dei gruppi di specie, è coinvolto nel determinismo di un danno renale acuto. I funghi appartenenti al gruppo delle *Caesareae* (*A. caesaria*) e delle *Vaginatae* (grisetto) sono commestibili senza particolari limitazioni, mentre le altre specie devono essere necessariamente considerate velenose. I cosiddetti "death caps", anche noti come "angeli distruttori" per via del cappuccio biancastro, ovvero l'*A. phalloides*, l'*A. virosa* e l'*A. verna* (sezione *Phalloideae*), risultano particolarmente velenosi poiché contengono ciclopeptidi epatotossici (amatossine, falloidina) che causano insufficienza epatica e renale fulminante curabili solo sintomaticamente, ma per cui non esiste una cura completa [6]. Rientra in questo gruppo anche l'*A. porrinensis* finora segnalata molto raramente nel bacino del Mediterraneo, principalmente in Italia e Spagna [7]. La principale tossina della specie *A. phalloides* è rappresentata dall'alfa-amanitina, un ottapeptide ciclico potente inibitore delle RNA polimerasi che, bloccando la produzione di m-RNA, determina l'arresto della sintesi proteica sia nelle cellule epatiche che renali [8]. Anche l'*A. muscaria* e l'*A. pantherina* sono da considerare specie velenose e sono responsabili della cosiddetta sindrome "panterinica," nonostante le loro tossine (acido ibotenico, muscimolo, muscarina) siano idrosolubili e pertanto facilmente eliminabili mediante bollitura ed eliminazione dell'acqua. Le tossine si comportano come alcaloidi psicoattivi, in particolare l'acido ibotenico e il muscimolo che sono strutturalmente simili all'acido gamma-aminobutirrico (GABA), ed agiscono

come neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale (SNC), stimolando i recettori per il glutammato [9]. Dopo l'ingestione, l'acido ibotenico e il muscimolo vengono rapidamente assorbiti nel tratto gastrointestinale e attraversano la barriera emato-encefalica per mezzo di un sistema di trasporto attivo. Nel SNC l'acido ibotenico viene rapidamente decarbossilato a muscimolo, che sembra essere l'agente responsabile della maggior parte dei sintomi. L'alternanza dei livelli sierici tra muscimolo e acido ibotenico è responsabile della fluttuazione dei sintomi del SNC [10]. Tali funghi, tuttavia, pur presentando notevole coinvolgimento sistemico, non determinano particolare interessamento renale. Negli ultimi decenni è stata posta attenzione alle *Amanite* appartenenti alle specie delle *Amidelle* e *Lepidelle* come: *A. proxima*, *A. smithiana*, *A. Echinocephala*, *A. boudieri* e *A. gracilior*, che sarebbero tutte in grado di determinare un interessamento renale reversibile detto sindrome norleucinica [11]. Altre specie fungine di interesse renale, sono rappresentate dai generi *Tricholoma* (*T. equestre* e *T. Terreum*), *Russula* (*subnigricans*), *Leccinum* spp. e *Boletus* spp. che attraverso le micotossine Acido carbossilico cicloprop-2-ene e Saponaceolide B e M, determinano una raddomiosi acuta e danno renale secondario [12].

Epidemiologia

Si stima che delle circa 100.000 specie fungine presenti nel mondo, più di 100 siano tossiche. Negli Stati Uniti il National Poison Data System riporta che, nel periodo compreso tra il 1999 e il 2016, sono stati segnalati 33.700 casi (7428/anno) di avvelenamento da funghi, principalmente in seguito ad ingestione, generalmente non intenzionale (83%, $P < 0,001$), che si manifestano o senza danno o con danni minori (86%, $P < 0,001$) sovente limitati al distretto gastroenterico. Oltre agli anziani, risultano colpiti anche i bambini con età < 6 anni (62%, $P < 0,001$) e circa 704 esposizioni hanno determinato gravi danni sistemici [13]. In Italia i dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità e relativi al centro antiveleni (CAV) di Milano riportano come, nel periodo compreso tra il 1998 e il 2017, siano state segnalate 15.864 richieste di consulenza per intossicazione da funghi; di queste, 12.813 relative a casi clinici, mentre le restanti per l'ottenimento di informazioni aggiuntive o a richiami per follow-up da parte dei medici. Anche nel nostro paese le fasce d'età maggiormente interessate includono i pazienti con età compresa tra i 15 ed i 50 anni (39% del totale delle intossicazioni) e le cause principali sono secondarie ad ingestione volontaria associata alla scarsa conoscenza micologica [14].

Si riportano nella Figura 1 le percentuali di provenienza delle richieste di consulenza trattate dal CAV di Milano suddivise per regione.

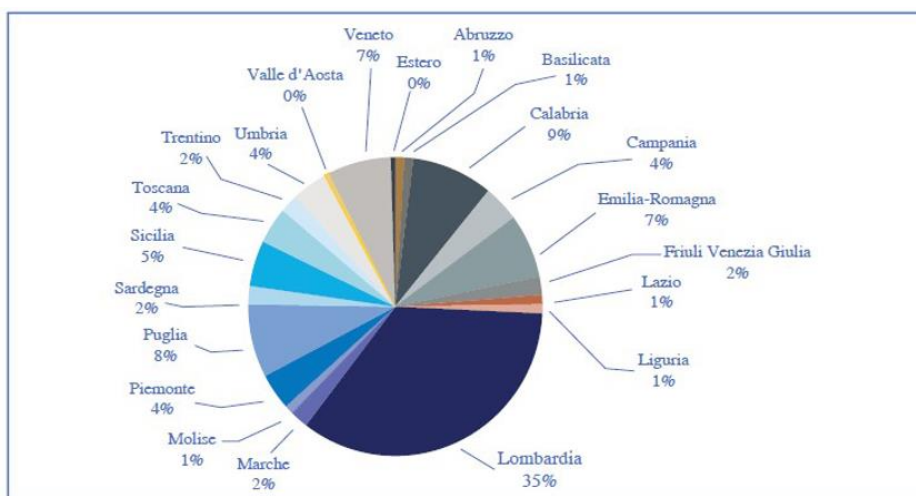


Figura 1: Provenienza delle richieste al Centro Antiveleni di Milano per casi di intossicazione fungina dal 01.01.1998 al 31.12.2017 [14].

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di un maschio caucasico di 68 anni che, nell'ottobre 2022, accedeva presso il pronto soccorso del nostro ospedale lamentando: nausea, astenia profonda, alvo diarroico da circa quattro giorni, mialgie diffuse e dolore in sede retrosternale. Dall'anamnesi patologica prossima, si apprendeva del consumo di funghi, da lui stesso raccolti nei terreni circostanti la propria abitazione, avvenuto cinque giorni prima dell'accesso in pronto soccorso e del successivo sviluppo dei sintomi precedentemente descritti dopo circa dieci ore dall'ingestione, cui si era associata oliguria nelle quarantotto ore antecedenti l'accesso. Agli esami ematologici eseguiti in regime di urgenza, si evidenziava un quadro di AKI (creatinina sierica 19,84 mg/dl, Azotemia 372 mg/dl) in assenza di precedenti quadri di nefropatia noti, essendo l'ultimo valore della creatinina sierica disponibile, risalente a febbraio 2022, pari a 0,98 mg/dl. Gli altri esami ematochimici mostravano un incremento della alanina amino transferasi (124 U/l) normalità dell'aspartato aminotransferasi (31 U/l), ed un incremento sia della lattica deidrogenasi (1210 U/l) che degli enzimi pancreatici (amilasi: 120 U/l; lipasi 131 U/l). Nella norma gli elettroliti sierici (Na⁺ 136 mmol/l; K⁺ 4,9 mmol/l). Si eseguiva inoltre un'emogasanalisi che documentava una lieve acidosi metabolica (pH 7,35 PCO₂ 28 mmHg Po₂ 82,9 mmHg HCO₃⁻ 15,7 mmol/l EB -9,7mmol/l).

Dall'anamnesi patologica remota, si apprendeva di una pregressa cardiopatia ischemica (nel 2011) con necessità di by-pass aortocoronarico. Per il riscontro di elevati livelli sierici di NT-proBNP (15681 pg/ml), ed in considerazione dei pregressi anamnestici, veniva eseguita una consulenza cardiologica con ecocardiogramma in cui si documentava la presenza di acinesia del setto interventricolare (SIV) inferiore medio basale e della parete inferiore che appariva iperecogena. Nel sospetto di embolia polmonare, si propendeva per l'esecuzione di angio TC con mezzo di contrasto (MDC) e successivo avvio del trattamento emodialitico. Lo studio angio TC documentava la presenza di alcuni minimi difetti di opacizzazione di verosimile significato tromboembolico a carico di alcuni rami arteriosi polmonari tributari per il segmento postero-basale del lobo inferiore di destra, non si osservavano franchi addensamenti parenchimali con i caratteri della flogosi bilateralmente mentre erano evidenti alcune aree di disventilazione a carico di entrambe le piramidi basali. Le cavità pleuriche apparivano libere da versamento.

Una volta eseguito l'esame contrastografico e in considerazione del quadro di grave insufficienza renale, previa acquisizione del consenso informato, si provvedeva al posizionamento sotto guida ecografica, di catetere venoso centrale (CVC) temporaneo 24 cm in vena femorale sinistra e all'avvio di trattamento emodialitico sostitutivo. Al termine del trattamento emodialitico urgente, il paziente veniva ricoverato presso il reparto di medicina interna del nostro ospedale per il proseguimento dell'iter diagnostico e terapeutico.

All'ingresso in reparto le condizioni cliniche generali apparivano in lieve miglioramento rispetto alla precedente valutazione eseguita in regime di urgenza, infatti, pur evidenziandosi un quadro di oliguria (200 ml di urine ipercromiche), non si segnalavano particolari alterazioni alle principali obiettività cliniche. L'esame chimico-fisico delle urine documentava presenza di lieve proteinuria, cilindruria ed ematuria. Assenza di batteriuria.

Nei tre giorni successivi all'accesso, sono stati eseguiti quotidiani trattamenti emodialitici della durata di quattro ore ciascuno senza impostare calo del peso giacché non si riscontravano condizioni di sovraccarico sistemico (vena cava inferiore valutata ecograficamente 13 mm). I principali distretti venosi sono stati valutati tramite ecocolordoppler che ha escluso presenza di trombosi venosa profonda e superficiale a livello degli arti inferiori, mentre tramite ecocolordoppler dei trochi sovraortici (TSA) sono state documentate bilateralmente aree di minima patologia ateromasica di parete in sede di biforcazione e bulbo carotideo, pervie le arterie vertebrali.

Dal terzo giorno di ricovero si assisteva a una progressiva ripresa della diuresi (inizialmente 1700 ml) e all'instaurarsi di poliuria a partire dalla quinta giornata (2700 ml di urine chiare) che si manteneva per quattro giorni. Successivamente la diuresi si è attestata su valori medi giornalieri di 1500 ml. In seguito a questi eventi e all'ulteriore riduzione dei valori della creatinina sierica e dell'azotemia si impostava una dialisi trisettimanale.

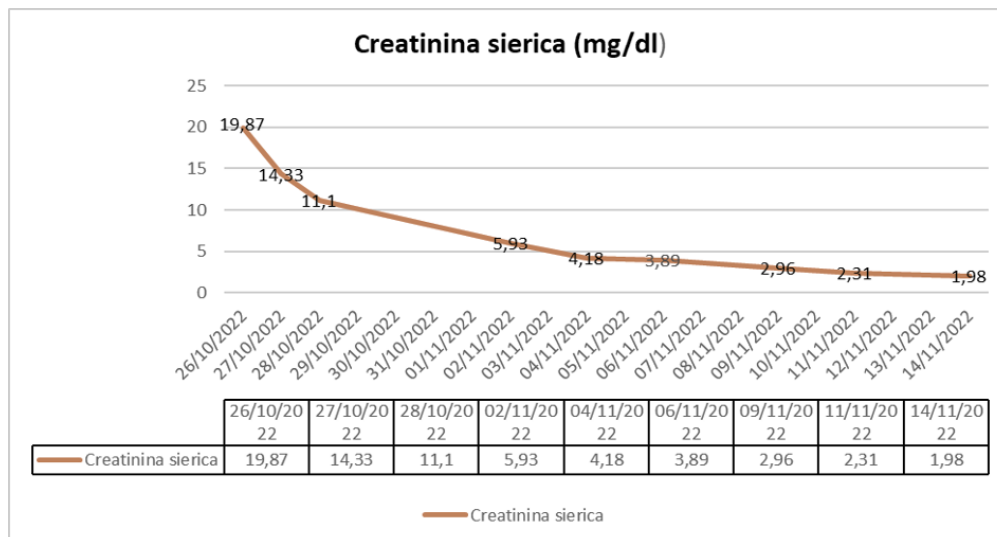


Grafico 1: andamento della creatinina sierica del paziente.

Come evidenziato dal Grafico 1 il ricovero è durato venti giorni, in cui si sono rese necessarie complessivamente otto sedute emodialitiche, di cui quattro consecutive, per ottenere un miglioramento clinico tale da poter sospendere il trattamento emodialitico e rimuovere l'accesso vascolare provvisorio. L'analisi micologica del fungo (riportato nelle immagini successive) ha confermato che si trattava di una *Amanita* e nello specifico dell'*echinocephala* che come l'*amanita proxima* determina dei sintomi principalmente renali con conseguente insufficienza renale acuta, oligo-anuria e lieve danno tubulare, mentre l'interessamento epatico risulta abbastanza modesto caratterizzandosi per un lieve incremento delle transaminasi solitamente reversibile.



Figura 2A-2B: Fungo assunto dal paziente; visione superiore e inferiore.

Attualmente il paziente presenta lieve insufficienza renale residua (Cr_s 1,4 mg/dl; azotemia 40 mg/dl) e prosegue periodico follow-up presso i nostri ambulatori nefrologici.

Discussione

L'*Amanita echinocephala* è un fungo normalmente presente nelle regioni centrali del nostro paese e che cresce generalmente nei pressi di boschi di latifoglie nel periodo tardo estivo e autunnale. Come evidenziato dal nome, sia di derivazione greca (*echinos*: porcospino) che latina (*cephalus*: capo), l'elemento che lo contraddistingue è rappresentato dalla presenza di formazioni spinose localizzate prevalentemente sul cappello (da 6 a 15 cm di diametro) che assume sostanzialmente una forma dapprima emisferica, quindi convessa, piano-convessa e che si presenta generalmente di colore grigio chiaro o grigio-argentato, ma talvolta anche grigio-brunastro chiaro. Tipicamente questo fungo presenta un gambo cilindrico, bianco, attenuato all'apice e bulboso alla base con la presenza di un anello pendulo. Caratteristicamente può essere confuso con la commestibile *Amanita ovoidea* specie nelle prime fasi di sviluppo [15] e con la *Macrolepiota procera* (comunemente noto come mazza di tamburo), per la presenza delle caratteristiche scaglie sul cappello.



Figura 3: Esemplici di *Macrolepiota procera*. Foto tratta da Rivista italiana di Agraria [16].

Il danno renale determinato da questa particolare classe di funghi rientra in una sindrome recentemente definita “norleucinica” o nefrotossica che, almeno inizialmente, insorge con nausea e vomito, 10-12 ore dopo l'ingestione, e che successivamente determina una grave insufficienza renale acuta e lieve epatite associata [11]. La presenza di una tossina simil smithiana anche nell'*A. echinocephala*, è stata dimostrata attraverso l'uso della cromatografia su strato sottile (TLC) e analisi diretta del materiale. La determinazione delle amatossine è stata eseguita su piastra di silice e successiva TLC di 2µl di estratto di corpo fruttifero (gel di silice 60, Merck 105721), trattato con 2-butossietanolo-idrossido di ammonio acquoso al 25% (7:3) e aldeide cinnamica allo 0,2% v/v come sistema solvente. Le amatossine sono apparse come macchie viola a R f = 0,39 (α -amanitina) o R f = 0,33 (β -amanitina) dopo l'esposizione del cromatogramma al vapore di HCl [17]. La tossina di *A. smithiana* è rilevabile applicando il sistema sopra descritto ad un R f di 0,44, e si colora di rosso arancio con ninidrina e di giallo con reagente di Morgan-Elson e Ehrlich [11–18]. Lo spot a R f = 0,4 degli estratti del materiale campione, utilizzato per identificare la tossina *A. smithiana*, ha mostrato reazioni identiche anche per i corpi fruttiferi di tutte le specie imparentate con il genere *Lepidella* come *A. gracilior*, *A. boudieri* e *A. echinocephala* che pertanto devono essere

considerate tossiche per la presenza di amatossina smithiana.

L'esatto meccanismo alla base dell'insufficienza renale non è del tutto conosciuto. Alcuni autori attribuiscono l'insufficienza renale alla massiva infiltrazione linfocitaria, alla conseguente formazione di cilindri cellulari e successiva ostruzione tubulare; mentre per altri, alla base del danno vi sarebbe l'accumulo nel lume tubulare, di materiale cellulare proveniente dalla citolisi epatica. Attualmente pochi casi sono stati sottoposti a biopsia e, in generale, mostrano un quadro di nefrite tubulo-interstiziale con marcata infiltrazione linfocitaria, cilindri eosinofili intratubulari e necrosi tubulare con assenza di interessamento vascolare e glomerulare. L'immunofluorescenza è negativa per depositi di complemento e immunoglobuline [11–19].

In generale, la sindrome norleucinica tende a determinare un quadro di insufficienza renale transitoria, tuttavia l'analisi del fungo e una valutazione micologica risultano fondamentali per porre diagnosi differenziale tra questa sindrome e la sindrome orellanica ben più grave e spesso responsabile di un danno irreversibile [20]. Un indizio in tal senso, può essere fornito dalla differente latenza clinica esistente tra le due sindromi, infatti la sindrome orellanica presenta un'insorgenza generalmente più tardiva rispetto alla sindrome norleucinica [21]. La presentazione clinica dei pazienti che hanno assunto funghi contenenti norleucina si caratterizza da una sintomatologia subdola che insorge generalmente dopo 10-12 ore dall'ingestione.

I primi sintomi sono perlopiù gastrointestinali e si caratterizzano per nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e diaforesi [22]. Dopo un periodo variabile compreso tra le 6 e le 24 ore, la nausea e il vomito in genere si risolvono o si autolimitano [23]. Generalmente dai tre ai sei giorni l'ingestione dei funghi, i pazienti iniziano a sviluppare sintomi di insufficienza renale, che si manifesta di solito con contrazione della diuresi fino all'anuria e sono proprio questi sintomi a spingere il paziente a richiedere un'assistenza medica, essendo i sintomi iniziali autolimitanti. L'insufficienza renale che ne consegue si risolverà gradualmente nell'arco di diverse settimane o mesi con un'adeguata terapia di supporto. La diagnosi è solitamente clinica e allo stato attuale non esistono test per l'identificazione delle tossine norleuciniche; pertanto, l'identificazione micologica riveste un ruolo cruciale. Nei casi in cui non sia stata possibile l'osservazione diretta del fungo, sono state impiegate con successo identificazioni digitali tramite l'ausilio di fotografie, al fine di escludere quei funghi che possono determinare intossicazioni particolarmente aggressive ed orientare il trattamento clinico [24].

Come trattamento di prima linea, se possibile, è utile tentare entro un'ora una decontaminazione dall'ingestione del fungo tramite l'utilizzo di carbone attivo (1 g/kg, dose massima: 50 g), poiché i funghi, come la maggior parte degli xenobiotici complessi, sono in grado di legarsi a tale sostanza ed essere quindi inattivati ed eliminati [23]. La necessità del ricorso ad un trattamento emodialitico deve essere considerata in tutti i casi in cui si determina una grave insufficienza renale acuta, specie in presenza di anuria, o di alterazioni elettrolitiche o dell'equilibrio acido base tali non essere immediatamente correggibili o che possano rappresentare un pericolo immediato per la vita del paziente.

Conclusioni

Possiamo affermare che il danno renale acuto sostenuto dal consumo di funghi è più frequente di quanto si possa pensare e che spesso si associa ad un interessamento sistemico. Particolarmente importante è la conoscenza della specie fungina che può associarsi a un danno renale acuto; pertanto, risulta di primaria importanza una valutazione micologica per definire un corretto iter terapeutico. Inoltre è assolutamente sconsigliabile ai pazienti il consumo di funghi di dubbia provenienza essendo, come evidenziato dai dati epidemiologici, proprio l'ignoranza micologica la prima causa dei gravi danni secondari a questi alimenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Schumacher T, Høiland Mushroom poisoning caused by species of the genus *Cortinarius* Fries. *Arch Toxicol*. 1983 Jun;53(2):87-106. <https://doi.org/10.1007/BF00302720>.
2. Nilsson UA, Nyström J, Buvall L, Ebefors K, Björnson-Granqvist A, Holmdahl J, Haraldsson B. The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates cellular defenses. *Free Radic Biol Med*. 2008 Apr 15;44(8):1562-9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.017>.
3. Dinis-Oliveira RJ, Soares M, Rocha-Pereira C, Carvalho F. Human and experimental toxicology of *Hum Exp Toxicol*. 2016 Sep;35(9):1016-29. <https://doi.org/10.1177/0960327115613845>.
4. Danel VC, Saviuc PF, Garon D. Main features of *Cortinarius* spp. poisoning: a literature review. *Toxicol*. 2001 Jul;39(7):1053-60. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(00\)00248-8](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(00)00248-8).
5. Tullos RIF, Yang z. <http://www.amanitaceae.org>.
6. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):427-36. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000153531.69448.49>.
7. Pablo Alvarado, Antonia Gasch-Illescas, Sylvie Morel, et al. "Amanita Section Phalloideae Species in the Mediterranean Basin: Destroying Angels Reviewed" *Biology (Basel)* 2022 May; 11(5): Published online 2022 May 18. <https://doi.org/10.3390/biology11050770>.
8. Hydzik P, Bielański W, Ponka M, Wójcicki M, Lubikowski J, Pach J, Pawlik W. Usefulness of ¹³C-methacetin breath test in liver function testing in *Amanita phalloides* poisoning; breast feeding woman case. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Dec;46(10):1077-82. <https://doi.org/10.1080/15563650802353309>.
9. Michelot D, Melendez-Howell LM. *Amanita muscaria*: chemistry, biology, toxicology, and *Mycol Res*. 2003 Feb;107(Pt 2):131-46. <https://doi.org/10.1017/s0953756203007305>.
10. Rampolli FI, Kamler P, Carnevale Carlino C, Bedussi F. The Deceptive Mushroom: Accidental *Amanita muscaria* Poisoning. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Feb 2;8(3):002212. https://doi.org/10.12890/2021_002212.
11. Kirchmair M, Carrilho P, Pfab R, Haberl B, et al. *Amanita* poisonings resulting in acute, reversible renal failure: new cases, new toxic *Amanita* mushrooms. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1380-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr511>.
12. Beaumier M, Rioult JP, Georges M, Brocheriou I, Lobbedez T, Lanot A. Mushroom Poisoning Presenting With Acute Kidney Injury and Elevated Transaminases. *Kidney Int Rep*. 2019 Mar 4;4(6):877-881. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.02.016>.
13. Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(1):63-80. <https://doi.org/10.3109/15563659309000374>.
14. Assisi F et al. Epidemiologia e clinica delle intossicazioni da funghi in Italia: valutazione retrospettiva di 20 anni (1998-2017) del Centro Antiveleni di Milano. *Boll Epid Naz, Ist Sup Sanità*. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2019/aprile/epidemiologia-intossicazione-funghi>.
15. de Haro L, Jouglard J, Arditti J, David Insuffisance rénale aiguë lors d'intoxication par *Amanita proxima*: expérience du Centre anti-poisons de Marseille [Acute renal insufficiency caused by *Amanita proxima* poisoning: experience of the Poison Center of Marseille]. *Nephrologie*. 1998;19(1):21-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9551448/>.
16. Marco Salvaterra Anno 2012 » N. 155 – 1 novembre 2012 rivistadiagricultura.org/articoli/anno-2012/mazza-di-tamburo-macrolepiota-procera. <https://www.rivistadiagricultura.org/articoli/anno-2012/mazza-di-tamburo-macrolepiota-procera/>.
17. Palyza Schnelle Identifizierung von Amanitinen in Pilzgeweben [Rapid identification of amanitins in mushroom tissues (author's transl)]. *Arch Toxicol*. 1974;32(2):109-14. <https://doi.org/10.1007/BF00316231>.
18. Pelizzari V, Feifel E, Rohrmoser MM, et al. Partial purification and characterisation of a toxic component of *Amanita smithiana*, *Mycologia*, 1994, vol. 86 (pg. 55-560) <https://doi.org/10.1080/00275514.1994.12026449>.
19. Mancini A, Assisi F, Balestreri S, Angelini P, Bozzi M, Cuzzola C, Davanzo F, Giancaspro V, Laraia E, Nisi MT, Proscia A, Tarantino G, Vitale O, Petrarulo F. Nefropatia tubulo-interstiziale acuta da *amanita proxima* [A rare case of acute renal failure related to *amanita proxima* ingestion]. *G Ital* 2015 Jul-Aug;32(4):gin/32.4.10. http://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A32V4_00218_10.pdf?x85047.
20. Diaz JH. Nephrotoxic Mushroom Poisoning: Global Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management. *Wilderness Environ Med*. 2021 Dec;32(4):537-544. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2021.09.002>.
21. Frank H, Zilker T, Kirchmair M, Eyer F, Haberl B, Tuerkoglu-Raach G, Wessely M, Gröne HJ, Heemann Acute renal failure by ingestion of *Cortinarius* species confounded with psychoactive mushrooms: a case series and literature survey. *Clin Nephrol*. 2009 May;71(5):557-62. <https://doi.org/10.5414/cnp71557>.

22. Leathem AM, Pursell RA, Chan VR, Kroeger PD. Renal failure caused by mushroom poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(1):67-75.
<https://doi.org/10.3109/15563659709001168>.
23. Warden CR, Benjamin DR. Acute renal failure associated with suspected *Amanita smithiana* mushroom ingestions: a case series. *Acad Emerg Med.* 1998 Aug;5(8):808-
<https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02508.x>.
24. Fischbein, C.B., Mueller, G.M., Leacock, P.R., Wahl, M.S. and Aks, S.E. (2003), Digital Imaging: A Promising Tool for Mushroom Identification. *Academic Emergency Medicine*, 10: 808-811.
<https://doi.org/10.1197/aemj.10.7.808>.

L'omentopessi nel malfunzionamento del catetere peritoneale

Nefrologo in corsia

Vincenzo Cosentini¹, Ivano Dal Dosso², Michela Scollica², Alireza Hasheminia², Linda Gammaro¹, Alessandro Petrolino¹, Deborah Millardi¹, Alessia Corvo¹, Carlo Rugiu¹

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi San Bonifacio, Verona, Italia

2 U.O.C. Chirurgia Generale San Bonifacio, Verona, Italia

Corrispondenza a:

Vincenzo Cosentini
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
37047 San Bonifacio (Vr)
Tel. 045-6138832



Vincenzo Cosentini

ABSTRACT

Tra le varie problematiche relative alla metodica della dialisi peritoneale, dopo le cause infettive, il rischio di malfunzionamento del catetere ha un ruolo rilevante nel condizionamento del prosieguo della metodica, attestandosi fino al 15-18% delle cause totali di drop-out dalla dialisi. Quando le manovre non invasive, come l'uso di lassativi per la stimolazione della peristalsi intestinale o di eparina e/o urochinasi, non sortiscono alcun effetto, la videolaparoscopia è l'unica metodica che rileva in modo diretto le cause precise di malfunzionamento del catetere peritoneale. Quelle riscontrate sono, con frequenza decrescente, l'avvolgimento del catetere tra le anse intestinali e l'omento (wrapping), la dislocazione del catetere, la combinazione di wrapping e dislocazione, l'occlusione del catetere da tappo di fibrina, le aderenze tra l'intestino e la parete addominale, l'occlusione del catetere da appendici epiploiche o da tessuto annessiale e, occasionalmente, la presenza di una neoformazione tissutale endoperitoneale avvolgente ed ostruente il catetere peritoneale. Riportiamo il caso di un paziente giovane di etnia africana che, dopo soli cinque giorni dal posizionamento del catetere mostra malfunzionamento e, sottoposto ad una videolaparoscopia, mette in evidenza un wrapping con invaginazione di tessuto omentale all'interno del catetere; dopo sbrigliamento omentale si poteva riprendere un buon lavaggio del cavo peritoneale con eparina e dopo un paio di settimane iniziare la dialisi peritoneale automatizzata (APD). A distanza di circa un mese si verifica nuovo malfunzionamento senza segni di coprostasi o problemi al radiogramma dell'addome, ma con successiva cateterografia si certifica il blocco del drenaggio; segue nuova cateterografia ed omentopessi con definitiva soluzione del malfunzionamento del Tenckhoff.

PAROLE CHIAVE: dialisi peritoneale, catetere peritoneale, omentopessi

Introduzione

La dialisi peritoneale rappresenta un'opzione dialitica in cui l'accesso alla cavità addominale rimane uno dei punti più importanti sia per la sopravvivenza della tecnica [1] che per la dislocazione o l'infezione del catetere, quali principali cause di fallimento della metodica. Un problema collegato all'accesso suddetto è rappresentato sicuramente dal malfunzionamento del catetere che, se si verifica, comporta l'impossibilità di eseguire in maniera adeguata la dialisi peritoneale, condizionando la sopravvivenza tecnica del catetere e spesso anche il proseguimento della metodica dialitica stessa [2-4]. Il rischio di malfunzionamento del catetere peritoneale è di circa il 15-18% l'anno [5, 6]. Le tecniche di posizionamento che prevedono l'esecuzione di procedure quali l'omentectomia, l'omentopessi [7-11], la tunnellizzazione nel retto o la fissazione intra-addominale, sembrano presentare una ridotta insorgenza di malfunzionamento [12, 13]. È opinione condivisa che il catetere peritoneale "ideale" dovrebbe quantomeno assicurare un rapido flusso bidirezionale senza comparsa di complicanze (leakage o infezioni) e che non esista in realtà una variante di catetere superiore all'altra, conferendo al nefrologo la scelta decisiva del tipo di catetere; queste caratteristiche sono sempre state tipiche del catetere originale di Tenckhoff e le sue varianti, proposte successivamente nel tentativo di ridurre le comunque possibili complicanze. Accanto al classico catetere di Tenckhoff, ideato nel 1968, oggi troviamo tutta una serie di varianti che possono personalizzare la scelta del nefrologo. Il materiale usato è il silicone dotato di minor azione irritante rispetto al polivinile o altri materiali in precedenza utilizzati, atraumatico per i tessuti circostanti, morbido, flessibile e privo di plasticizzanti rilasciabili clinicamente dannosi. Nella forma per l'adulto la lunghezza complessiva è di circa 40 cm, strutturata in un segmento intraperitoneale dritto munito di multipli forellini, un segmento transparietale o intramurale, un segmento sottocutaneo ed un segmento esterno o extra-addominale; il diametro interno è di 2,6 mm; due cuffie di poliestere (Dacron), una profonda intramurale ed una superficiale sottocutanea, lo ancorano ai tessuti; una striscia radiopaca ne permette infine una facile identificazione radiologica in caso di dislocazioni o rotture accidentali. Nel corso degli anni sono state proposte numerose varianti tanto da avere attualmente a disposizione sul mercato diverse combinazioni per quanto riguarda il numero delle cuffie (1 o 2), la configurazione dell'estremità intraperitoneale dritta (straight) o a spirale (coiled), la conformazione del tratto sottocutaneo del catetere dritta o precurvata a "collo di cigno" (swan-neck), la presenza infine di dispositivi atti a impedire la dislocazione del tratto intraperitoneale. Una variante ampiamente usata è, appunto, il catetere Swan-Neck, ovvero un Tenckhoff classico caratterizzato tuttavia da una precurvatura del tratto sottocutaneo compreso fra le due cuffie con un angolarità di 170°-180°, tale da ricordare la sinuosità del collo di cigno che consente di direzionare verso il basso l'uscita del catetere agevolando il drenaggio verso l'esterno di eventuali secrezioni, riducendo così le complicanze infettive dell'exit site ed annullando la memoria elastica del catetere riducendo la dislocazione. Un'altra variante è il catetere Toronto Western Hospital (TWH), un Tenckhoff caratterizzato dalla presenza di due dischi di silicone posizionati perpendicolarmente nell'ultima porzione del tratto intraperitoneale del catetere con il duplice scopo di tenere lontani l'omento e le anse intestinali dai forellini di deflusso e di minimizzare la migrazione del tip; gli svantaggi includono una maggiore difficoltà nell'impianto e nella rimozione del catetere dell'estremità intraperitoneale e l'estrusione della cuffia superficiale. Altra variante il catetere a T di Ash e Janlel, con una porzione intraperitoneale, posizionata a contatto con il peritoneo parietale e che presenta, anziché i forellini laterali, 8 ampie scanalature a becco di flauto; le scanalature e la forma a T garantirebbero rispettivamente un miglior flusso e minori problemi di dislocazione. Altra variante è il catetere autolocante di Di Paolo, un Tenckhoff dritto caratterizzato da un piccolo cilindro di tungsteno dal peso di 12 grammi incorporato nell'estremità intraperitoneale del catetere; un tale "appesantimento" ne impedirebbe la dislocazione al di fuori della pelvi ma potrebbe provocare decubito. Un aspetto che sicuramente incide sulla scelta del tipo di catetere è la sua

lunghezza che può variare in funzione della conformazione fisica del paziente: il catetere Swan-Neck, indicato nei pazienti obesi, con uscita presternale è una variante con estremità a spirale, composto da due cateteri in silicone collegati fra di loro in modo termino-terminale da un raccordo di titanio: la parte inferiore costituisce il segmento intra-addominale e parte del segmento intramurale, quello superiore o toracico costituisce la rimanente parte del segmento intramurale e tutto il tunnel sottocutaneo dotato di 2 cuffie di Dacron. Altra variante è il Vicenza cath, un catetere di Tenckhoff diritto a doppia cuffia caratterizzato da una minor lunghezza del tratto intraperitoneale (8 cm vs 15 cm) rispetto al modello originale, ideato dal gruppo di Vicenza ed indicato per l'infissione in sede sovrapubica nell'intento di limitare il rischio di intrappolamento omentale e sua dislocazione.

Oltre alla sede dell'exit-site e al tipo di catetere, è l'omento che gioca un ruolo fondamentale sia per la dialisi peritoneale che per l'equilibrio della cavità addominale e dei suoi visceri. Esso è una formazione sierosa che avvolge gli organi addominali e si distingue in "grande omento" (o grande epiploon o epiploon gastro-colico), plicatura del peritoneo viscerale ed infiltrato di adipe estesa dallo stomaco al colon trasverso che ricopre la massa intestinale a guisa di grembiule, e "piccolo omento" che unisce lo stomaco al fegato.

Il piccolo omento stabilizza i vari organi e veicola alcuni vasi (arteria epatica, dotto coledoco, vena porta). Il grande omento costituisce, invece, una sorta di lamina ventrale che protegge tutti o buona parte degli organi della cavità addominale. Un'anamnesi attenta può essere importante per identificare cause di malfunzionamento come la presenza di costipazione, di frustoli di fibrina e di liquido peritoneale ematico durante lo scarico. Inoltre, la stessa posizione che il paziente deve assumere per evitare problemi di drenaggio può essere indicativa della posizione del catetere all'interno della cavità addominale. Una radiografia dell'addome in proiezioni antero-posteriore e laterale ed, eventualmente, anche in posizione supina, è necessaria per verificare la posizione del catetere e per confermare il sospetto di una sua dislocazione o angolazione e per evidenziare un intasamento fecale del colon. In generale, le metodiche di salvataggio del catetere peritoneale malfunzionante possono essere distinte in tecniche non invasive, o conservative, e tecniche invasive che necessitano di un intervento chirurgico. Tra quelle non invasive, l'uso di lassativi (polietilenglicole, macrogol, etc.), favorendo la motilità intestinale, può aiutare a riportare alla posizione ideale il catetere peritoneale. Sempre tra quelle non invasive, nel caso in cui ci siano problemi di carico/scarico legati ad ostruzione intraluminale certa o sospetta, talvolta sono efficaci le manipolazioni intraluminali come l'introduzione di liquido di dialisi a pressione positiva, l'introduzione di eparina o di urochinas [14] o di spazzolini endoscopici, cateteri ureterali o del catetere di Fogarty. In quelle invasive, la videolaparoscopia rappresenta l'unica vera metodica che rileva in modo diretto le cause di malfunzionamento del catetere peritoneale e permette inoltre una precoce ripresa della dialisi rispetto alla procedura laparotomica in relazione alla sua mininvasività. Quelle riscontrate sono, con frequenza decrescente, l'avvolgimento del catetere tra le anse intestinali e l'omento (omental wrapping) [15-18], la dislocazione del catetere, la combinazione di wrapping e dislocazione, l'occlusione del catetere da tappo di fibrina, le aderenze tra l'intestino e la parete addominale, l'occlusione del catetere da appendici epiploiche o da tessuto annessiale. Una neoformazione tissutale endoperitoneale che avvolge ed ostruisce il catetere peritoneale viene riscontrata solo occasionalmente. Una recente revisione sistematica, attraverso una ricerca bibliografica su Medline, EMBASE, Scopus e Cochrane Library ed in accordo con la Cochrane Collaboration, nel febbraio 2021 ha posto l'attenzione su pazienti sottoposti ad inserimento del catetere peritoneale con e senza manipolazione omentale. I risultati, comunque correlati da bassa a moderata qualità dei dati, hanno messo in evidenza che la manipolazione omentale eseguita al momento dell'inserimento del catetere peritoneale, attraverso tecniche di videolaparoscopia, conferisce benefici in termini di ridotta ostruzione e fallimento che ne richiedano successivamente la rimozione [19].

Caso clinico

Riportiamo il caso clinico di un paziente di sesso maschile, di etnia africana, di 48 anni, lavoratore metalmeccanico con una storia anamnestica di gozzo multinodulare tossico dall'età di 36 anni ed ipertensione arteriosa nota dall'età di 43 anni. Nel maggio 2021 aveva riscontrato un quadro di malattia renale cronica IV, sino ad allora misconosciuta, da causa ignota (reni ecograficamente piccoli) ma probabilmente ad etiologia nefroangiosclerotica.

Ad inizio 2022 aveva rifiutato di iniziare il trattamento emodialitico presso altro centro per poi essere costretto, dopo pochi mesi, ad iniziare l'emodialisi attraverso un catetere venoso centrale temporaneo, sostituito dopo sole 48h dal suo posizionamento per infezione da *S. aureus*. Il paziente veniva trasferito per competenza territoriale presso il nostro centro per proseguire l'emodialisi e lo stesso, nel corso di un nostro colloquio predialisi, aveva accettato di intraprendere la strada della dialisi peritoneale, data la giovane età ed il tipo di lavoro.

Contemporaneamente alla decisione di essere valutato per la dialisi peritoneale, il paziente accettava di iniziare tutti gli esami strumentali ed ematochimici valevoli per il potenziale inserimento in lista d'attesa per trapianto di rene da donatore cadavere (non erano disponibili potenziali donatori viventi). A seguito di riscontro di tampone cutaneo e nasale positivi allo *S. aureus*, veniva preventivamente sottoposto a terapia antibiotica (vancomicina ev in centro dialisi), anche propedeutica al successivo posizionamento del catetere peritoneale. Dopo un paio di settimane di emodialisi nel nostro centro, veniva sottoposto ad intervento, in anestesia spinale ed in laparotomia, di posizionamento di catetere di Tenckhoff in fossa iliaca destra, con controllo, post procedura chirurgica, radiografico dell'addome che certificava il buon posizionamento dello stesso, in presenza di qualche piccolo frustolo di fibrina ai primi lavaggi successivi all'intervento.

Dopo appena 5 giorni dall'intervento, si manifestavano i primi problemi nello scarico del liquido; un radiogramma dell'addome mostrava un corretto posizionamento del catetere in Douglas senza segni di coprostasi. Il lavaggio del cavo peritoneale con l'eparina prima e lo stazionamento dell'urochinasi poi, non sortivano alcun effetto positivo sulla ripresa del drenaggio peritoneale.

La successiva radiografia con mezzo di contrasto (gastrografin) dimostrava, invece, l'ostruzione pressoché completa dei fori del catetere di Tenckhoff per cui si programmava un'intervento, in videolaparoscopia, nel corso del quale si provvedeva alla disostruzione del catetere con sbrigliamento omentale e rimozione di alcuni piccoli frammenti di omento all'interno del lume del catetere stesso. Il successivo lavaggio con soluzione eparinata, nei giorni successivi all'intervento, certificava il ritrovato funzionamento del catetere con l'inizio della APD dopo un paio di settimane. A distanza di poco meno di un mese dall'inizio della APD, si presentava un nuovo problema nello scarico del liquido; anche in questo caso la radiografia dell'addome non mostrava dislocamento del catetere né segni evidenti di coprostasi. Ripetuta radiografia addome con mezzo di contrasto, si dimostrava nuovo impaccamento del catetere con fuoriuscita di liquido solo dai primi fori prossimali del catetere.

A questo punto il paziente veniva riportato in sala operatoria e sottoposto, sempre in videolaparoscopia, ad intervento di omentopessi (Fig. 1), con la fissazione, attraverso punti di sutura staccati, dell'omento alla parete anteriore del corpo e dell'antro dello stomaco (Fig. 2). Successivamente al secondo intervento, il paziente non ha mostrato ulteriori problemi di drenaggio del liquido peritoneale, potendo riprendere regolarmente la sua attività lavorativa da un lato e quella dialitica peritoneale con APD dall'altro.



Figura 1: Omento rovesciato su corpo gastrico.



Figura 2: Fissazione omento a corpo gastrico.

Discussione

È indubbio il ruolo del nefrologo nella scelta del tipo di catetere peritoneale con le varianti disponibili in silicone, considerando che nessuna variante del catetere prevalga sull'altra; è altrettanto noto che il posizionamento e la revisione di un catetere peritoneale, o la pura presenza dello stesso, può comportare uno stimolo attivante la proliferazione fibroblastica con neovascolarizzazione, in qualche caso anche di tipo reazione da corpo estraneo [20-21]. Il fenomeno può essere recidivante entro breve tempo. Nella gestione del malfunzionamento del catetere peritoneale l'intervento, molto spesso risolutivo (nel 90% circa dei casi), di una procedura invasiva quale è la videolaparoscopia, deve essere considerata dopo aver seguito una sequenza ben definita di procedure non invasive standardizzate. Probabilmente in pazienti selezionati giovani, l'approccio laparoscopico al posizionamento del catetere peritoneale, utilizzando manovre laparoscopiche standardizzate, può essere eseguito con successo con complicanze perioperatorie a breve e medio termine trascurabili e trascurabili tassi di mortalità [22]. In questo caso clinico, l'omento si è comportato come una calamita sul catetere peritoneale, avvolgendolo nella sua interezza ed invaginandosi al suo interno, attraverso i fori della parte finale del catetere, compromettendo la funzionalità della metodica.

Sicuramente la giovane età del paziente e la presenza di fibrina, associati al malfunzionamento precoce della funzionalità del catetere potevano essere segnali premonitori su quanto stesse accadendo, sebbene il soggetto non rientrasse in ulteriori categorie a rischio, caratterizzate dalla presenza di diabete mellito pluricomplicato, presenza di epatite, anamnesi di malfunzionamento di accessi vascolari, forte abitudine tabagica o cardiopatia infartuale recente. Il primo sbrigliamento non è bastato a risolvere il problema e solo l'omentopessi, attraverso un secondo intervento in videolaparoscopia, con fissaggio dell'omento al corpo ed antro dello stomaco, ha potuto risolvere definitivamente la natura del malfunzionamento e far riprendere la dialisi peritoneale al giovane paziente, in attesa del trapianto di rene da donatore cadavere. Il caso clinico in questione fa riflettere sulla scelta della tipologia dell'intervento di posizionamento del catetere peritoneale in quei pazienti giovani con bassi fattori di rischio di malfunzionamento; un'iniziale approccio chirurgico laparoscopico, in anestesia generale, avrebbe consentito di evitare quella trafila chirurgica laparotomica mininvasiva resasi necessaria dopo gli episodi recidivanti, a breve distanza fra loro, di malfunzionamento, garantendo una visione più completa dell'anatomia addominale del paziente ed un più preciso posizionamento del catetere nello scavo del Douglas.

BIBLIOGRAFIA

1. Gupta B, Bernardini B, Piraino B. Peritonitis associated with exit site and tunnel infections. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 415-19. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90500-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90500-4).
2. Wilson JAP, Swartz RD. Peritoneoscopy in the management of catheter malfunction during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 465-7. <https://doi.org/10.1007/BF01318180>.
3. Smith DW, Rankin RA. Value of peritoneoscopy for non-functioning continuous ambulatory peritoneal dialysis catheters. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 90-92. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(89\)72715-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(89)72715-2).
4. Brandt CP, Ricanati ES. Use of laparoscopy in the management of malfunctioning peritoneal dialysis catheters. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 223-226.
5. Keshvari A, Fateli MS, Meysamie A, Seifi S, Taramloo MKN. The effects of previous abdominal operations and intraperitoneal adhesions on the outcome of peritoneal dialysis catheters. *Perit Dial Int* 2010; 30: 41-5. <https://doi.org/10.3747/pdi.2008.00121>.
6. Liu WJ, Hooi LS. Complications after Tenckhoff catheter insertion: a single-centre experience using multiple operators over four years. *Sage Journal*. 2010. <https://doi.org/10.3747/pdi.2009.00083>.
7. Goh YH. Omental folding: a novel laparoscopic technique for salvaging peritoneal dialysis catheters. *Perit Dial Int* 2008; 28: 626-631.
8. Prophylactic laparoscopic omentopexy: a new technique for peritoneal dialysis catheter placement. Cao W, Tu C, Jia T, Liu C, Zhang L, Zhao B, Liu J, Zhang L. *Ren Fail*. 2019 Nov;41(1):113-117. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1583580>
9. Crabtree JH, Fishman A. Selective performance of prophylactic omentopexy during laparoscopic implantation of peritoneal dialysis catheters. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2003;13:180–184. <https://doi.org/10.1097/00129689-200306000-00008>.
10. Ogunc G. Minilaparoscopic extraperitoneal tunneling with omentopexy: a new technique for CAPD catheter placement. *Perit Dial Int*. 2005;25:551–555. <https://doi.org/10.1177/089686080502500609>.
11. Dupre G, Coudek K. Laparoscopic-assisted placement of a peritoneal dialysis catheter with partial omentectomy and omentopexy in dogs: an experimental study. *Vet Surg*. 2013;42:579–585. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.01097.x>.
12. Numanoglu A, Rasche L, Roth MA, McCulloch MI, Rode H. Laparoscopic insertion with tip suturing, omentectomy, and ovariopexy improves lifespan of peritoneal dialysis catheters in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18: 302-25. <https://doi.org/10.1089/lap.2007.0100>.
13. Soontrapornchai P, Simapatanapong T. Comparison of open and laparoscopic secure placement of peritoneal dialysis catheters. *Surg Endosc* 2005; 19: 137-9. <https://doi.org/10.1007/s00464-004-8156-y>.
14. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, et al. EBP Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines. 3 Peritoneal Access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 9): ix8-ix12. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi1117>.
15. Amerling R, Vande Maele D, Spivak H, Lo AY, White P, Beaton H, Rudick J. Laparoscopic salvage of malfunctioning peritoneal catheters. *Surg Endosc* 1997; 11: 249-252. <https://doi.org/10.1007/s004649900336>.
16. Yilmazlar T, Yavuz M, Ceylan H. Laparoscopic management of malfunctioning peritoneal dialysis catheters. *Surg Endosc* 2001; 15: 820-822. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.41>.
17. Ovnat A, Dukhno O, Pinski I, Peiser J, Levy I. The laparoscopic option in the management of peritoneal dialysis catheter revision. *Surg Endosc* 2002; 16: 698-699. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9140-4>
18. Jwo SC, Chen KS, Lin YY. Video-assisted laparoscopic procedures in peritoneal dialysis. *Surg Endosc* 2003; 17: 1666-1670. <https://doi.org/10.1007/s00464-003-8106-0>.
19. Jin K, Kim, Marisol Lolas, Daniel T. keefe, Mandy Rickard. Omental procedures during peritoneal dialysis insertion: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery* 2022 May;46(5):1183-1195. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06413-9>.
20. Tang L, Eaton JW. Natural responses to unnatural materials: a molecular mechanism for foreign body reactions. *Mol Med* 1999; 5: 351-358.
21. Tang L, Eaton JW. Fibrin(ogen) mediates acute inflammatory responses to biomaterials. *J Exp Med* 1993; 178: 2147-2156. <https://doi.org/10.1084/jem.178.6.2147>.
22. Smith B, Mirhaidari S, Shoemaker A, Douglas D, Dan AG. Outcomes of Laparoscopic Peritoneal Dialysis Catheter Placement Using an Optimal Placement Technique. *JLS*. 2021 Jan-Mar;25(1):e2020.00115. <https://doi.org/10.4293/JLS.2020.00115>.

Poliradicolopatia infiammatoria cronica post Covid-19 e ruolo dell'afesi terapeutica: caso clinico

Nefrologo in corsia

N. Coviello¹, A. Carella¹, C. Dell'Aquila², GL. Masi², MT. Nisi¹, C. Prisciandaro¹, G. Tarantino¹, M. Taurisano¹, G. Rinaldi², F. D'Elia¹

1 UOC Nefrologia e Dialisi, PO Di Venere, Bari
2 UOC Neurologia, PO Di Venere, Bari

Corrispondenza a:

Nicola Coviello
UOC Nefrologia e Dialisi, PO Di Venere
Via Ospedale di Venere, 1
70131 Bari
Tel.: 340 5791062
E-mail: nico.coviello2@gmail.com



Nicola Coviello

ABSTRACT

Esiste una stretta correlazione tra infezione da SARS-CoV-2 ed insorgenza di malattie autoimmuni neurologiche con atipica presentazione clinica e caratterizzate da una limitata risposta alla terapia medica, probabilmente causata dal meccanismo eziologico del virus stesso.

In situazioni come queste, dopo il fallimento della terapia farmacologica, è possibile procedere con le aferesi terapeutiche, tra cui l'immunoassorbimento.

I trattamenti con le colonne adsorbenti IMMUSORBA TR-350 si sono dimostrate particolarmente efficaci nel gestire le forme refrattarie di neuropatie post Covid-19, consentendo un recupero completo della disabilità ed un annullamento dei segni e sintomi neurologici.

Discutiamo il caso di un paziente affetto da una poliradicolopatia cronica infiammatoria post Covid-19, resistente alla terapia medica, efficacemente trattato con l'immunoassorbimento.

PAROLE CHIAVE: Poliradicolopatie, SARS-CoV-2, Aferesi, Immunoassorbimento

Introduzione

L'utilizzo dell'afèresi terapeutica per il trattamento di patologie neurologiche autoimmuni, non responsive alla terapia immunomodulante, è da anni oggetto di numerosi studi. Da una accurata analisi della letteratura, emergono alcune considerazioni: se da una parte vediamo un numero in aumento di varianti patologiche definite in alcuni casi atipiche o idiopatiche e correlate prevalentemente ad una assenza di risposta alla terapia di prima linea, dall'altra non sembra ancora del tutto chiaro e definito un approccio standardizzato, in caso di mancata risposta clinica.

Studi scientifici stanno evidenziando come l'infezione da SARS-CoV-2 possa essere responsabile sia del comportamento atipico di alcune patologie neurologiche infiammatorie e disimmuni, sia della loro refrattarietà alla terapia standard.

La nostra esperienza si è focalizzata sulla risposta efficace e quindi sul ruolo indispensabile dell'afèresi terapeutica, in una forma atipica di polineuropatia disimmune, resistente alla terapia medica.

Caso clinico

Esponiamo il caso clinico di un paziente di 48 anni, inviato alla nostra attenzione dai colleghi della SC Neurologia, affetto da poliradiculopatia demielinizante cronica post Covid, resistente a somministrazione di immunoglobuline e quindi candidato a trattamento aferetico.

Il paziente, anamnesticamente affetto da tiroidite di Hashimoto dall'età di 29 anni, aveva presentato durante l'età adulta alcuni sporadici episodi di acufeni ed ipoacusia, trattati con terapia vasoattiva e steroidea con beneficio. All'età di 44 anni compariva progressivamente alopecia areata idiopatica su tutto il capo per la quale veniva tentato ciclo di terapia steroidea, risultato inefficace.

A marzo 2022, in seguito ad episodio febbrile, comparsa di astenia, malessere generalizzato e lievi sintomi respiratori, riceveva diagnosi di infezione da SARS-CoV-2: il paziente non presentando necessità di ospedalizzazione seguiva isolamento domiciliare con remissione spontanea della sintomatologia dopo circa 7 giorni. Circa una settimana dopo la guarigione il paziente presentava comparsa di parestesie dolorose distali agli arti inferiori con andamento ascendente e coinvolgimento delle mani e veniva pertanto ospedalizzato presso la SC di Neurologia del nostro presidio.

L'esame neurologico all'ingresso risultava nella norma eccetto per ipoestesia dolorifica alle piante dei piedi e allodinia. I riflessi osteotendinei non risultavano aboliti. La rachicentesi diagnostica mostrava un aumento della componente proteica a fronte della normalità del numero assoluto dei globuli bianchi. Agli esami ematochimici si evidenziava un aumento degli indici di flogosi con test sierologici negativi per *Campylobacter jejuni*, complesso TORCH, *Mycoplasma pneumoniae* ed Epstein-Barr virus; risultava invece positiva la ricerca di anticorpi anti SARS-CoV-2 su liquor e siero e negativa la PCR per SARS-CoV-2 su liquor. Gli esami neurofisiologici eseguiti mostravano esclusivamente una ridotta persistenza dell'onda F nel solo nervo peroneo profondo di sinistra, mentre la RMN dell'encefalo evidenziava un'anomalia vascolare del tronco, del tutto aspecifica. Nell'ipotesi di neuropatia delle piccole fibre associata a infezione da Covid-19 veniva avviata terapia steroidea.

Durante il ricovero si assisteva a peggioramento clinico per comparsa di atassia della marcia, lieve ipostenia distale agli arti superiori e prossimale agli inferiori, progressiva riduzione dei riflessi osteotendinei degli arti inferiori, deficit completo bilaterale del VII nervo cranico, accentuazione delle parestesie ed associazione di stipsi. Concomitava comparsa all'esame elettromiografico di un

quadro di polineuropatia sensitivo-motoria di tipo demielinizzante a distribuzione simmetrica e distale di grado lieve suggestivo per poliradicolonevrite infiammatoria acuta demielinizzante con evidenza clinica di coinvolgimento delle piccole fibre.

Si avviava, quindi, ciclo di immunoglobuline umane endovena ad alte dosi (0,4 g/kg per 5 giorni consecutivi) associata a terapia sintomatica con netto miglioramento del deficit facciale e della forza, ed attenuazione della sintomatologia parestesica.

Seguiva breve ricovero presso struttura di riabilitazione neurologica, dove, a 14 giorni dal termine della somministrazione delle immunoglobuline, ricomparivano sia le parestesie sia l'ipostenia diffusa ai 4 arti. Nuovamente ricoverato presso la SC Neurologia, l'esame elettrofisiologico evidenziava un peggioramento della poliradicoloneuropatia. Nell'ipotesi di peggioramento correlato alla terapia, dopo consulto congiunto tra Neurologi e Nefrologi, si poneva indicazione a trattamento aferetico.

Previo posizionamento eco-guidato di catetere venoso centrale in vena giugulare interna destra e previo controllo dei valori di fibrinogenemia, il paziente veniva sottoposto a 8 sedute di aferesi selettiva mediante tecnica di immunoadsorbimento. Veniva usata la colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350 e si impostava un ritmo di trattamento a giorni alterni. Progressivamente, con l'esecuzione dei trattamenti aferetici, si assisteva ad una risoluzione quasi completa della sintomatologia neurologica e miglioramento del quadro elettromiografico.

A circa 30 gg dal termine della terapia aferetica il paziente presentava nuova riacutizzazione della sintomatologia neurologica per cui veniva posta diagnosi di polineuropatia Infiammatoria Cronica demielinizzante ad andamento recidivante remittente e, in regime di ricovero, venivano eseguite ulteriori 6 sedute di aferesi selettiva mediante tecnica di immunoadsorbimento.

Alla dimissione il paziente veniva avviato a follow-up congiunto Neuro-Nefrologico, tuttora in corso, durante il quale ha eseguito trattamento aferetico settimanale per il primo mese, bisettimanale per il secondo mese e mensile dal terzo mese in associazione all'avvio di terapia con ciclosporina, senza evidenza clinica o strumentale di ripresa di malattia.

Discussione

Le neuropatie disimmuni acute e croniche rappresentano al momento una importante causa di disabilità neurologica. Esse rientrano nel gruppo delle malattie autoimmuni poiché determinate da una iperattività dell'immunità cellulare ed umorale in risposta ad uno stimolo antigenico. Se in alcuni casi il trigger scatenante il meccanismo patogenetico è riconducibile ad un'infezione da microrganismo noto, in tanti altri la noxa patogena rimane sconosciuta, comportando un ritardo diagnostico, una ritardata programmazione terapeutica ed un maggiore probabilità che il danno assonale diventi irreversibile [1–4].

Già nei primi mesi del 2020, si erano osservati numerosi casi di neuropatie disimmuni non riconducibili ad altri trigger se non all'infezione da SARS-CoV-2. In effetti, nei mesi successivi, la letteratura ha confermato una correlazione tra questa infezione virale e diverse malattie neurologiche immunomediate [5–7].

Il nostro paziente aveva un'anamnesi patologica suggestiva per una predisposizione ad una patologia autoimmune: sin dalla giovane età aveva manifestato episodi di sordità neurosensoriale e di alopecia, entrambi parzialmente controllati dalla somministrazione di una terapia immunomodulante.

Il sospetto che questa patologia neurologica fosse connessa all'infezione virale da Covid-19 è supportato dalla correlazione temporale con l'infezione, dall'elevato titolo anticorpale contro SARS-

CoV-2 e dalla negatività sierologica e colturale di tutti i più importanti agenti microbici, solitamente causa di neuropatie post-infettive.

Non è ancora del tutto noto in che modo l'infezione virale da SARS-CoV-2 possa determinare un danno neurologico periferico e centrale: sussistono due teorie che ipotizzano da una parte un danno diretto causato dall'internalizzazione del virus nelle cellule nervose e dall'altro un danno post infettivo per la presenza costante di citochine pro-infiammatorie che determinano un'iperattivazione del sistema immunitario [8–11].

L'approccio terapeutico per queste forme di neuropatia prevede una prima scelta costituita da corticosteroidi ed immunoglobuline: in caso di risposta clinica inefficace o di insorgenza di recidiva di malattia sono previste terapie combinate tra immunosoppressori ed aferesi terapeutiche [3, 12].

Se da un lato le Linee Guida dell'American Society For Apheresis (ASFA) del 2019 ci indicano che le CIDP sono patologie suscettibili di trattamento aferetico, dall'altro non si esprimono su quali protocolli usare: non esistono infatti in letteratura approcci terapeutici univoci e standardizzati circa la metodica aferetica da prediligere, il filtro e la colonna adsorbente da usare o il timing delle sedute, lasciando una discreta libertà ai Centri Operanti [12, 13].

Nel nostro caso la terapia impostata mediante i corticosteroidi prima ed immunoglobuline dopo, aveva solo parzialmente controllato la patologia: alla sospensione, infatti, si era rapidamente manifestata una recidiva, ancora più aggressiva, rivelatasi poi resistente alla terapia stessa e pertanto necessitante di trattamento aferetico.

Al contrario di altre patologie neurologiche in cui immunoassorbimento (IA) e plasmaexchange (PE) sono state confrontate in termini di efficacia, risultando equivalenti, per le CIDP non esistono al momento studi in tal senso [12, 14–22].

IA e PE si differenziano tra loro per alcune caratteristiche: se la PE comporta una rimozione meno selettiva di molecole circolanti a fronte di una maggiore specificità fornita dall'IA, la stessa PE prevede che il plasma sottratto al paziente venga sostituito da un liquido di reinfusione esogeno.

I trattamenti di IA consistono, infatti, nel passaggio del plasma attraverso colonne caratterizzate dalla proprietà di assorbire selettivamente alcune particolari sostanze patologiche, evitando la perdita di elementi essenziali e la conseguente infusione di plasma o di soluzioni sostitutive (Figura 1).

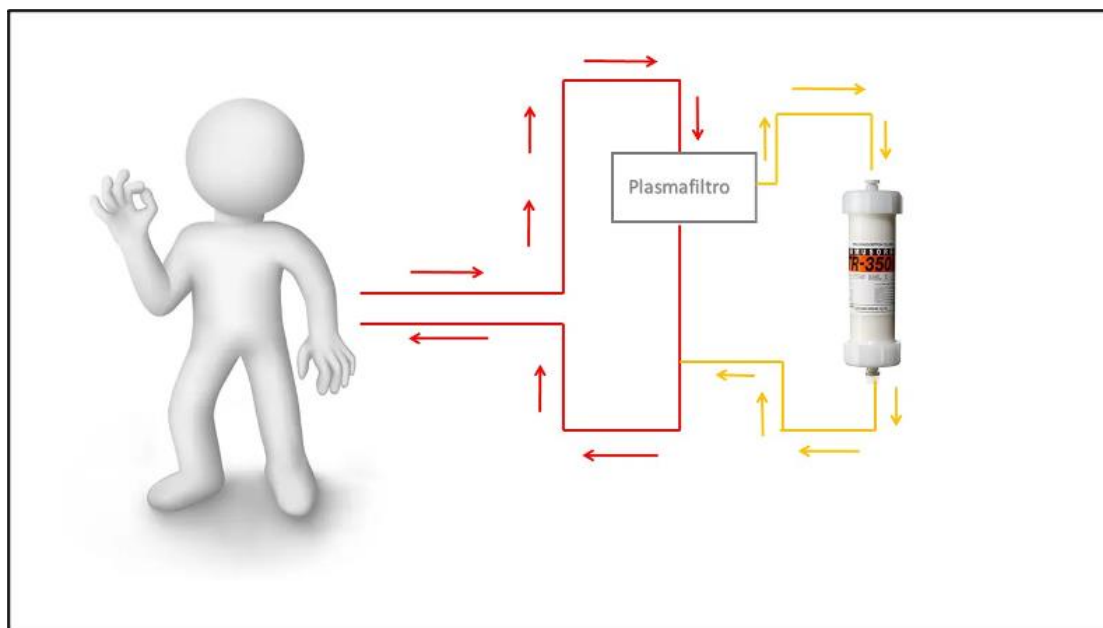


Figura 1: schematizzazione di un circuito usato per l'aferesi terapeutica.

In considerazione del rischio aumentato di sviluppare infezioni o reazioni allergiche in seguito a reinfusione di liquido esogeno, di una potenziale efficacia sovrapponibile tra le due metodiche e della letteratura presente, la nostra scelta è ricaduta sull'IA, metodica con un profilo di rischio più accettabile [12, 23].

Abbiamo utilizzato la colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350, la cui membrana è costituita da Tryptofano in gel di polivinilalcol, in grado di assorbire gli immunocomplessi circolanti mediante interazione chimico-fisica con il triptofano stesso [24] (Figura 2).



Figura 2: colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350.

Come già anticipato, non essendo previsti dei protocolli univoci e standardizzati, dopo il posizionamento di un catetere venoso centrale in vena giugulare interna destra, abbiamo sottoposto il paziente a sedute di IA, a giorni alterni, per un totale di 6 sedute.

Ad ogni seduta di IA sono stati trattati, in considerazione del valore di ematocrito e del peso corporeo del paziente, tra i 2 litri e i 2,5 litri di plasma per una durata media della singola seduta di circa 2 ore (Figura 3).

$$VP = PC \text{ (Kg)} \times 0,065 \times (1-Ht)$$

VP: volume plasma da trattare; PC: peso corporeo paziente; Ht: ematocrito

Figura 3: formula per calcolare il volume di plasma durante il trattamento aferetico di Immunoassorbimento.

Non essendo presenti alterazioni dei valori della coagulazione e non essendoci anomalie nel numero assoluto delle piastrine è stato usato come anticoagulante l'eparina a basso molecolare (4000 UI a trattamento).

Durante le singole sedute il paziente non ha manifestato alcuna intolleranza o effetto collaterale, mantenendo una stabilità dei parametri emodinamici.

Il giorno seguente il trattamento, veniva dosata la fibrinogenemia: solo in un caso, è stato necessario somministrare fibrinogeno esogeno, poiché, come da letteratura, consumato dal trattamento aferetico al di sotto dei valori di sicurezza (200 mg/dl) [25, 26].

Dopo ogni seduta aferetica si è potuto osservare un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche del paziente. Questa evidenza da noi osservata risulta essere in linea con i dati presenti in

letteratura che confermano come IA sia un trattamento efficace nel ridurre a breve e a lungo termine la disabilità delle poliradiculopatie demielinizzanti croniche post infettive [27–29]. Al termine del ciclo terapeutico, infatti, in considerazione della riduzione e poi scomparsa della sintomatologia neurologica, del netto miglioramento delle autonomie e della riduzione della disabilità, al paziente è stato indicato un follow-up ambulatoriale congiunto polispecialistico che ha previsto una progressiva riduzione del timing delle sedute, fino al raggiungimento di una singola seduta aferetica mensile.

Conclusioni

Non si conosce ancora molto circa le conseguenze cliniche a lungo e medio termine, dell'infezione da SARS-CoV-2. Molte condizioni patologiche su base autoimmunitaria, fino ad ora ritenute idiopatiche, dal 2020 in poi hanno visto una potenziale correlazione con la nota pandemia virale.

La letteratura sembra ipotizzare come l'andamento clinico e la risposta terapeutica di alcune patologie possa essere influenzata negativamente dall'infezione virale stessa, identificando delle varianti atipiche di malattia. Anche le CIDP possono rientrare in questa casistica ed il nostro caso clinico lo conferma.

L'aferesi, l'IA in particolare, si è rivelata un'ottima opzione terapeutica in grado di controllare e risolvere il meccanismo eziopatogenetico scatenante la patologia neurologica, dimostrandosi inoltre sicura: i potenziali effetti avversi dati dalla somministrazione di immunoglobuline e corticosteroidi da un lato e quelli dovuti all'infusione di liquido di sostituzione dall'altra sono stati completamente azzerati.

Questa esperienza conferma ulteriormente la necessità di realizzare percorsi multidisciplinari centralizzati, che vedano la condivisione tra più specialisti nell'approccio olistico al paziente.

Appare evidente come la mancata realizzazione di protocolli univoci e standardizzati relativi al paziente resistente o refrattario probabilmente abbia scoraggiato nel tempo il clinico nell'utilizzo di trattamenti aferetici, limitando così la possibilità di casistiche più ampie e sempre più differenziate.

BIBLIOGRAFIA

1. PYK Van den Bergh, PA Van Doorn, RDM Hadden, et al. "European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision". *Eur J Neurol* 2021 Nov; 28(11):3556-3583. <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.
2. PE Doneddu, D Cocito, F Manganelli, R Fazio, C Briani, et al. "Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 Feb; 90(2):125-132. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318714>.
3. AL Oaklander, MP Lunn, RA Hughes, IN Van Schaik, C Frost, CH Chalk. "Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews". *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 13; 1(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010369.pub2>.
4. E Spina, A Topa, R Iodice, S Tozza, et al. "Early predictive factors of disability in CIDP". *J Neurol* 2017 Sep; 264(9):1939-1944. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8578-9>.
5. EP McDonnell, NJ Altomare, YH Parekh, RC Gowda, PD Parikh, MH Lazar, MJ Blaser. "COVID-19 as a Trigger of Recurrent Guillain-Barré Syndrome". *Pathogens* 2020 Nov 19; 9(11):965. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110965>.
6. A Guilmo, S Maldonado Sloop, A Sellimi, et al. "Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients". *J Neurol* 2021 Mar; 268(3):751-757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.
7. G Travi, R Rossotti, M Merli, F D'Amico, S Chiappetta, et al. "Neurological manifestations in patients hospitalized with COVID-19: A retrospective analysis from a large cohort in Northern Italy". *Eur J Neurosci* 2021 Apr; 53(8):2912-2922. <https://doi.org/10.1111/ejn.15159>.
8. A Taga, G Lauria. "COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era". *J Peripher Nerv Syst* 2022 Mar; 27(1):4-30. <https://doi.org/10.1111/jns.12482>.
9. JB Moore, CH June. "Cytokine release syndrome in severe COVID-19". *Science* 2020 May 1; 368(6490):473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
10. A Parasher. "COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment". *Postgrad Med J* 2021 May; 97(1147):312-320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
11. BC Kieseier, EK Mathey, C Sommer, HP Hartung. "Immune-mediated neuropathies". *Nat Rev Dis Primers* 2018 Oct 11; 4(1):31. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0033-4>.
12. SC Boedecker, F Luess, S Engel, D Kraus et al. "Immunoabsorption and plasma exchange-Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases". *J Clin Apher* 2022 Feb; 37(1):70-81. <https://doi.org/10.1002/jca.21953>.
13. Padmanabhan et al. "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue". *J Clin Apher* 2019 Jun; 34(3):171-354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>.
14. AJ Davies, J Fehmi, M Senel, H Tumani, J Dorst, S Rinaldi. "Immunoabsorption and Plasma Exchange in Seropositive and Seronegative Immune-Mediated Neuropathies". *J Clin Med* 2020 Jun 27; 9(7):2025. <https://doi.org/10.3390/jcm9072025>.
15. C Schneider-Gold, M Krenzer, E Klinker, B Mansouri-Thalegani, W Müllges, KV Toyka, R Gold. "Immunoabsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration". *Ther Adv Neurol Disord* 2016 Jul; 9(4):297-303. <https://doi.org/10.1177/1756285616637046>.
16. Simon Faissner, Johanna Nikolayczik, Andrew Chan, Ralf Gold, Min-Suk Yoon, Aiden Haghikia. "Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder". *Ther Adv Neurol Disord* 2016 Jul; 9(4):281-6. <https://doi.org/10.1177/1756285616646332>.
17. MJ Koziol, D Tampe, M Bähr, H Dihazi, K Jung, D Fitzner, R Klingel, GA Müller, B Kitz. "Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis". *J Neuroinflammation* 2012 Apr 26; 9:80. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-80>.
18. N Galldiks, C Dohmen, M Neveling, GR Fink, WF Haupt. "Selective immune adsorption treatment of severe Guillain Barré syndrome in the intensive care unit". *Neurocrit Care* 2009 Dec; 11(3):317-21. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9252-6>.
19. S Wagner, RW Janzen, C Mohs, S Pohlmann, R Klingel, PW Grützner. "Long-term treatment of refractory myasthenia gravis with immunoabsorption". *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Nov; 133(46):2377-82. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1100928>.
20. T Seta, H Nagayama, KI Katsura, M Hamamoto, T Araki, M Yokochi, K Utsumi, Y Katayama. "Factors influencing outcome in Guillain-Barré Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments". *Clin Neurol Neurosurg* 2005 Oct; 107(6):491-6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.12.019>.

21. D Grob, D Simpson, H Mitsumoto, B Hoch, F Mokhtarian, A Bender, M Greenberg, A Koo, S Nakayama. "Treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma". *Neurology* 1995 Feb; 45(2):338-44.
<https://doi.org/10.1212/wnl.45.2.338>.
22. C Jiménez, F Rosenow, P Grieb, W F Haupt, H Borberg. "Adsorption therapy with tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gels in 10 patients with acute Guillain-Barré syndrome". *Transfus Sci* 1993 Jan; 14(1):9-11.
[https://doi.org/10.1016/0955-3886\(93\)90046-W](https://doi.org/10.1016/0955-3886(93)90046-W).
23. N Galldiks, L Burghaus, C Dohmen, S Teschner, et al. "Immunoabsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment". *Eur Neurol* 2011; 66(4):183-9.
<https://doi.org/10.1159/000331011>.
24. A Ohkubo, T Okado, S Miyamoto, K Goto, M Yamamoto, et al. "Removal Characteristics of Immunoabsorption with the Immusorba TR-350 Column Using Conventional and Selective Plasma Separators". *Ther Apher Dial* 2016 Aug; 20(4):360-7. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12467>.
25. T Jouve, R Marlu, HN Bennani, J Noble, E Chevallier, L Motte, F Imerzoukene, P Malvezzi, L Rostaing. "Fibrinogen reconstitution after therapeutic apheresis: Comparison of double-filtration plasmapheresis, plasma exchange, and immunoabsorption". *J Clin Apher* 2021 Aug; 36(4):574-583.
<https://doi.org/10.1002/jca.21895>.
26. J Koessler, A Kobsar, S Kuhn, A Koessler, P Yilmaz, E Weinig, E Putz, M Boeck, E Klinker. "The effect of immunoabsorption with the Immusorba TR-350 column on coagulation compared to plasma exchange". *Vox Sang* 2015 Jan;108(1):46-51.
<https://doi.org/10.1111/vox.12191>.
27. J Dorst, AC Ludolph, M Senel, H Tumani. "Short-term and long-term effects of immunoabsorption in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a prospective study in 17 patients". *J Neurol*. 2018 Dec; 265(12):2906-2915.
<https://doi.org/10.1007/s00415-018-9082-6>.
28. I Lieker, T Slowinski, L Harms, K Hahn, J Klehmet. "A prospective study comparing tryptophan immunoabsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" *J Clin Apher*. 2017 Dec;32(6):486-493.
<https://doi.org/10.1002/jca.21546>.
29. N Galldiks, L Burghaus, C Dohmen, S Teschner, M Pollok, J Leebmann, N Frischmuth, P Hollinger, N Nazli, Co Fassbender, R Klingel, T Benzing, GR Fink, WF Haupt. "Immunoabsorption in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with unsatisfactory response to first-line treatment". *Eur Neurol*. 2011;66(4):183-9.
<https://doi.org/10.1159/000331011>.

Insufficienza renale acuta da sindrome orellanica: caso clinico

Nefrologo in corsia

Laila Qassim¹, Andrea Malagoli¹, Silvia Dian¹, Lorenzo Citron¹, Alessandro Dal Moro¹, Antonio Del Vecchio¹, Emanuela Rizzioli¹, Giuseppe Mennella¹

1 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Padova Sud, Monselice (Pd), Italia

Corrispondenza a:

Laila Qassim
UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Padova Sud Monselice (Pd)
Via Albere, 30
35043 Monselice (Pd), Italia
Tel: 0429/715390-5399-5401
E-mail: laila.qassim@aulss6.veneto.it



Laila Qassim

ABSTRACT

La sindrome orellanica è determinata da funghi del genere *Cortinarius orellanus* e *speciosissimus* (Europa), *Cortinarius fluorescens* (Sud America), *Cortinarius rainierensis* (Nord America).

I sintomi, inizialmente aspecifici come dolori muscolari e addominali, sensazione di gusto metallico in bocca, dopo alcuni giorni diventano più specifici, quali sete intensa, cefalea, brividi senza febbre, anoressia, a cui poi segue una fase di poliuria e poi di oligoanuria.

L'evoluzione verso l'insufficienza renale si verifica nel 70% dei casi e molto spesso risulta irreversibile.

Il caso clinico riguarda un uomo di 52 anni che ha sviluppato un'insufficienza renale acuta da sindrome orellanica con necessità di emodialisi.

PAROLE CHIAVE: sindrome orellanica, fungo *Cortinarius*, dialisi

Introduzione

Esistono migliaia di specie diverse di funghi. L'effetto tossico dei funghi è dovuto a diversi fattori quali il tipo di veleno, la dose assunta, la concomitante assunzione di altre sostanze, il peso del soggetto. In base al tempo di comparsa dei sintomi le intossicazioni da funghi vengono suddivise in sindromi a breve, media e lunga latenza. Nelle prime la sintomatologia si manifesta entro 6 ore dall'ingestione, mentre in quelle a media-lunga latenza i sintomi compaiono tra le 6 e le 24 ore dall'ingestione, e a volte anche dopo qualche giorno.

Tra le sindromi a breve latenza che possono provocare un danno renale troviamo: la sindrome paxillica o citotossica allergica (*Paxillus involutus* e *filamentosus*) e la sindrome emolitica (*Amanita rubescens*, *aspera*, *vaginata*) che causano emolisi immunomediata. Tra le sindromi a media latenza di interesse nefrologico vi sono: la sindrome nefrotossica o norleucinica (*Amanita smithiana* *Bas* e *Amanita solitaria*) che comporta una grave insufficienza renale (a volte con necessità di trattamento sostitutivo extracorporeo renale), fortunatamente reversibile il più delle volte, e la sindrome rabdomiolitica (*Thricholoma equestre*, *auratum* e *Russula subnigricans*), che porta a una vera e propria rabdomiolisi.

Le sindromi a lunga latenza si caratterizzano per la loro elevata tossicità. Tra queste troviamo la sindrome gyromitrica (*Gyromitra esculenta*, *gigas*) che è causata dalla tossina chiamata giromitrina, dannosa per il tratto gastro intestinale, epatotossica e nefrotossica; la sindrome orellanica, determinata da funghi del genere *Cortinarius*, caratterizzata da sintomi inizialmente aspecifici per poi evolversi irreversibilmente verso l'insufficienza renale. La tossina responsabile si chiama orellanina [1, 2].

Caso clinico

Il nostro caso clinico riguarda un uomo caucasico di 52 anni che si presentava al Pronto Soccorso del nostro nosocomio per presenza di malessere generalizzato, gonfiore addominale, diarrea e oligoanuria riferita da circa 4 giorni. Gli esami ematochimici dimostravano la presenza di grave insufficienza renale (creatinina 25 mg/dl, urea 262 mg/dl, eGFR 1,8 ml/min/sc), iperkaliemia 7,1 mmol/l, iposodiemia 125 mol/l, ipocalcemia 1,84 mmol/l, PCR 42 mg/l, crasi ematica nella norma, normale equilibrio acido-base, funzione epatica e pancreatico nella norma, glicemia 112 mg/dl, mioglobulinemia e CPK nella norma, protidogramma nella norma, esame urine non eseguibile per anuria. Ad esami biochimici eseguiti dal paziente per altre ragioni 2 mesi prima la funzione renale risultava essere nella norma (creatinina 0,8 mg/dl), pertanto ci orientavamo per una forma di AKI (acute kidney injury). Il paziente risultava vigile, orientato nello spazio, nel tempo e rispetto alla propria identità, apiretico, iperteso (160/90 mmHg), eupnoico in aria ambiente. Veniva predisposto il ricovero nella nostra UOC di Nefrologia per le cure e gli approfondimenti del caso.

Obiettivamente all'ingresso: non edemi declivi, toni cardiaci validi e ritmici, crepitii bibasali all'auscultazione del torace, addome trattabile, non dolente, cute normoidratata. Veniva posizionato un catetere vescicale che confermava l'anuria. Il paziente negava di aver assunto farmaci o sostanze. Inoltre negava episodi infettivi nelle settimane precedenti. In anamnesi comparivano storia pregressa di litiasi renale, ipertensione arteriosa in terapia farmacologica, non allergie note, assenza di familiarità per patologie renali o genetiche.

Per escludere una causa ostruttiva veniva eseguita una TAC addome (Figura 1) che mostrava la presenza di versamento pleurico e addominale, reni con aspetto globoso con presenza di elementi calcolotici bilateralmente, non segni di idronefrosi, vescica depleta. Venivano nel frattempo eseguiti gli esami di autoimmunità per escludere una possibile causa di nefrite immunomediata.



Figura 1: TAC addome del paziente.

Dopo un tentativo infruttuoso di stimolare, per circa 24 ore, la diuresi con furosemide al dosaggio di 1 grammo per via endovenosa in infusione continua, in seconda giornata si posizionava un catetere venoso centrale temporaneo in vena giugulare interna destra e veniva avviato trattamento emodialitico intermittente mediante dialisi bicarbonato senza anticoagulazione.

In terza giornata veniva erogato il secondo trattamento emodialitico senza complicanze e con miglioramento degli esami bioumorali (in particolare della potassiemia e dell'azotemia).

Avendo escluso le principali cause di AKI e persistendo l'anuria, in attesa del risultato degli esami di autoimmunità, interrogavamo nuovamente il paziente con una maggiore attenzione sull'eventuale consumo di cibi non consueti. Il paziente ricordava di aver consumato circa 15 giorni prima un risotto con dei funghi raccolti in montagna dalla moglie.

Decidevamo pertanto di contattare immediatamente il centro antiveneni di Pavia i cui esperti ci informavano dell'esistenza di un fungo, il *Cortinarius orellanus*, i cui effetti, dopo consumo, potevano presentarsi anche a distanza di diversi giorni e che purtroppo non esistevano antidoti, il danno risulta irreversibile, quindi nel caso di anuria l'unica terapia salvavita risultava essere il trattamento renale sostitutivo extracorporeo. Per la diagnosi è fondamentale l'identificazione della specie fungina ingerita con un accurato esame micologico sia macro che microscopico effettuato sui resti del cibo cotto.

Nel caso preso in esame, non c'erano residui di alcun genere del fungo ingerito. Che si trattasse effettivamente del fungo in oggetto ce lo confermava la moglie del paziente che lo riconosceva nelle foto fatte visionare.

A questo punto abbiamo ritenuto superflua l'esecuzione di una biopsia renale. Purtroppo anche la signora (anamnesi muta, nessuna terapia farmacologica domiciliare) ne aveva fatto ingestione anche se in misura minore; è stata quindi ricoverata nel nostro reparto per eseguire idratazione endovenosa: gli esami di funzione renale all'ingresso dimostravano una creatinemia di 2,8 mg/dl (normofunzione ad esami di un mese prima), normale ionemia, normale crasi ematica, diuresi conservata con esame urine negativo, ecografia addome nei limiti di norma. Purtroppo alla dimissione avvenuta 5 giorni dopo la funzione renale della signora rimaneva decurtata con un eGFR intorno ai 28 ml/min/sc.

Il nostro paziente ha proseguito con le sedute emodialitiche dapprima quotidiane, poi a giorni alterni, ma non vi è stata alcuna risposta clinica, si è mantenuto sempre anurico; una volta stabilizzato è stato dimesso ed avviato a trattamento cronico con emodialisi a ritmo trisettimanale. Successivamente è stato avviato il percorso di valutazione per immissione in lista trapianto da donatore cadavere, trapianto che è avvenuto 15 mesi dopo con ottimo esito.

	Al ricovero	2 ^a giornata	3 ^a giornata	4 ^a giornata	5 ^a giornata
creatininemia (mg/dl)	25	26	18	14	8
azotemia (mg/dl)	262	270	200	155	130
pH venoso	7,35	7,34	7,35	7,34	7,34
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	25	23	24	25	25,5
pCO ₂ (mmHg)	34	35,1	34,9	36,4	36,3
pO ₂ (mmHg)	97	98	98	98	97
BE (mmol/l)	0	0	0	0	0
potassiemia (mmol/l)	7,1	6,8	5,5	5	4,7
sodiemia (mmol/l)	125	126	130	135	139
calcemia (mmol/l)	1,84	1,9	2,3	2,4	2,4
Diuresi (ml/24 h)	0	0	0	0	0

Tabella I: Esami ematochimici.

Discussione

La sindrome orellanica è determinata da funghi del genere *Cortinarius orellanus* (Figura 2) e *speciosissimus* (Europa), *Cortinarius fluorescens* (Sud America), *Cortinarius rainierensis* (Nord America). Queste specie di funghi producono una tossina chiamata orellanina, isolata per la prima volta nel 1955 dal medico polacco Stanisław Grzymała in seguito ad un avvelenamento di massa durante un banchetto nuziale che provocò ben 15 morti [1].



Figura 2: *Cortinarius orellanus*

La tossina possiede una struttura biperidinica. Chimicamente è costituita da doppi anelli eterociclici con un atomo d'azoto, di struttura cristallina, inodore, citotossica e termostabile. Non si inattiva con l'essiccamento e resiste all'ebollizione, solo le altissime temperature (oltre 270°C) e la luce ultravioletta trasformano l'orellanina in orellina, non tossica. La dose letale nell'uomo è pari a 40-50 g di fungo fresco ma sono sufficienti quantità minori per provocare danni renali irreversibili.

Questa tossina presenta un meccanismo d'azione non ancora ben definito: si ipotizza che l'orellanina sia metabolizzata a livello epatico e che, solo successivamente, si depositerebbe a livello renale, determinando un danno tale da portare alla necrosi dei tubuli renali. La patogenesi del danno renale è spiegabile con la quasi completa inibizione della fosfatasi alcalina, da parte dell'orellanina che, interrompendo la produzione di adenosintrifosfato (ATP), indispensabile per il metabolismo cellulare, conduce alla necrosi delle cellule dei tubuli renali [2].

La sindrome orellanica si caratterizza da sintomi inizialmente aspecifici come dolori muscolari e addominali, sensazione di gusto metallico in bocca, dopo alcuni giorni (fino a 20 giorni dopo l'ingestione) compaiono sintomi più specifici quali sete intensa, cefalea, brividi senza febbre, anoressia, seguiti da una fase di poliuria e poi di oligoanuria; l'evoluzione verso l'insufficienza renale si verifica nel 70% dei casi e molto spesso risulta irreversibile. L'esame istologico renale dimostra un quadro di nefrite interstiziale con necrosi tubulare diffusa, ostruzione tubulare da materiale necrotico, edema interstiziale, alterazioni glomerulari ischemiche con disintegrazione dei microvilli dell'orletto a spazzola e tendenza alla fibrosi interstiziale [3, 4].

L'unica terapia a disposizione è l'idratazione se la diuresi è ancora conservata, ma il danno renale rimane comunque irreversibile portando ad insufficienza renale cronica; più spesso il paziente risulta anurico e necessita di dialisi a vita fino ad un eventuale trapianto di rene.

Conclusioni

Il caso clinico in questione ci ricorda che nei casi di AKI da causa non chiara vanno sempre indagate tutte le possibili cause di insufficienza renale comprese quelle più rare come quelle conseguenti all'ingestione di funghi velenosi, soprattutto nel periodo estivo/autunnale. L'anamnesi approfondita resta sempre di fondamentale importanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Warrell DA, Eddleston M. In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease (Ninth Edition): Elsevier Science, 2013; 923-937.
2. Dickman KG, Grollman AP. In: Comprehensive Toxicology: Elsevier Science, 2010; 433-458.
3. Berthaud S, Descotes J. In: Human Toxicology: Elsevier Science, 1996; 719-729.
4. Valli A. et al. I funghi quali causa di malattia renale. Atti del 2° Convegno Internazionale di Micotossicologia, Rovereto, Italia, 2002, 163-174.

Vaccino mRNA anti SARS-CoV-2 nei pazienti in emodialisi: esperienza di un singolo centro

Articoli originali

Vera Bonell¹, Nicola Mongera¹, Werner Passler¹, Maria Luisa Bonincontro¹, Maria Grazia Tabbi¹

¹ Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Centrale di Bolzano, Italia



Vera Bonell

Corrispondenza a:

Vera Bonell
Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale
Centrale di Bolzano
Via Lorenz-Böhler 5
39100 Bolzano, Italia
Tel: 377 3995832
E-mail: Vera.Bonell@sabes.it

ABSTRACT

È ormai noto come il paziente in trattamento emodialitico abbia un maggior rischio di sviluppare complicanze severe in corso di infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale. L'introduzione del vaccino anti SARS-CoV-2 ha rappresentato un notevole progresso nel limitare le forme gravi di malattia, sia nella popolazione generale che nei pazienti fragili come gli emodializzati. Il focus del nostro studio è stato quello di rilevare la presenza e la durata della risposta immunitaria anticorpale al vaccino a mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) nei pazienti in emodialisi afferenti al nostro Centro, vaccinati con 3 dosi secondo criteri ministeriali. Il titolo anticorpale è stato rilevato mediante ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA) in 57 pazienti. La risposta al vaccino è stata definita come titolo anticorpale sopra il livello di sensibilità dalla metodica utilizzata (> 0,8 UI/ml); un titolo > 250 UI/ml è invece stato associato ad una buona risposta immunologica. Durante lo studio è stata osservata la comparsa di infezioni da SARS-CoV-2 oltre che gli effetti avversi al vaccino. Il nostro Studio ha dimostrato che i pazienti sottoposti a vaccinazione presentavano un titolo anticorpale rilevabile al primo richiamo pari al 93% e del 100% dopo la terza dose. Nel nostro campione non sono stati osservati eventi avversi gravi al vaccino. Dopo la terza dose, sono state osservate comunque infezioni da SARS-CoV-2, ma con la manifestazione di lieve sintomatologia. Pertanto è possibile concludere che un ciclo vaccinale contro l'infezione da SARS-CoV-2 con tre dosi di BNT162b2 nel paziente dializzato si associa ad una buona risposta immunitaria e protegge dalle infezioni gravi.

PAROLE CHIAVE: Emodialisi, SARS-CoV-2, vaccino mRNA BNT162b2, ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA)

Introduzione

Il primo cluster di polmonite atipica causata da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), un virus della famiglia dei *Coronaviridae*, fu riscontrato per la prima volta a Wuhan nel dicembre del 2019. Le manifestazioni cliniche di questa infezione possono variare e presentarsi come forme gravi: polmonite severa fino all'ARDS, insufficienza renale acuta ed eventi tromboembolici [1], oppure avere manifestazioni lievi e ascrivibili a sintomi simil-influenzali. Ad oggi l'infezione da SARS-CoV-2 ha causato in tutto il mondo circa 7 milioni di decessi, mettendo a dura prova i sistemi sanitari [2].

Il paziente emodializzato presenta maggior rischio di sviluppare manifestazioni severe in seguito all'infezione da SARS-CoV-2. Il sistema immunitario del paziente affetto da malattia renale cronica è compromesso tra l'altro per uno stato infiammatorio cronico determinato dalle tossine uremiche [3]. È dimostrato come i pazienti sottoposti a terapia sostitutiva della funzione renale presentino una ridotta risposta anticorpale ai vaccini, come accade per il vaccino per l'epatite B [4].

Lo sviluppo dei vaccini ha determinato un enorme progresso nel corso della pandemia da SARS-CoV-2 [5]. In Italia la prima dose di vaccino anti SARS-CoV-2 è stata somministrata alla fine del dicembre 2020 [6]. Esistono vari tipi di vaccini tra cui: (1) i vaccini a mRNA, (2) i vaccini a vettore virale e (3) i vaccini che utilizzano proteine ricombinanti [7]. Il principio su cui si basano i vaccini a mRNA è la codifica per la proteina Spike del virus, che viene quindi in contatto con le cellule immunitarie del paziente e permette la generazione di una risposta immunitaria. Il vaccino mRNA si è dimostrato sicuro ed efficace sia nella popolazione generale che nei pazienti emodializzati [8–11].

Pazienti, metodi e campioni

Questo studio è uno studio osservazionale di coorte, prospettico e monocentrico. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la risposta al vaccino in termini di titolo anticorpale nei pazienti in emodialisi. Abbiamo inoltre valutato la durata della risposta anticorpale mediante successive rilevazioni del titolo anticorpale. Infine abbiamo provveduto a registrare gli effetti avversi al vaccino e le infezioni occorse nel periodo di osservazione.

I pazienti dializzati presso il nostro Centro sono 72. Nel nostro Studio per vari motivi (per esempio: non acconsentito al vaccino, infezione da SARS-CoV-2 dopo la prima dose) sono stati inclusi 57 pazienti in T1, di cui 46 pazienti hanno raggiunto T5. Il grafico Supplemento 1 mostra una flowchart dei pazienti inclusi nello studio.

Criteri di inclusione: pazienti emodializzati cronici vaccinati con 3 dosi di vaccino anti SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) secondo criteri ministeriali. Tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato.

Criteri di esclusione: infezione da SARS-CoV-2 nei tre mesi precedenti al vaccino, infezione da SARS-CoV-2 dopo la prima dose di vaccino, rifiuto da parte del paziente di sottoscrivere il consenso allo studio.

La prima dose di vaccino è stata somministrata a fine gennaio 2021, la seconda dose 21 giorni dopo la prima dose, mentre la terza dose è stata somministrata a fine settembre del 2021. Il follow-up è stato proseguito fino a 6 mesi dopo la terza dose del vaccino (fine marzo 2022).

Il titolo anticorpale è stato rilevato tramite l'ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay (ECLIA) (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S; Roche Diagnostics). Sono stati titolati gli anticorpi anti-Spike in UI/ml: il limite di sensibilità del test è un titolo di 0,8 UI/ml. Valori sotto tale soglia li abbiamo classificati come

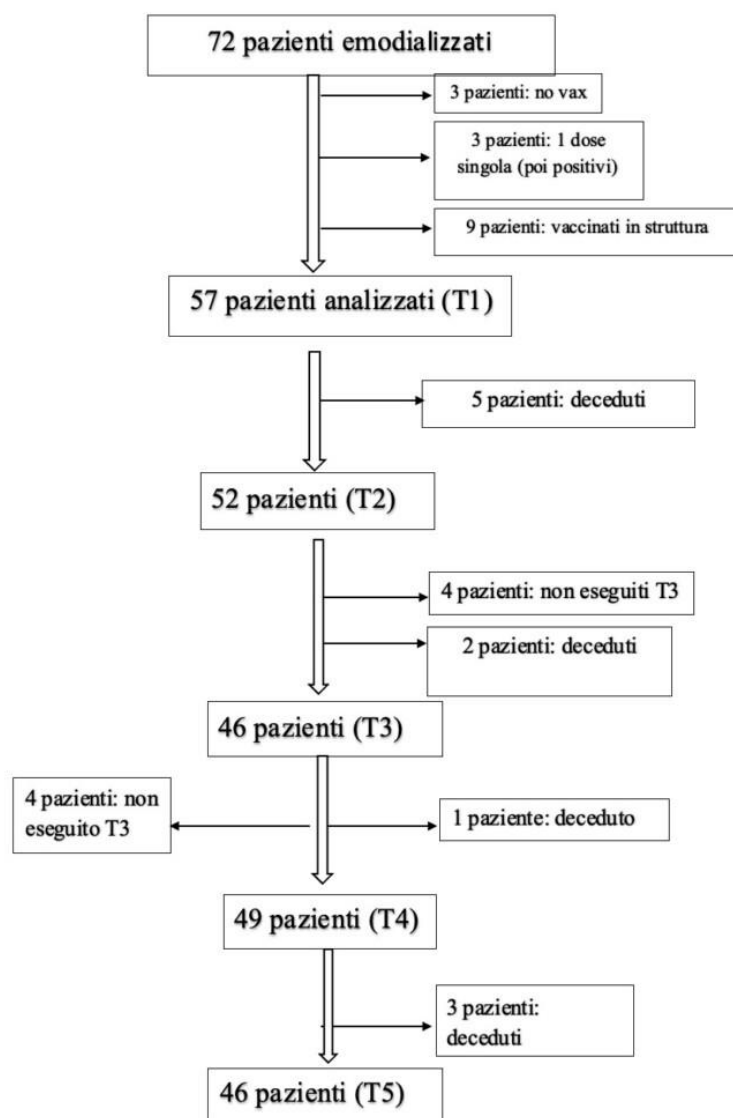
non-responder, valori sopra questa soglia come responder. È da segnalare che la soglia per una buona risposta anticorpale è 264 U/ml [12]. Poiché gli anticorpi anti-Spike non distinguono tra infezione naturale o vaccinazione, abbiamo dosato anche gli anticorpi anti-Nucleocapside in maniera qualitativa: se presenti, il risultato è stato considerato indicativo di una pregressa, anche asintomatica, infezione da SARS-CoV-2. Per rilevare la presenza di anticorpi anti-Nucleocapside era stato utilizzato Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA).

L'eventuale infezione da SARS-CoV-2 era stata rilevata mediante tampone nasofaringeo PCR. Durante la pandemia SARS-CoV-2 i pazienti venivano sottoposti a tamponi di sorveglianza a cadenza settimanale o se erano presenti sintomi simil-influenzali.

Il dosaggio anticorpale è stato eseguito in tempi diversi: a 3 settimane, 3 e 6 mesi dalla seconda dose di vaccino (T1, T2 e T3, rispettivamente); 5 settimane (T4) e 6 mesi dopo la terza dose (T5).

Gli effetti avversi al vaccino sono stati segnalati mediante questionari sottoposti ai pazienti, mentre i dati anagrafici, le comorbidità e le terapie, sono stati rilevati attingendo alla cartella elettronica presente nel nostro archivio informatico.

L'analisi statistica è stata eseguita tramite Statistics, versione 22 (IBM Statistics 22, IBM Corp. NY, USA).



Supplemento 1: Flowchart dei pazienti inclusi nello studio.

Risultati

Caratteristiche	
Pazienti	57
Sesso (n) maschi, femmine	39 (68%); 18 (32%)
Età media (DS)	71 (13,0)
BMI medio [kg/m ²] (DS)	23,8 (5,54)

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio.

Comorbidità	n	%
Ipertensione arteriosa	40	70,2
Cardiopatía ischemica	16	28,1
Insufficienza cardiaca	14	24,6
Aritmia cardiaca	17	29,8
Diabete mellito tipo 2	22	38,6
Vasculopatia periferica	13	22,8
Trapianto in passato, di cui tx renale, tx cuore	7 (6, 1)	12,3 (10,5%; 1,8%)
Malattia neoplastica	15	26,3
Malattia autoimmune	6	10,5

Tabella 2: Comorbidità dei pazienti inclusi nello studio.

Farmacoterapia	n	%
ACE – inibitori/AT-1 antagonisti	24	42,1
Altri antiipertensivi	34	59,6
Coumadin	10	17,5
Cortisone	9	15,8
Terapia immunosoppressiva	4	7,0
Terapia antiretrovirale	4	7,0

Tabella 3: Farmacoterapia dei pazienti inclusi nello studio.

A tre settimane dalla seconda dose di vaccino (T1), il 93% del nostro campione ha mostrato una risposta anticorpale al vaccino anti SARS-CoV2, mentre 4 pazienti (7%) non hanno risposto al vaccino (Fig. 1). La Tabella 4 mostra le caratteristiche dei pazienti senza risposta anticorpale al vaccino.

Paziente	Sesso	Età	Comorbidità	Outcome
1	Maschio	80	Ipertensione arteriosa Diabete mellito tipo 2 Neoplasia vescica	Ricoverato e morto a causa di polmonite SARS-CoV-2
2	Femmina	84	Arteriopatia obliterante Cardiopatía ischemica Progressa calcifilassi	Morta a causa di infezione da SARS-CoV-2
3	Maschio	78	Ipertensione arteriosa Cardiopatía ischemica Scompenso cardiaco cronico Progressa calcifilassi	Mai positivo per SARS-CoV-2
4	Maschio	87	Scompenso cardiaco cronico Ipertensione arteriosa Fibrillazione atriale Carcinoma prostata	Mai positivo per SARS-CoV-2

Tabella 4: Caratteristiche dei pazienti non-responder.

Dopo la terza dose anche tali ultimi 2 pazienti hanno raggiunto un titolo anticorpale > 250 UI/ml.

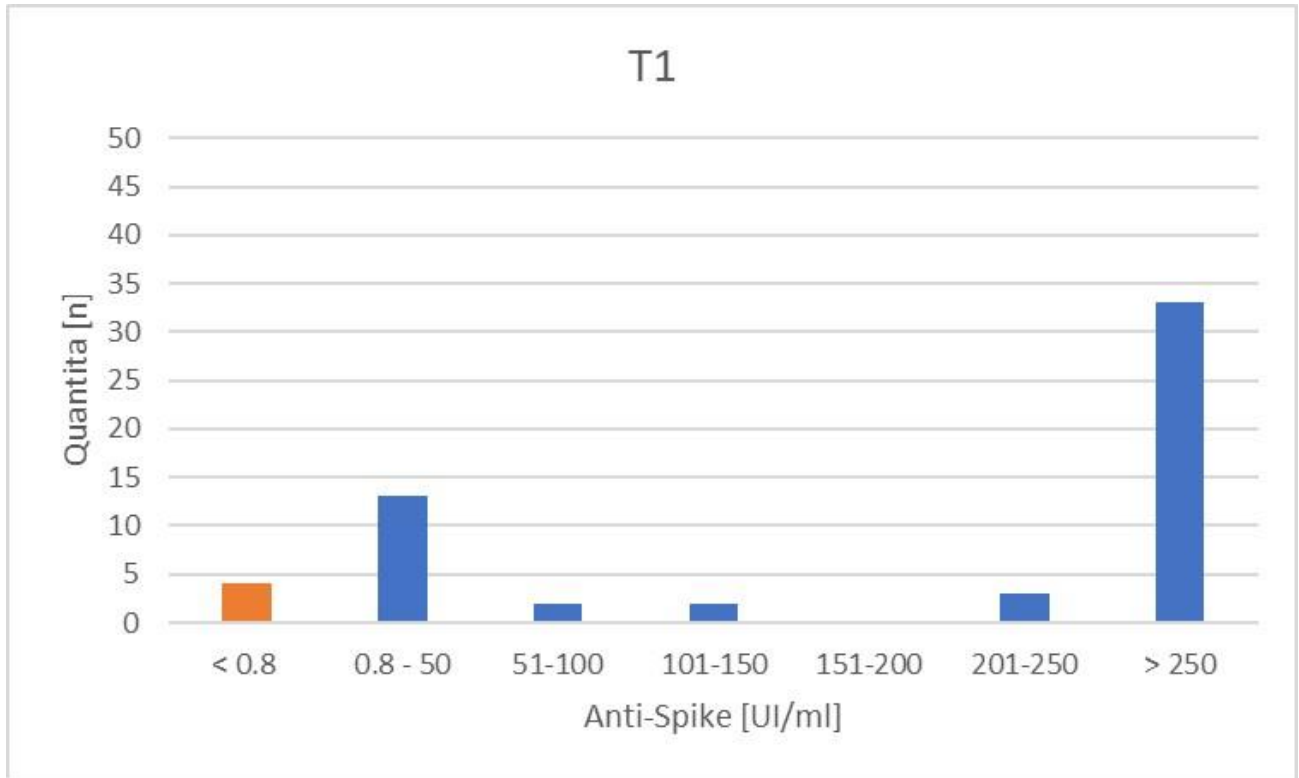


Figura 1: Titolo anticorpale a 3 settimane dalla seconda dose di vaccino (T1).

A sei mesi dalla seconda dose, è stato osservato un calo del titolo anticorpale (Fig. 2).

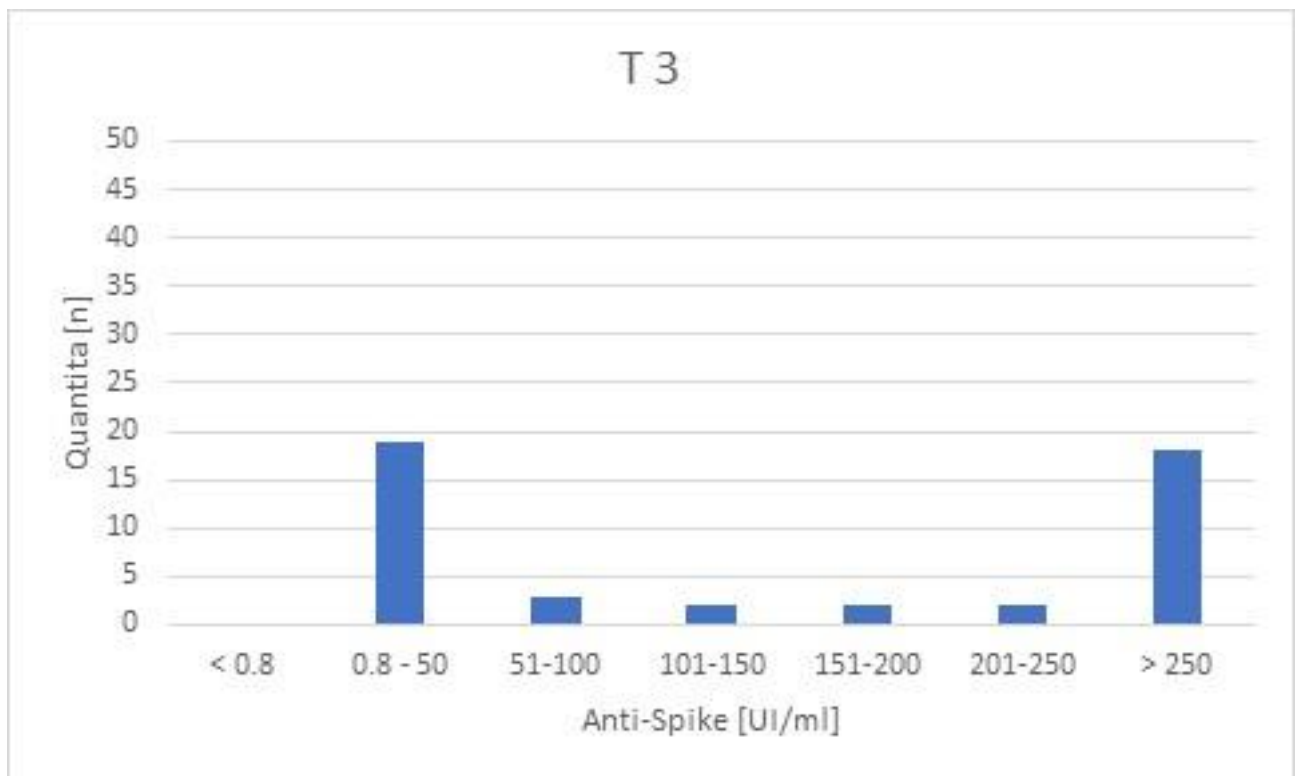


Figura 2: Titolo anticorpale a 6 mesi dalla seconda dose di vaccino (T3).

Dopo la terza dose del vaccino, il 100% dei pazienti ha sviluppato una risposta anticorpale ed è stato notato un incremento significativo del titolo (Fig. 3).

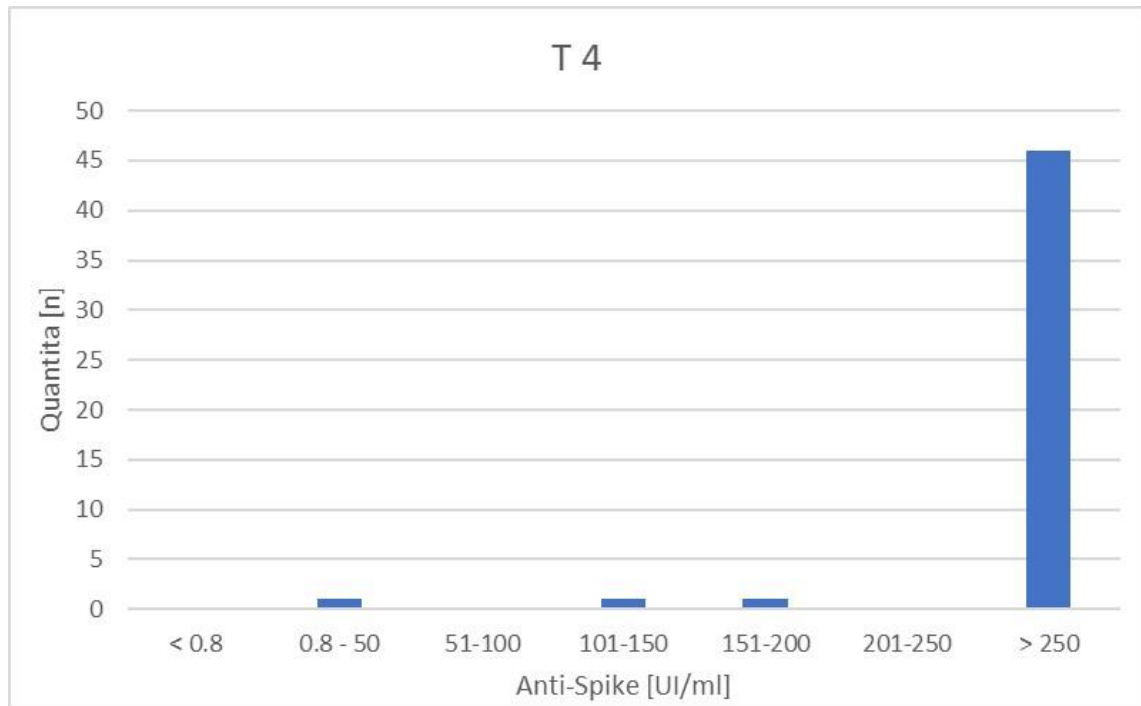


Figura 3: Titolo anticorpale a 5 settimane dalla terza dose di vaccino (T4).

Tranne 3 pazienti, tutti hanno raggiunto il livello massimo dosabile di 250 UI/ml. 1 paziente maschio di 78 anni sotto tale soglia, affetto da ipertensione arteriosa e diabete mellito tipo 2, è deceduto a causa di una infezione da SARS-CoV-2.

6 mesi dopo la terza dose del vaccino (T5) tutti i pazienti tranne 3 (5,3%) hanno mantenuto una risposta anticorpale elevata.

La Figura 4 mostra l'andamento degli anticorpi a ogni tempo di misurazione.

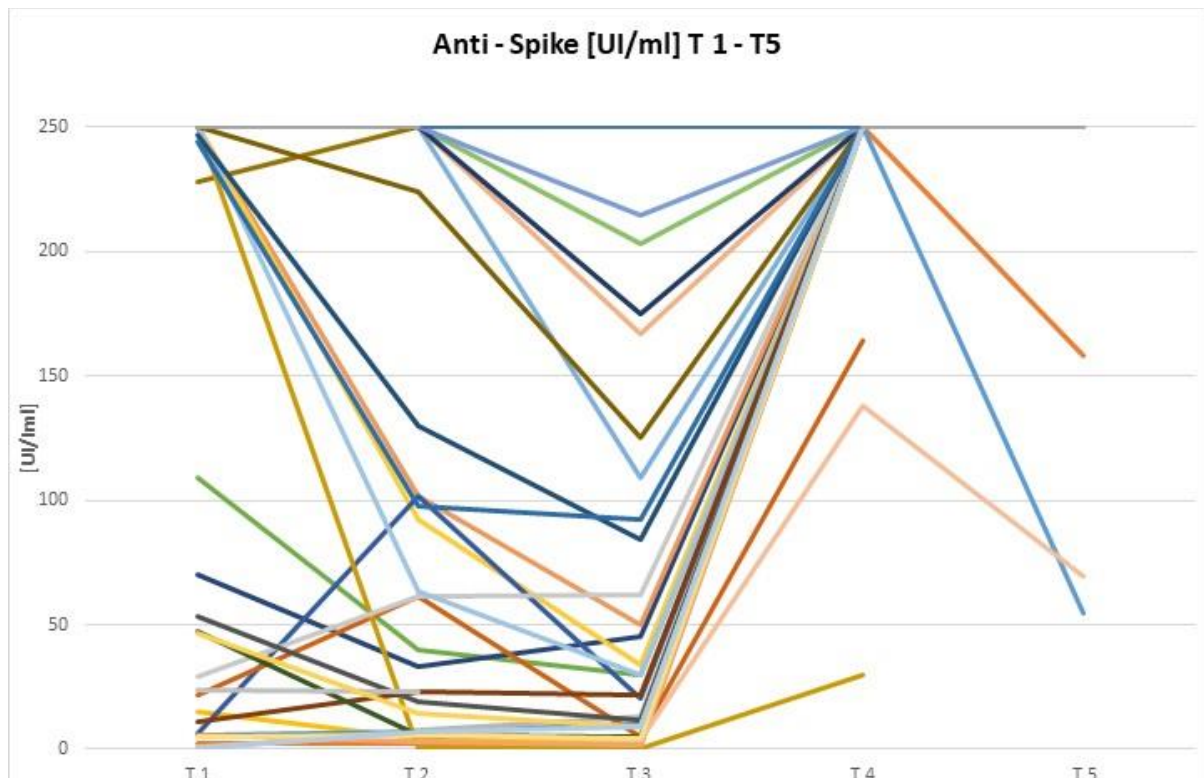


Figura 4: Titolo anticorpale [UI/ml] nei vari tempi di titolazione.

Durante il periodo della pandemia SARS-CoV-2 nel nostro Centro sono stati trattati anche pazienti positivi al SARS-CoV-2 provenienti da un altro Centro convenzionato. A tale Centro afferiscono 54 pazienti. Solo una parte dei pazienti emodializzati ad entrambi i Centri sono stati inclusi nel nostro studio.

Nei 6 mesi successivi alla terza dose del vaccino, nel nostro Centro hanno dializzato 35 pazienti positivi per SARS-CoV-2, di cui 18 provenienti dal nostro Centro e 17 pazienti provenienti da un Centro convenzionato. 5 pazienti (14,3%) avevano bisogno di un ricovero ospedaliero, di cui nessuno in ambito di terapia intensiva. Sono deceduti 3 pazienti dializzati (8,6%), di cui un paziente incluso nello studio aveva un titolo anticorpale < 250 UI/ml a T4, mentre degli altri due pazienti non era noto il titolo anticorpale.

SARS-CoV-2 nei pazienti immunosoppressi

I pazienti immunosoppressi erano 9, di cui 4 in duplice terapia con azatioprina e steroide o Advagraf e steroide, 5 erano in monoterapia con solo steroideo. Sono stati inclusi nello studio sia pazienti con esiti di trapianto renale, le quali assumevano terapia immunosoppressiva (4; 44,4%), che pazienti con malattie autoimmuni (5; 55,6%). In questa categoria di pazienti abbiamo osservato una risposta anticorpale ridotta in T1. Solo 2 pazienti hanno raggiunto un titolo > 250 UI/ml al T1. Inoltre, il loro titolo anticorpale si è ridotto notevolmente sei mesi dopo la seconda dose (T3). Esclusi 2 pazienti (22,2%), dopo la terza dose (T4) tutti hanno raggiunto un titolo > 250 UI/ml.

La Figura 5 mostra il titolo anticorpale nei vari tempi di titolazione.

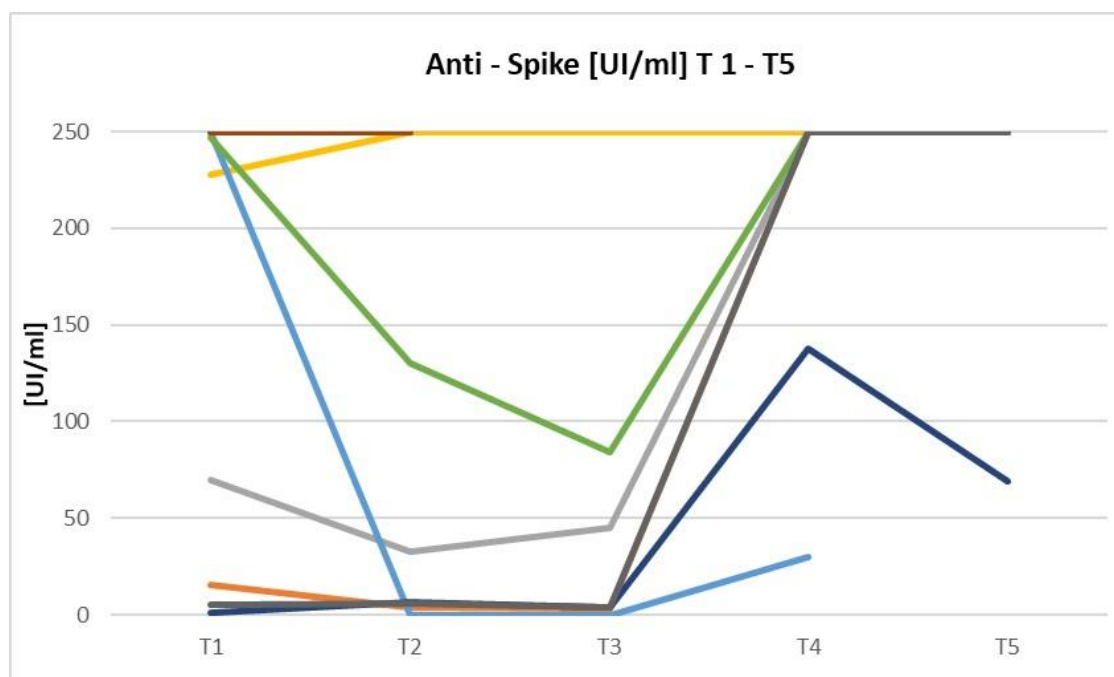


Figura 5: Titolo anticorpale [UI/ml] nei vari tempi di titolazione nei pazienti immunosoppressi.

Confronto dei dati delle prime 3 ondate di COVID-19

Durante la prima ondata (dal marzo 2020 a fine luglio 2020) hanno dializzato nel nostro Centro 29 pazienti positivi: 14 provenienti dal nostro Centro e 15 provenienti da un Centro convenzionato. Dei 29 pazienti positivi, in base alla gravità dei sintomi, 18 pazienti (62,1%) sono stati ricoverati in ambito internistico e 1 (3,4%) in ambito intensivo. La durata mediana dei ricoveri è stata di 18 giorni.

5 (17,2%) dei pazienti positivi sono deceduti a causa dell'infezione da SARS-CoV-2.

Durante la seconda/terza ondata (tra l'ottobre 2020 e fine aprile 2021), 42 pazienti positivi hanno dializzato presso il nostro Centro, di cui 18 provenienti dal nostro Centro e 24 pazienti abitualmente dializzati nel Centro convenzionato. 25 pazienti (59,5%) sono stati ricoverati a causa di una infezione da SARS-CoV-2. Il 26,2% (11 pazienti) dei pazienti positivi è deceduto a causa del COVID-19. Segnaliamo che non tutti i pazienti emodializzati sono stati inclusi per la titolazione anticorpale.

Anticorpi anti-Nucleocapside

3 settimane dopo la seconda dose di vaccino 16 pazienti avevano anticorpi anti-Nucleocapside (28%), di cui 4 pazienti (25%) hanno sviluppato una infezione asintomatica e passata inosservata. I pazienti positivi al SARS-CoV-2 sono stati identificati tramite tampone nasofaringeo SARS-CoV-2 PCR. A T5, 19 pazienti (43%) hanno presentato anticorpi anti-Nucleocapside. Tutti i pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside positivi avevano un titolo anti-Spike > 250 UI/ml. Tutti i pazienti, escluso uno, hanno mantenuto la positività per gli anticorpi anti-Nucleocapside nelle rilevazioni successive. Tre pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside hanno presentato un'infezione da SARS-CoV-2 dopo la terza dose, tutti e tre avevano un titolo anticorpale anti-Spike > 250 UI/ml. Nessuno di loro ha avuto una malattia grave o ha necessitato di ventilazione invasiva o di ricovero in terapia intensiva. Le infezioni da SARS-CoV-2 nei 3 pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside sono avvenute 118, 120 e 151 giorni dopo la terza dose del vaccino.

Effetti avversi al vaccino

Effetti avversi al vaccino	
Pazienti con effetti avversi [n] (%)	22 (38,6)
Febbricola [n] (%)	11 (50,0)
Gastralgia [n] (%)	6 (27,3)
Brividi [n] (%)	3 (13,6)

Tabella 5: Reazioni avverse al vaccino.

Dopo la terza dose del vaccino, soltanto 4 pazienti (8%) hanno riferito effetti avversi al vaccino: 2 pazienti febbricola, 1 paziente gastralgie, 1 paziente cefalea.

Non era stata osservata nessuna reazione avversa grave al vaccino (allergie, sintomatologia neurologica...).

Discussione

Il nostro studio conferma la risposta anticorpale al vaccino anti SARS-CoV-2 nel paziente emodializzato; il 93% dei pazienti inclusi nel nostro Studio ha mostrato un titolo anticorpale dosabile. Ciò è conforme a quanto rilevato in altri studi. In uno studio di Bassi et al., dopo la seconda dose, è stato riscontrato nei pazienti emodializzati un tasso di sieroconversione del 94,4%, contro un 100 % nei probandi sani [13].

È noto da diversi studi che solitamente il paziente trapiantato presenta una scarsa risposta anticorpale alla vaccinazione [14]. In uno studio di Paal et al. era stata riscontrata una correlazione negativa significativa tra il titolo anticorpale e la terapia immunosoppressiva nel paziente emodializzato [15]. Anche i dati del nostro Studio confermano che i pazienti emodializzati immunosoppressi farmacologicamente presentano una risposta anticorpale ridotta. Con la terza dose la maggior parte di loro ha raggiunto un titolo anticorpale > 250 UI/ml, che si è tuttavia mantenuto anche a distanza di 6 mesi dalla terza dose. 6 dei pazienti inclusi nello studio erano

trapiantati di rene, tutti hanno risposto al vaccino dopo la terza dose, raggiungendo un titolo anticorpale > 250 UI/ml. Tra questi, nessuno di quelli che si era positivizzato dopo il vaccino ha sviluppato una malattia severa. Nello studio di Thomson et al., che includeva 724 pazienti nefrotrapiantati, era stata riscontrato un tasso di non-responder al vaccino anti SARS-CoV-2 del 24% [14]. Verosimilmente tale riscontro è correlato al fatto che i nostri pazienti con pregresso trapianto renale, al momento dello studio, non assumevano più terapia immunosoppressiva oppure la assumevano a basso dosaggio. È stato registrato un importante calo del titolo anticorpale a distanza di 6 mesi dalla seconda dose. Tale riscontro è sovrapponibile a dati osservati in altri studi [16].

Tuttavia, abbiamo rilevato un incremento notevole del titolo anticorpale dopo la terza dose di vaccino. Anche gli iniziali non-responder e i pazienti con terapia immunosoppressiva hanno raggiunto titoli elevati dopo la terza dose di vaccino. Nello studio di Barda et al. pubblicato su Lancet sono stati inclusi più di 1 000 000 pazienti, suddivisi in 2 gruppi, un gruppo vaccinato con 2 dosi e un altro gruppo vaccinato con 3 dosi. Sono stati riscontrati in maniera significativa meno positivi e meno decessi nel gruppo di vaccinati con 3 dosi [17]. Dopo la terza dose, nel nostro Centro abbiamo riscontrato comunque dei pazienti positivi, ma i casi hanno presentato manifestazioni cliniche molto meno gravi, e solo pochi pazienti sono stati ricoverati oppure sono deceduti a causa dell'infezione da SARS-CoV-2. Questi dati sottolineano l'importanza del vaccino.

Oltre agli anticorpi anti-Spike, nel nostro Studio abbiamo titolato anche gli anticorpi anti-Nucleocapside, suggestivi per un contatto pregresso con il SARS-CoV-2. Abbiamo riscontrato la persistenza degli anticorpi anti-Nucleocapside per la durata di un anno nella maggior parte dei pazienti. Tutti i pazienti che avevano anticorpi anti-Nucleocapside avevano un titolo anti-Spike > 250 UI/ml, indipendentemente dall'aver contratto l'infezione in maniera sintomatica o meno. Abbiamo riscontrato dei casi di pazienti con anticorpi anti-Nucleocapside positivi con una reinfezione del SARS-CoV-2, ma nessuno di questi ha sviluppato una malattia grave. Lo studio di Alcazar et al., al contrario, descrive la scomparsa degli anticorpi anti-Nucleocapside già a 4 settimane dal vaccino, più rapida nei pazienti asintomatici [18]. Lo studio di Clarke et al., invece, ha rilevato che i pazienti emodializzati con anticorpi anti-Nucleocapside, titolati al baseline, si positivizzano meno frequenti per SARS-CoV-2 [19]. Il nostro Studio mostra che il vaccino anti-SARS-CoV-2 è sicuro nel paziente emodializzato. Infatti, abbiamo osservato pochi effetti avversi e quelli osservati non sono stati gravi. Abbiamo riscontrato una tolleranza migliore della terza dose del vaccino in confronto alle prime due. Anche nello studio di Bensouna et al., dopo la terza dose del vaccino, non sono stati riscontrati più effetti avversi o effetti avversi più gravi in confronto alle prime due dosi [20].

La valutazione della sola risposta umorale non è sufficiente garanzia di protezione ottimale. Infatti, non esiste una correlazione netta tra titolo anticorpale e outcome clinico (ospedalizzazione, mortalità...). Un limite del nostro studio è sicuramente non aver valutato la risposta immunitaria cellulare. Infatti, lo studio di Espi et al. suggerisce che entrambe le risposte contribuiscano alla difesa immunitaria [21].

Conclusione

Il nostro Studio evidenzia l'importanza del vaccino anti SARS-CoV-2 nel paziente emodializzato al fine di ridurre la quantità e la severità delle infezioni.

Il vaccino SARS-CoV-2 si è mostrato sicuro. Sono stati osservati pochi effetti avversi, e quelli osservati non erano gravi.

Saranno comunque utili in futuro ulteriori studi al fine di determinare l'efficacia e la sicurezza del vaccino anti SARS-CoV-2 nella popolazione dei pazienti emodializzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Ronco, C., T. Reis, and F. Husain-Syed, Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(7): p. 738-742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0).
2. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>.
3. Nowak, K.L. and M. Chonchol, Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*, 2018. 31(4): p. 388-397. <https://doi.org/10.1111/sdi.12686>.
4. Danthu, C., et al., Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*, 2021. 32(9): p. 2153-2158. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021040490>.
5. Creech, C.B., S.C. Walker, and R.J. Samuels, SARS-CoV-2 Vaccines. *Jama*, 2021. 325(13): p. 1318-1320. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3199>.
6. Coggiola, M., et al., SARS-CoV-2 infection: efficacy of extensive vaccination of the healthcare workforce in a large Italian hospital. *La Medicina del Lavoro | Work, Environment and Health*, 2021. 112(6): p. 465-476. <https://doi.org/10.23749/mdl.v112i6.12124>.
7. Tregoning, J.S., et al., Vaccines for COVID-19. *Clinical & Experimental Immunology*, 2020. 202(2): p. 162-192. <https://doi.org/10.1111/cei.13517>.
8. Polack, F.P., et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(27): p. 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
9. Dagan, N., et al., BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, 2021. 384(15): p. 1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.
10. Kikuchi, K., et al., Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines on hemodialysis patients in Japan: A nationwide cohort study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13887>.
11. Peiyao, R., et al., Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 2022. 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.951096>.
12. Feng, S., et al., Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2021. 27(11): p. 2032-2040. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>.
13. Bassi, J., et al., Defective neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 in vaccinated dialysis patients. *medRxiv*, 2021: p. 2021.10.05.21264054. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.05.21264054v1.full>.
14. Thomson, T., et al., Immune responses following 3rd and 4th doses of heterologous and homologous COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients. *eClinicalMedicine*, 2022. 53. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101642>.
15. Paal, M., et al., Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccines in haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal*, 2021. 14(10): p. 2234-2238. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab127>.
16. Robert, T., et al., Humoral response after SARS-CoV-2 vaccination in patients undergoing maintenance haemodialysis: loss of immunity, third dose and non-responders. *Nephrol Dial Transplant*, 2022. 37(2): p. 390-392. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab299>.
17. Barda, N., et al., Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*, 2021. 398(10316): p. 2093-2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2).
18. Alcázar-Arroyo, R., et al., Rapid decline of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients on haemodialysis: the COVID-FRIAT study. *Clinical Kidney Journal*, 2021. 14(7): p. 1835-1844. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab048>.
19. Clarke, C.L., et al., Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int*, 2021. 99(6): p. 1470-1477. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.009>.
20. Bensouna, I., et al., SARS-CoV-2 Antibody Response After a Third Dose of the BNT162b2 Vaccine in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2022. 79(2): p. 185-192.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.08.005>.
21. Espi, M., et al., The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 2021. 100(4): p. 928-936. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.005>.

In memoria di Giuseppe Curatola

Necrologi

Carmine Zoccali

Recentemente è venuto a mancare Giuseppe (Peppino) Curatola, un nefrologo di valore e il fondatore dell'uso dell'ecografia in Italia.

Peppino ha speso tutta la sua vita professionale alla nefrologia di Reggio Calabria. Nei primi anni '80, il direttore della nefrologia del tempo, il Prof. Quirino Maggiore, fece in modo che l'unità operativa fosse dotata di un ecografo. Gli ecografi degli anni '80 erano strumenti ingombranti e di resa limitata. Le immagini rese sulla scala dei grigi erano ancora poco definite e richiedevano uno sguardo integrativo e penetrante per essere interpretate. Peppino si appassionò all'ecografia e accumulò una grande esperienza. Utilizzò lo strumento con grande intelligenza applicandolo alla distinzione delle malattie urologiche nell'insufficienza renale, ottenendo una buona discriminazione tra queste condizioni. Il suo lavoro "The value of ultrasound as a screening procedure for urological disorders in renal failure" pubblicato su *Journal of Urology* nel 1983, rimane un classico della diagnostica ecografica. Egli utilizzò lo strumento anche per studi funzionali investigando la variazione del volume renale in risposta alla furosemide e applicando la tecnica allo studio dell'ipertensione reno-vascolare e pubblicò il lavoro su *Nephron*, la rivista nefrologica leader del tempo, nel 1982. Fu uno dei fondatori del gruppo di studio di ecografia della SIN che coordinò negli anni della fondazione. Peppino si impegnò a diffondere l'ecografia tra i nefrologi e gli internisti e tantissimi frequentarono il suo laboratorio per apprendere la tecnica.

Peppino era un cattolico che viveva la religione come elemento guida per far bene e distribuire il bene nella vita quotidiana. Condividevo con Lui un'amicizia profonda e ininterrotta anche quando, dopo esser andato in quiescenza, si trasferì a Firenze. Con Lui e altri due amici-colleghi di lunghissima data, Carla Ciccarelli, Sergio Sisca, e Francesco Pizzarelli, dividevo una conversazione quotidiana intensa su tutti i temi, da quelli personali a quelli generali. Peppino era per me una fonte di stimolo per meditare sui grandi temi che hanno influenzato il mio pensiero. Uno su tutti, il lungo saggio del teologo Mancuso, "Io e Dio" che mi donò una decina di anni fa alimentando discussioni articolate e incisive sul credo religioso. Peppino era una bella persona e un'anima ricca e generosa. Mancherà ad Adriana, Maria Irma, Vincenzo ed Eugenio, e a tutti quelli che hanno avuto la fortuna di conoscerlo.