



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 40 • Volume 4  
Luglio / Agosto 2023



**The Cannulation of the Arteriovenous Fistula in the Presence of a Stent: Precautions, Risks, and Possibilities**

*Pasqualina Cecere, Giacomo Forneris, Daniele Savio, Andrea Agostinucci, Marco Pozzato, Chiara Comelli, Dario Roccatello*

**Clozapine-induced Tubulointerstitial Nephritis**

*Maria Colao, Clara Migotto, Susanna Gilardi, Fulvia Erasmi, Ilaria Borettaz, Marianna Boso, Enrico Giuliani, Renza Tiboldo*

**Sleep quality of patients in End Stage Renal Disease before and after starting chronic hemodialysis treatment: a longitudinal study**

*Giulia Belluardo, Letizia Frasca, Concetto Sessa, Dario Galeano, Luca Zanolli, Walter Morale*



*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

*In depth review*

**The Cannulation of the Arteriovenous Fistula in the Presence of a Stent: Precautions, Risks, and Possibilities**

Pasqualina Cecere, Giacomo Forneris, Daniele Savio, Andrea Agostinucci, Marco Pozzato, Chiara Comelli, Dario Roccatello

*Nefrologo in corsia*

**Clozapine-induced Tubulointerstitial Nephritis**

Maria Colao, Clara Migotto, Susanna Gilardi, Fulvia Erasmi, Ilaria Borettaz, Marianna Boso, Enrico Giuliani, Renza Tiboldo

**Case Report: MPO-ANCA Associated Vasculitis After Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA Vaccination**

Fabio Mazza<sup>1</sup>, Angela Ciccirelli<sup>1</sup>, Filomena Rubino<sup>1</sup>, Martina Leopizzi<sup>3</sup>, Valeria Di Maio<sup>3</sup>, Bruna Cerbelli<sup>3</sup>, Paola Tatangelo<sup>2</sup>, Roberto Palumbo<sup>2</sup>, Ernesto Anselmo Cioffi<sup>1</sup>, Roberto Simonelli<sup>4</sup>

**Treatment of a Severe Form of Euglycemic Ketoacidosis in a Patient Treated with SGLT-2 Inhibitors with the Aid of Somatostatin**

Aristide Torre, Nicola Bisogno, Carmine Botta, Antonella Caiazza, Francesca D'Angelo, Luigi Del Giudice, Pio Fiorentini, Luigi Marzano, Rita Nigro, Dario Sassone, Paola Torre, Daniela Vicedomini

*Articoli originali*

**Sleep quality of patients in End Stage Renal Disease before and after starting chronic hemodialysis treatment: a longitudinal study**

Giulia Belluardo, Letizia Frasca, Concetto Sessa, Dario Galeano, Luca Zanolì, Walter Morale

**Correlation of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging with Chronicity Markers in Native Renal Biopsy**

Gerry George Mathew, Krishna Chaitanya Gunda, K.C. Prakash, Sudhakar Kattoju, K.S. Sunil Kumar

*Storia della nefrologia italiana*

**The Nephrology School in Bari**

Francesco Paolo Schena

*Specialità e professioni a colloquio*

**Decision Making, Legal Capacity, and Legal Protectionism of (Allegedly) Incapable People: the State of the Art in Italy**

Fabio Cembrani

*Necrologi*

**In Memory of John Stewart Cameron**

Attilio Losito, Giovanni B. Fogazzi

## La punzione della fistola arterovenosa in presenza di stent: precauzioni, rischi e possibilità

### In Depth Review

Pasqualina Cecere<sup>1</sup>, Giacomo Forneris<sup>1</sup>, Daniele Savio<sup>2</sup>, Andrea Agostinucci<sup>3</sup>, Marco Pozzato<sup>1</sup>, Chiara Comelli<sup>2</sup>, Dario Roccatello<sup>1</sup>

1 Centro di Eccellenza Universitario per le malattie Nefrologiche Reumatologiche e Rare, Nefrologia e Dialisi-CMID (Membro ERK-net, ERN-ReConnet and RITA-ERN), Ospedale Hub San Giovanni Bosco e Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

2 SSD Radiologia Interventistica, Dipartimento di Radiologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

3 SC Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Ospedale Giovanni Bosco, Torino



Pasqualina Cecere

#### Corrispondenza a:

Pasqualina Cecere

Tel/Fax 0112402280

E-mail: linacecere65@gmail.com

#### ABSTRACT

Una corretta gestione e interventi di manutenzione ad hoc costituiscono due momenti fondamentali per garantire un uso duraturo della fistola arterovenosa (FAV). Il fallimento della FAV può essere dovuto a diverse cause, tra queste la stenosi è quella più frequente. Il trattamento delle complicanze può avvalersi di tecniche diverse, ma le più utilizzate oggi sono le procedure endovascolari per via percutanea. Oltre all'angioplastica (PTA), la possibilità di utilizzare gli *stent* e in particolare gli *stentgraft* (SG) ha contribuito a migliorare ulteriormente i risultati. Tuttavia, l'inserimento di questi dispositivi comporta l'impegno di un tratto di vaso più o meno lungo, per cui l'indicazione richiede un'attenta valutazione.

Il posizionamento di uno *stentgraft* limita infatti lo spazio per l'inserimento degli aghi e d'altra parte l'incannulamento del device è da scheda tecnica *off label*: il presente lavoro affronta il problema della punzione di questi dispositivi. Insieme ad una rapida *overview*, viene descritto un caso clinico di punzione continuativa di una FAV pluristentata, per oltre 9 anni, che lascia spazio alla discussione sulla possibilità di incannulare per lungo tempo questi device attraverso una corretta pianificazione.

**PAROLE CHIAVE:** stent, stentgraft, incannulamento, fistola arterovenosa

## Introduzione

A distanza di quasi 60 anni dalla sua ideazione, l'accesso vascolare di prima scelta per la dialisi resta la fistola arterovenosa nativa (FAV), nonostante vi siano oggi indicazioni a una maggiore personalizzazione. Accanto ai noti vantaggi rispetto ai cateteri venosi centrali (CVC), le FAV richiedono tuttavia non raramente interventi di revisione per il mantenimento della pervietà. La causa di queste problematiche, nella maggior parte dei casi è da ricondurre alla presenza di una stenosi significativa sul decorso della vena arterializzata, che determina una progressiva riduzione del flusso e una possibile evoluzione verso la trombosi. Le tecniche che, a discrezione dell'operatore, possono essere utilizzate per il mantenimento o il recupero della pervietà possono essere quelle chirurgiche "open" o quelle percutanee endovascolari [1–3]. Negli ultimi anni, per la minore invasività e i buoni risultati, il ricorso a queste ultime è aumentato, con un ruolo anche dei nefrologi interventisti [4]. L'angioplastica transluminale (PTA) è diventata ormai il trattamento di prima linea con cui, a seconda della sede e delle caratteristiche della stenosi, è possibile ottenere subito un buon risultato e continuare ad usare l'accesso: tuttavia le recidive sono frequenti in tempi variabili [5] e la risposta alla PTA non è sempre soddisfacente. È noto, inoltre, che la PTA esercita un barotrauma sul vaso e un danno endoteliale che favorisce ulteriormente l'iperplasia neointimale che sottende la stenosi. L'utilizzo della PTA con palloni medicati, che rilasciano farmaci antiproliferativi nella parete vascolare sede di stenosi (DEB), ha mostrato alcuni vantaggi sul rischio di restenosi [6]. Senza dubbio però gli *stent*, introdotti a partire dagli anni '90, hanno rappresentato una svolta nel trattamento della stenosi e di altre lesioni come gli pseudoaneurismi.

## Caratteristiche degli *stent* e indicazioni d'uso per l'accesso vascolare

Gli *stent* endovascolari sono strutture simil tubulari che forniscono un supporto endoluminale meccanico alla parete vasale. Vengono distinti in *Bare Metal Stent* (BMS), *stent* in nitinolo, e *stent graft* (SG) o *stent* ricoperti. I BMS, primi ad essere utilizzati, erano costruiti in acciaio inossidabile, ma presentavano limiti importanti, soprattutto la rigidità e le modifiche di alcune caratteristiche al momento del dispiegamento, nonché possibili distorsioni quando posizionati in punti di angolatura del vaso. Per ovviare a questi problemi sono stati sviluppati gli *stent* in nitinolo (*nickel-titanium alloy*), noti come SMART (Shape Memory Alloy Recoverable Technology) che hanno la caratteristica di espandersi fino ad un predefinito diametro alla temperatura corporea (*shape memory*) [7]. Tuttavia, anche questi device presentano dei limiti, primo fra tutti la recidiva di stenosi intrastent da iperplasia neointimale, dovuta alla migrazione di cellule endoteliali e muscolari lisce attraverso le fenestrature dello *stent*. Gli *stentgraft* sono stati progettati proprio per limitare questo problema: essi sono costituiti da uno *stent* metallico ricoperto di dacron o PTFE che offre una completa copertura della parete venosa con l'esclusione del tessuto neo intimale al di fuori del lume; questa caratteristica, tuttavia, non esclude del tutto la possibilità di una recidiva, in particolare alle estremità (*edge stenosis*) [8].

Alcuni lavori hanno dimostrato che l'impiego degli SG nel trattamento delle stenosi migliora la sopravvivenza dell'accesso, sia negli accessi protesici che nei vasi venosi centrali, riportando una pervietà primaria significativamente superiore rispetto alla PTA [9–11]; una metanalisi recente condotta su 4 trial randomizzati controllati conferma questo dato [12].

Oltre al trattamento delle stenosi che non rispondono in maniera soddisfacente alla PTA (stenosi residua persistente superiore al 50%) e delle re-stenosi precoci (prima dei tre mesi), altre indicazioni degli SG sono la riparazione di rotture di vaso in corso di procedure endovascolari e il trattamento di aneurismi e di pseudoaneurismi nei siti di venipuntura delle fistole native e protesiche [8]. Sono riportate in letteratura diverse esperienze preliminari in cui il loro utilizzo si è dimostrato un'efficace

alternativa nella riparazione di pseudoaneurismi da venipuntura rispetto alla correzione chirurgica o all'abbandono dell'accesso [13, 14]. Le linee guida specificano che gli *stentgraft* andrebbero posizionati in casi selezionati ed evitando i siti di venipuntura per preservare l'uso dell'accesso [15].

Pur essendo il posizionamento dello *stentgraft* una competenza dell'angioradiologo o del chirurgo vascolare, il nefrologo dovrebbe condividere l'indicazione al posizionamento e conoscere le implicanze sulla strategia di incannulamento della FAV [16]. Infatti, anche se lo *stenting* è caratterizzato da una minore invasività e maggiore rapidità procedurale rispetto alla chirurgia, esso pone il problema della perdita di un tratto di vaso sfruttabile dal punto di vista chirurgico, per esempio una prossimalizzazione [17], e della potenziale perdita di spazio a disposizione per inserire gli aghi.

### **Il problema dell'incannulamento degli *stentgraft***

Gli SG attualmente in commercio non sono da scheda tecnica idonei all'incannulamento; essi sono più sottili e meno robusti rispetto ai BMS e il materiale metallico dello *scaffold* può frammentarsi ed estrarre dopo ripetute punzioni con aghi di grosso calibro. La puntura reiterata è una pratica *off label* sulla quale le esperienze in letteratura sono limitate e controverse.

Mentre alcuni lavori, pur non riportando esiti negativi, non si esprimono a favore dell'incannulamento [13], altri raccomandano di non incannulare gli SG, descrivendo le possibili complicanze [17–19]. Mallios riporta il 30% di complicanze infettive con SG posizionati in siti di venipuntura di FAV brachiocefaliche [17]. Vesely documenta come la puntura reiterata provochi la rottura delle maglie di nitinol costituenti l'armatura con protrusione dei filamenti all'interno del lume del vaso, evento che può ostacolare il flusso dell'accesso ed innescare un processo trombotico [14]. I filamenti possono protrudere anche verso l'esterno, attraversando la cute, con possibili conseguenze per gli operatori (puntura accidentale, estrusione di materiale infetto) e per il paziente (infezione da corpo estraneo nel sito di protrusione) con eventuali ripercussioni anche di tipo medico-legale [19].

In letteratura sull'argomento è possibile trovare solo case report e piccole casistiche, che descrivono casi di pseudoaneurismi dei siti di incannulamento corretti attraverso il posizionamento di *stentgraft*. Il lavoro di Niyyar e altri più recenti riportano esperienze negative con accessi protesici sottoposti a *stenting* e successivo incannulamento [17, 20]. Non mancano tuttavia esperienze positive con venipunture ripetute che hanno permesso di continuare ad utilizzare accessi che altrimenti sarebbero stati abbandonati [21]. Ryan et al. descrivono già nel 2003 quattro casi in cui lo SG (*Wallgraft*) veniva utilizzato per l'intera lunghezza dell'accesso vascolare allo scopo di correggere pseudoaneurismi da venipuntura ad area; lo *stentgraft* veniva poi incannulato di routine in assenza di recidive pseudoaneurismatiche e con un'ottima pervietà primaria [22]. Rhodes et al. nel 2005 sottoponevano a venipuntura routinaria 6 SG (*Wallgraft*) concludendo che il dispositivo poteva resistere all'incannulamento reiterato senza distorsione o rotture che limitassero il flusso dell'accesso [23]. Più recentemente, lo studio retrospettivo di Bavare descrive 12 casi di FAV native trattate con lunghi segmenti di *stentgraft* allo scopo di recuperare tratti trombizzati, o in altri casi correggere stenosi determinanti problemi di maturazione della FAV. L'incannulamento dello SG era ritenuto in questi casi *rescue* per accessi che altrimenti sarebbero stati abbandonati. Sulla base dei risultati, gli autori avevano proposto un algoritmo di salvataggio che passando attraverso PTA ripetute per ottenere la maturazione o il recupero dell'accesso, terminava con il posizionamento di SG anche di lunghezza considerevole. Questa operazione, altra possibile indicazione degli SG per le situazioni di primary non maturation, trasformava un accesso altrimenti inutilizzabile in quello che gli autori definivano con il termine di *stentula* [24].

Infine, nello studio prospettico di Drouven erano stati inclusi 11 pazienti (5 con protesi e 6 con FAV native), in cui il 72% degli SG erano posizionati per recidiva stenotica e il 18% per una trombosi acuta. Tutti gli 11 pazienti ricevevano due aghi per trattamento dialitico, 5 con entrambi gli aghi nel device (45,5%), gli altri 6 con uno solo (54,5%). Il tempo medio per l'incannulamento dello SG era di 13 giorni. Nei pazienti con un fallimento del PTFE l'incannulamento era ritardato per minimizzare i rischi di pseudoaneurisma o di *bleeding* persistente. Le immagini a disposizione mostravano i dispositivi integri dopo diversi mesi di punzione [25]. Infatti, qualora sia necessario incannulare uno SG, diversi lavori in letteratura suggeriscono di attendere 2-4 settimane dal posizionamento, periodo necessario perché una risposta infiammatoria promuova l'ispessimento di parete del vaso e dei tessuti in contatto con il segmento stentato e l'incorporamento del materiale del *graft* nel tessuto sottocutaneo [26]. Lo sviluppo di tessuto denso sottocutaneo, infatti, inibirebbe il *bleeding* perivasale e il sanguinamento alla rimozione degli aghi [23, 27]. Il *timing* per l'eventuale incannulamento dello SG dopo l'inserimento dipende anche dalle indicazioni d'uso e dal tempo di riassorbimento dell'eventuale trombo; in caso di esclusione di un aneurisma, per esempio, è prudente aspettare fino ad un mese contro pochi giorni nel caso di trattamento di una stenosi [26].

### Un caso istruttivo di punzione di *stentgraft*

Nella nostra esperienza il ricorso all'utilizzo degli SG è consolidato grazie ad una stretta collaborazione con il Servizio di Radiologia Interventistica presente in sede. L'indicazione più frequente è la stenosi dell'arco cefalico, tuttavia sempre più spesso gli SG sono utilizzati in altre sedi in caso di recidive stenotiche o di pseudoaneurismi. In alcuni casi, nonostante si cerchi sempre di evitarla, la punzione del dispositivo diventa inevitabile. A questo riguardo riportiamo il caso di una paziente affetta da nefropatia policistica sottoposta a confezionamento di FAV omero cefalica dx all'età di 63 anni. A distanza di 16 mesi dal confezionamento e nell'arco di 5 anni e mezzo la paziente è stata sottoposta a numerose procedure angiologiche di PTA e di posizionamento di SG che, nel tempo, hanno occupato l'intera lunghezza del vaso, dalla piega del gomito fino all'arco cefalico (Figura 1).



Figura 1: FAV omerocefalica con completo stenting (Stentula).

Il primo intervento è stata la correzione contemporanea di una stenosi post-anastomotica e dell'arco cefalico con PTA, seguita 5 mesi dopo dall'inserimento di uno SG nel tratto intermedio. Successivamente, la strategia totalmente endovascolare, ogni volta discussa collegialmente, è stata il risultato di un susseguirsi di stenosi e recidive stenotiche nei diversi segmenti della FAV. L'alternativa chirurgica con apposizione di bridge protesici non è stata ritenuta vantaggiosa, in questo caso particolare, anche se deve essere sempre tenuta in conto come possibile soluzione. A distanza di 5 anni dal confezionamento dell'accesso, dopo il posizionamento di un altro SG nell'ultimo tratto di FAV libera, l'incannulamento avveniva esclusivamente negli *stentgraft*. Questa modalità, è stata proseguita fino ad oggi, e a distanza di 14 anni dal confezionamento di fatto la paziente dializza attraverso la sua FAV pluristentata.

Nel corso degli anni la sorveglianza dell'accesso ha consentito di programmare interventi di manutenzione anche se, a causa di complicanze ostruttive, è stato necessario ricorrere al posizionamento di due CVC temporanei in vena femorale e un CVC tunnellizzato per brevi periodi. Si è potuto portare avanti un programma di trattamento dialitico notturno di 6 ore con aghi 17G senza difficoltà particolari nell'utilizzo dell'accesso, se non una maggiore resistenza all'introduzione dell'ago. Ai fini di una maggiore attenzione alla rotazione dei punti di infissione degli aghi, si sono dimostrati più efficaci la messa a disposizione di materiale iconografico bedside sull'anatomia dell'accesso e le indicazioni precise per la rotazione, piuttosto che una generica raccomandazione fatta inizialmente. Purtroppo, difatti, questa spesso cade disattesa esitando più frequentemente nella punzione ad area della FAV [28]. Ciò è accaduto almeno per il periodo iniziale anche nella nostra paziente, e probabilmente ha contribuito allo sviluppo di una parte delle complicanze (per es. piccoli pseudoaneurismi) (Figura 2) che hanno richiesto un successivo inserimento di *stentgraft*.

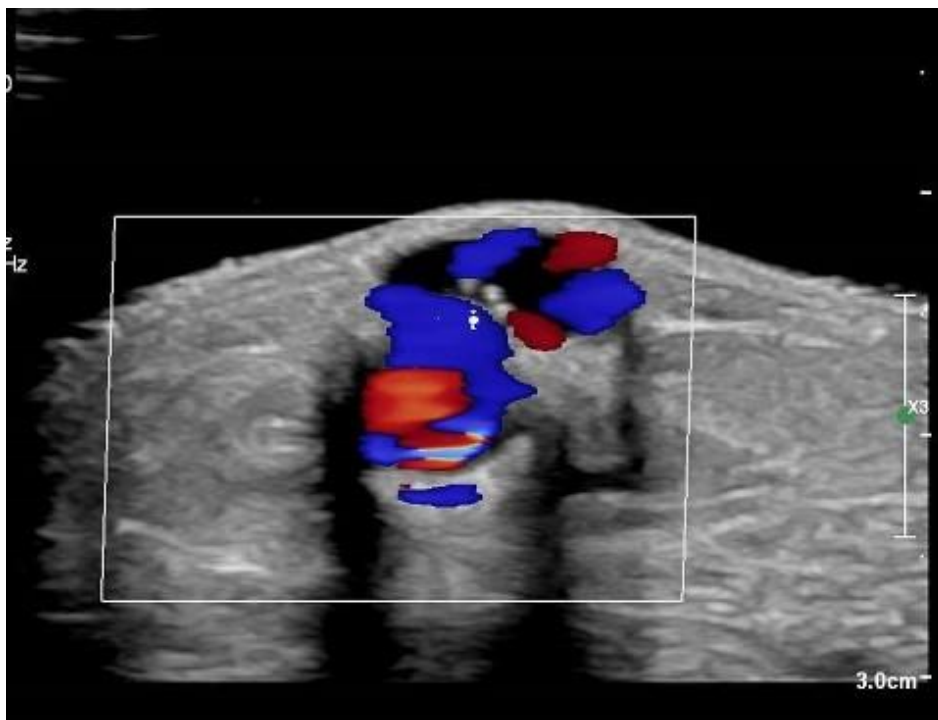


Figura 2: pseudoaneurisma sul decorso della FAV con *stentgraft*.

## Conclusioni

Gli *stent* sono device molto utili per il mantenimento delle pervietà degli accessi vascolari dialitici. Il loro utilizzo risente dei diversi ambiti lavorativi e dell'esperienza personale, non ultimo della collaborazione/disponibilità di esperti in tecniche endovascolari. Il caso descritto non ha la finalità



di voler privilegiare una soluzione endovascolare piuttosto che chirurgica nel salvataggio dell'accesso, ma di richiamare l'attenzione sulle corrette modalità operative in presenza di una FAV pluristentata. Per le indicazioni e la corretta gestione occorre un confronto puntuale tra gli specialisti dell'accesso vascolare e gli infermieri di dialisi. Se i primi sono le figure che concordano le indicazioni, è l'utilizzatore finale, cioè l'infermiere, che deve essere informato correttamente e tempestivamente della sede dello *stenting* e della modalità di utilizzo. Identificare con precisione sulla cute le aree da evitare, quando possibile, e pianificare una sistematica rotazione delle sedi di punzione, qualora questa debba comprendere il dispositivo, rappresentano punti fondamentali per ottenere buoni risultati [22]. Inoltre, la punzione con tecnica ecoassistita può rivelarsi utile per ridurre le complicanze e allo stesso tempo per ottenere un regolare monitoraggio strumentale *bedside* [25]. Se tutto viene correttamente pianificato, questa procedura, benché ancora *off label*, può rappresentare una valida opzione *rescue* utilizzabile per anni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Klimach SG, Norris JM (2014) Surgical versus endovascular management of thrombosed autogenous arteriovenous fistulae. *International Journal of Surgery* 12:237–240. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2013.12.017>.
2. Mickley V (2004) Stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulae and grafts: the surgeon's point of view. *Nephrology Dialysis Transplantation* 19:309–311. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg504>.
3. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Baudin S, et al (2000) Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrology Dialysis Transplantation* 15:2029–2036. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.12.2029>.
4. Beathard GA, Litchfield T (2004) Effectiveness and safety of dialysis vascular access procedures performed by interventional nephrologists. *Kidney Int* 66:1622–1632. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00928.x>.
5. MacRae JM, Dipchand C, Oliver M, et al (2016) Arteriovenous access failure, stenosis, and thrombosis. *Can J Kidney Health Dis*. <https://doi.org/10.1177/2054358116669126>.
6. Rokoszak V, Syed MH, Salata K, et al (2020) A systematic review and meta-analysis of plain versus drug-eluting balloon angioplasty in the treatment of juxta-anastomotic hemodialysis arteriovenous fistula stenosis. *J Vasc Surg* 71:1046-1054.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.07.075>.
7. Abreo K, Sequeira A (2018) Role of stents in hemodialysis vascular access. *Journal of Vascular Access* 19:341–345. <https://doi.org/10.1177/1129729818761280>.
8. Shaikh A, Albalas A, Desiraju B, et al (2023) The role of stents in hemodialysis vascular access. *Journal of Vascular Access* 24:107–116. <https://doi.org/10.1177/1129729818761280>.
9. Kim CY, Tandberg DJ, Rosenberg MD, et al (2012) Outcomes of Prosthetic Hemodialysis Grafts after Deployment of Bare Metal versus Covered Stents at the Venous Anastomosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:832–838. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0413-1>.
10. Quaretti P, Galli F, Moramarco LP, et al (2016) Stent Grafts Provided Superior Primary Patency for Central Venous Stenosis Treatment in Comparison with Angioplasty and Bare Metal Stent: A Retrospective Single Center Study on 70 Hemodialysis Patients. *Vasc Endovascular Surg* 50:221–230. <https://doi.org/10.1177/1538574416639149>.
11. Liu Z, Huang J, Tang Y, et al (2022) Outcomes of stent grafts for treatment of central venous disease in hemodialysis patients. *Journal of Vascular Access*. <https://doi.org/10.1177/11297298221134142>.
12. Hu H, Wu Z, Zhao J, et al (2018) Stent graft placement versus angioplasty for hemodialysis access failure: a meta-analysis. *J Surg Res* 226:82–88. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.01.030>.
13. Wong WK, Su TW, Cheng WL, et al (2016) Endovascular Stent Graft Repair is an Effective and Safe Alternative Therapy for Arteriovenous Graft Pseudoaneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 52:682–688. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.07.019>.
14. Vesely TM (2005) Use of stent grafts to repair hemodialysis graft-related pseudoaneurysms. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 16:1301–1307. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000175903.38810.13>.
15. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>.
16. Anwar S, Vachharajani TJ (2018) Stent use for hemodialysis access: What a general nephrologist needs to know. *Hemodialysis International* 22:143–149. <https://doi.org/10.1111/hdi.12608>.
17. Mallios A, Bourquelot P, Jennings WC (2021) The challenge of stent placement within cannulation zones of Arteriovenous Fistulae. *Journal of Vascular Access* 22:602–605. <https://doi.org/10.1177/1129729820954741>.
18. El Kassem M, Alghamdi I, Vazquez-Padron RI, et al (2015) The Role of Endovascular Stents in Dialysis Access Maintenance. *Adv Chronic Kidney Dis* 22:453–458. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.02.001>.
19. Asif A, Gadalean F, Eid N, et al (2010) Stent Graft Infection and Protrusion Through the Skin: Clinical Considerations and Potential Medico-Legal Ramifications. *Semin Dial* 23:540–542. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00758.x>.
20. Niyar VD, Moossavi S, Vachharajani TJ (2012) Cannulating the hemodialysis access through a stent graft – Is it advisable? *Clin Nephrol* 77:409–412. <https://doi.org/10.5414/CN107022>.
21. Garcia-Medina J, Maldonado-Carceles AB, Garcia-Alfonso JJ, et al (2021) Stent graft deployment in haemodialysis fistula: Patency rates in partially thrombosed aneurysm and residual thrombi. *Clin Kidney J* 14:814–819. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz193>.
22. Ryan JM, Dumbleton S, Doherty J et al (2003) Using a covered stent (Wallgraft) to treat pseudoaneurysms of dialysis Graft and Fistulas. *AJR* 2003, 180: 1067-1071. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.4.1801067>.

23. Rhodes ES, Silas AM (2005) Dialysis needle puncture of wallgrafts placed in polytetrafluoroethylene hemodialysis grafts. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 16:1129–1134. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000167852.14245.05>.
24. Bavare CS, Street TK, Peden EK, et al (2017) Stent Grafts Can Convert Unusable Upper Arm Arteriovenous Fistulas into a Functioning Hemodialysis Access: A Retrospective Case Series. *Front Surg*. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00013>.
25. Drouven JW, Bruin C de, van Roon AM, et al (2022) Use of Covered Stents in Cannulation Sites as a Last Option to Salvage Failing Vascular Access. *Journal of Endovascular Therapy*. <https://doi.org/10.1177/15266028221116745>.
26. Shemesh D, Goldin I, Olsha O (2017) Stent grafts for treatment of cannulation zone stenosis and arteriovenous graft venous anastomosis. *Journal of Vascular Access* 18:S47–S52. <https://doi.org/10.5301/jva.5000680>.
27. Lin PH, Johnson CK, Pullium JK, et al (2003) Transluminal stent graft repair with Wallgraft endoprosthesis in a porcine arteriovenous graft pseudoaneurysm model. *J Vasc Surg* 37:175–181. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.87>.
28. Parisotto MT, Pelliccia F, Grassmann A, Marcelli D (2017) Elements of dialysis nursing practice associated with successful cannulation: Result of an international survey. *Journal of Vascular Access* 18:114–119. <https://doi.org/10.5301/jva.5000617>.

## Nefrite tubulointerstiziale clozapina-indotta

Nefrologo in corsia

**Maria Colao<sup>1</sup>, Clara Migotto<sup>1</sup>, Susanna Gilardi<sup>1</sup>, Fulvia Erasmi<sup>1</sup>, Ilaria Borettaz<sup>1</sup>, Marianna Boso<sup>2</sup>, Enrico Giuliani<sup>2</sup>, Renza Tiboldo<sup>1</sup>**

1 U.O Nefrologia e Dialisi, Ospedale Vizzolo Predabissi, Italia

2 U.O. Psichiatria, Ospedale Vizzolo Predabissi, Italia

**Corrispondenza a:**

Maria Colao

U.O di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Vizzolo Predabissi

Via Pandina n°1

20070 Vizzolo Predabissi, MI

Tel/Fax 0298052775/0298052603

Email: maria.colao@asst-melegnano-martesana.it



Maria Colao

### ABSTRACT

La nefrite tubulointerstiziale rappresenta una comune causa di insufficienza renale acuta, nei due terzi dei casi è associata a farmaci (per lo più antimicrobici e FANS), nel 5-10% dei casi è associata a infezioni (batteriche/virali/parassitarie), nel 5-10% dei casi è idiopatica (è il caso della TINU sindrome caratterizzata da nefrite interstiziale e uveite bilaterale, e della sindrome da anticorpi antimembrana basale glomerulare) e infine nel 10% dei casi si associa a malattie sistemiche (sarcoidosi, sindrome di Sjogren, LES). La patogenesi è basata su una risposta immune cellulo-mediata e nella maggior parte dei casi rimuovere l'agente causale è il gold standard della terapia. Tuttavia, una percentuale di pazienti, in un range variabile dal 30% al 70% dei casi, non recupera pienamente la funzione renale, a causa della rapida trasformazione dell'infiltrato cellulare interstiziale in vaste aree di fibrosi [1].

La clozapina è un antipsicotico atipico di seconda generazione usualmente utilizzato per il trattamento della schizofrenia resistente ad altri tipi di trattamento; può causare severi effetti avversi, tra cui il più noto è una severa e potenzialmente fatale neutropenia, inoltre sono riconosciuti una serie di eventi avversi non comuni tra cui epatite, pancreatite, vasculite. In letteratura sono descritti dei casi di nefrite tubulointerstiziale acuta associata all'utilizzo della clozapina, sebbene tale complicanza sia rara. È necessario che il personale medico che utilizza questo farmaco sia a conoscenza di questo potenziale e serio effetto collaterale [2].

Descriviamo il caso di uomo di 48 anni che sviluppò insufficienza renale acuta dopo l'inizio della terapia con clozapina.

**PAROLE CHIAVE:** Nefrite tubulointestiziale, insufficienza renale acuta, clozapina

## Case report

Un uomo di 48 venne ricoverato il primo ottobre 2020 nel reparto di Psichiatria dell'Ospedale di Vizzolo per stato delirante in nota psicosi schizoaffettiva, tale patologia era nota sin dal 2004. Nessun altro problema clinico rilevante segnalato in anamnesi. Veniva impostata all'ingresso terapia con Clozapina (mai assunta prima) titolata sino ad un dosaggio di 200 mg/die, Citalopram e Aloperidolo. In data 15/10 comparivano febbre, faringodinia e sindrome diarroica, accompagnati da rialzo degli indici di flogosi (PCR, fibrinogeno, D-dimero e ferritina). Il paziente veniva trasferito presso l'U.O. di Medicina Interna del nostro nosocomio per approfondimento diagnostico, tuttavia i dati laboratoristici e iconografici non fornivano elementi orientativi di tipo eziopatogenico. Veniva empiricamente impostata terapia con Ceftriaxone e fluconazolo. Successivamente il paziente, stabile dal punto di vista clinico, veniva ritrasferito presso il Reparto di Psichiatria per titolazione della terapia con Clozapina. A questo punto si assisteva alla ricomparsa di febbre, accompagnata da marcata astenia, inappetenza e, dato nuovo, progressivo rialzo dei valori di creatinina (in ingresso paria a 0,8 mg/dl) sino ad un picco di 5 mg/dl. A questo punto nel sospetto di tossicità da farmaci la clozapina veniva sospesa e sostituita con Olanzapina.

Ecograficamente entrambi i reni presentavano aumento dell'ecogenicità corticale come nei casi di nefropatia di grado moderato, senza franche lesioni focali apprezzabili né "formazioni calcolotiche". L'esame urine delle 24 ore mostrava una proteinuria di poco superiore al grammo. Gli esami ematici mirati ad indagare l'eziologia dell'insufficienza renale acuta mostravano esclusivamente p-ANCA positività, ma negatività dell'MPO e del PR3, nella norma il dosaggio di C3, C4 e immoglobuline, negativi ANA ed ENA. Si segnala inoltre negatività del pannello virale per epatite B, C, HIV, CMV, Toxoplasma, EBV; negativi inoltre tutti gli esami colturali effettuati su sangue e urine. Data la pandemia in corso, inoltre, sono stati più volte eseguiti tamponi N/F per ricerca di SARS-CoV-2 e tampone rettale risultati sempre negativi.

Persistendo la sintomatologia febbrile in associazione al rialzo degli indici di flogosi (PCR persistentemente elevata e leucocitosi neutrofila) e in assenza di franchi richiami d'organo, si decideva di effettuare esame PET TAC che escludeva focolai settici o lesioni neoplastiche caratterizzate da elevata proliferazione cellulare. Avendo escluso la natura infettiva/neoplastica della febbre, in considerazione dei valori di creatininemia stabilmente elevati, di proteinuria 1 grammo/24 ore e cilindruria e al sopravvenuto esito di positività di p-ANCA, si decideva di sottoporre il paziente ad agobiopsia renale sinistra ecoguidata. L'esame istologico (microscopia ottica e immunofluorescenza) mostrava una nefrite tubulointerstiziale diffusa di grado moderato-severo in assenza di lesioni glomerulari e vascolari.

Pertanto, in accordo ai colleghi psichiatri, si decideva di avviare terapia steroidea a basse dosi per os (prednisone 25 mg/die) il cui dosaggio è stato gradualmente scalato per un periodo complessivo di 2 mesi. In dimissione la creatinina si attestava su valori pari a 2,32 mg/dl e ai controlli successivi dopo 1 e 2 mesi risultava rispettivamente paria a 1,53 mg/dl e 1,22 mg/dl; si assisteva inoltre di pari passo ad una riduzione della PCR (7 mg/l) e della leucocitosi, ad una negativizzazione della proteinuria (proteinuria delle 24 ore 0,12 grammi). Si concordava con i colleghi psichiatri sulla non reintroduzione della clozapina.

## Discussione

Ci sono quattordici case report in letteratura riguardanti l'associazione tra glomerulonefrite interstiziale e clozapina [3–17]. I pazienti dei report in questione sono 9 uomini e 5 donne, l'età varia da 24 a 69 anni e l'analisi dei casi dimostra variabilità nella presentazione dei sintomi dopo l'avvio

della terapia in un range temporale compreso tra alcuni giorni e 3 mesi. La posologia di clozapina assunta variava da un minimo di 25 mg ad un massimo di 700 mg/die. I sintomi comuni includevano febbre, eosinofilia e proteinuria. In sei di questi casi è stata effettuata la biopsia renale che mostrava nefrite interstiziale acuta, la clozapina fu sospesa in tutti i casi e i pazienti vennero trattati con terapia di supporto, steroidi e, in alcuni casi, emodialisi.

Nel caso nel nostro paziente i sintomi sistemici febbre e rialzo degli indici infiammatori (incremento dei globuli bianchi, eosinofilia, incremento della PCR) iniziavano a comparire circa 15 giorni dopo l'inizio della terapia, mentre la comparsa dell'insufficienza renale acuta con proteinuria circa 40 giorni dopo (Tabella e Figura 1).

	Dato anamnestico	Valore massimo	Dopo 4 settimane	Dopo 8 settimane	Dopo 12 settimane
Proteinuria (g/24h)	–	1	0,3	0,12	0
Creatinina (mg/dl)	0,8	5	2,32	1,22	1,06
Proteina C reattiva (mg/l)	–	128	14	7	5
Eosinofili ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	1,1	7,5	6,1	3,2	2,4

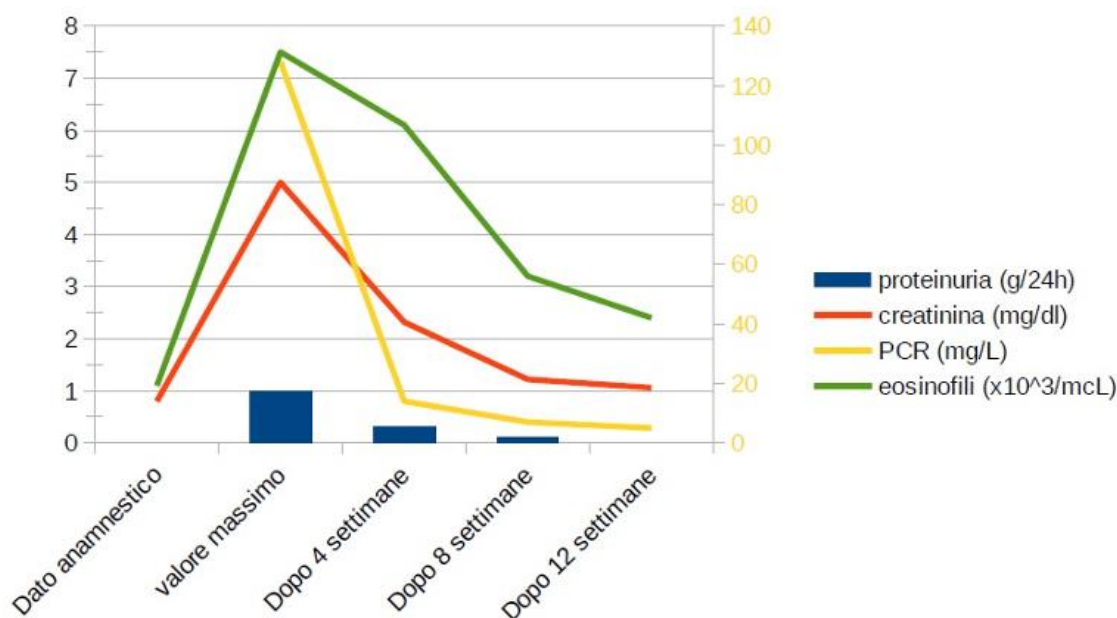


Tabella 1 – Figura 1. Andamento della funzione renale, della proteina C reattiva e del valore degli eosinofili durante il ricovero e il follow-up.

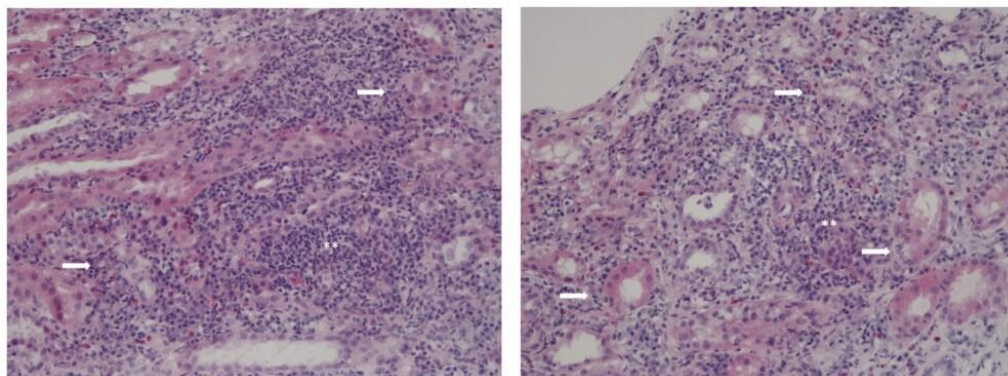
Ci sono circa 100 farmaci associati in letteratura alla comparsa di nefrite interstiziale acuta che includono anche diversi antibiotici (penicilline, chinolonici, Beta lattamici) che il paziente ha assunto ma successivamente alla comparsa del corteo sintomatologico.

La diagnosi di nefropatia tubulointerstiziale da clozapina sembra essere verosimile (Figura 2), anche il timing di presentazione coincide con quanto riportato in letteratura. I valori di creatinina dopo due mesi di osservazione sono scesi, senza ancora ritornare ai valori basali. Nella letteratura citata in precedenza la funzione renale ritornò al basale in sei casi, migliorò ma non tornò al basale in 5 casi, in un caso non ci furono rialzi della creatinina, mentre in due casi il follow-up non è riportato.

Il nostro caso vuole mettere in luce una seria complicanza, poco conosciuta, di un importante farmaco antipsicotico usato largamente nel trattamento della schizofrenia resistente.

Per quel che concerne la positività dei p-ANCA (con dosaggio quantitativo negativo) segnaliamo in letteratura la presenza di vasculite ANCA associata iatrogena in associazione a diversi farmaci, tra cui compare la clozapina. In particolar modo un case report giapponese [5] riporta la storia di una donna di 48 anni in terapia con clozapina che sviluppò febbre, mialgie, artralgie e rash cutaneo con positività dei p-ANCA con la necessità di avviare terapia steroidea, i cui sintomi regredirono con la sospensione della clozapina e lo steroide venne gradualmente sospeso. Nel caso del nostro paziente segnaliamo esclusivamente la positività degli ANCA senza sintomi clinici corrispettivi e in assenza di segni bioptici suggestivi. Proseguirà follow-up laboratoristico degli ANCA. Il meccanismo patogenetico con cui la clozapina induce danno tubulointerstiziale non è noto [1–7, 17].

Diversi studi presenti in letteratura analizzano i possibili effetti avversi della clozapina su altri organi/tessuti, in particolar modo in un recente lavoro condotto su topi sottoposti ad una dieta ad elevato contenuto di grassi si è visto che il gruppo sottoposto a terapia con clozapina rispetto al gruppo controllo sviluppava in una percentuale maggiore obesità, insufficienza renale, intolleranza glucidica, fegato steatosico e danno retinico. Inoltre, essi presentavano maggiore espressione di specie reattive dell'ossigeno e di IL-1 ed un minore livello di enzimi antiossidanti (superossidodismutasi, glutatione e catalasi). Per di più si è visto che i topi trattati con clozapina presentavano un bilancio negativo del cromo, elemento che partecipa al metabolismo delle proteine, dei lipidi e dei carboidrati ed ha effetti positivi sui pazienti obesi, nefropatici e diabetici; la maggiore percentuale di cromo è riassorbita a livello del tubulo prossimale renale, ma una certa quantità viene escreta nelle urine, i topi con danno renale mostravano una maggiore quantità di cromo urinario [18].



**Figura 2a-2b. Severo e diffuso infiltrato infiammatorio interstiziale, prevalentemente linfomonocitario e plasmacellulare. Focolai di scleroatrofia tubulointerstiziale. Cilindri tubulari proteici.**

## Conclusioni

L'utilizzo prolungato del farmaco è stato associato ad un incremento della sindrome metabolica con un conseguente aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità.

## Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare alla professoressa Manuela Nebuloni del Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, settore Anatomia Patologica dell'università degli studi di Milano, per la disponibilità, l'analisi dei campioni istologici e la creazione delle immagini per il completamento di questo lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney International*. 2010 Jun; (77): 956-961. <https://doi.org/1038/ki.2010.89>.
2. Davis EAK, Kelly DL. Clozapine-associated renal failure: A case report and literature review. *Ment Health Clin*. 2019 May; 9(3): 124-127. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.05.124>
3. An NY, Lee J, Noh JS. A case of clozapine induced acute renal failure. *Psychiatry Investig*. 2013; 10(1):92-4. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.1.92>.
4. Au AF, Luthra V, Stern R. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(8): 1501. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1501>.
5. Fujimoto S, Ueda Nm Nishimura N, et al. Clozapine-induced antineutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020 Jan; 4(1): 70-73. <https://doi.org/10.1080/24725625.2019.1628413>
6. Caetano D, Sloss G, Piatkov I. Clozapine-induced acute renal failure and cytochrome P450 genotype. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016; 50(1): 99. <https://doi.org/10.1177/0004867415583338>.
7. Chan SY, Cheung CY, Chan PT, Chau KF. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Hong Kong Med J*. 2015; 21(4): 372-4. <https://doi.org/10.12809/hkmj144312>.
8. Cherry S, Siskind D, Spivak V, et al. Fever, confusion, acute kidney injury: is this atypical neuroleptic malignant syndrome following polypharmacy with clozapine and risperidone?. *Australas Psychiatry*. 2016; 24(6): 602-3. <https://doi.org/10.1177/1039856216649768>.
9. Elias TJ, Bannister KM, Clarkson AR, et al. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Lancet*. 1999; 354(9185): 1180-1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01508-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01508-1).
10. Estébanez C, Fernández Reyes MJ, Sánchez Hernández R, et al. [Acute interstitial nephritis caused by clozapine] *Nefrologia*. 2002; 22(3):277-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01508-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01508-1).
11. Fraser D, Jibani M. An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. *Clin Nephrol*. 2000;54(1):78-80.
12. Hunter R, Gaughan T, Queirazza F, et al. Clozapine-induced interstitial nephritis—a rare but important complication: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3(1):8574. <https://doi.org/10.4076/1752-1947-3-8574>.
13. Kanofsky JD, Woesner ME, Harris AZ, et al. A case of acute renal failure in a patient recently treated with clozapine and a review of previously reported cases. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011; 13(3): 10br01091. <https://doi.org/10.4088/PCC.10br01091>.
14. Mohan T, Chua J, Kartika J, et al. Clozapine-induced nephritis and monitoring implications. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47(6): 586-7. <https://doi.org/10.1177/0004867412470170>.
15. Parekh R, Fattah Z, Sahota D, et al. Clozapine-induced tubulointerstitial nephritis in a patient with paranoid schizophrenia. *BMJ Case Rep*. 2014; bcr2013203502. DOI: 10.1136/bcr-2013-203502. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203502>.
16. Siddiqui BK, Asim S, Shamim A, et al. Simultaneous allergic interstitial nephritis and cardiomyopathy in a patient on clozapine. *Clin Kidney J*. 2008; 1(1): 55-6. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfm003>.
17. Southall KE. A case of interstitial nephritis on clozapine. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000; 34(4): 697-8. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2000.0766e.x>.
18. Chang GR, Liu HY, Yang WC et al. Clazapine worsen glucose intolerance, nonalcoholic fatty liver disease, kidney damage, and retinal injury and increases renal reactive oxygen species production and chromium loss in obese mice. *J.Mol.Sci*. 2021; (22), 6680. <https://doi.org/10.3390/ijms22136680>



## Caso Clinico: dose booster Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA e insorgenza di vasculite ANCA-associata (MPO)

Nefrologo in corsia

**Fabio Mazza<sup>1</sup>, Angela Ciccirelli<sup>1</sup>, Filomena Rubino<sup>1</sup>, Martina Leopizzi<sup>3</sup>, Valeria Di Maio<sup>3</sup>, Bruna Cerbelli<sup>3</sup>, Paola Tatangelo<sup>2</sup>, Roberto Palumbo<sup>2</sup>, Ernesto Anselmo Cioffi<sup>1</sup>, Roberto Simonelli<sup>4</sup>**

1 UO Nefrologia e Dialisi SS Trinità Sora, Italia

2 UO Nefrologia e Dialisi S.Eugenio Roma, Italia

3 Dipartimento di Scienze e Biotecnologie, Sapienza Università di Roma, Italia

4 UO Nefrologia e Dialisi Cassino, Italia



Fabio Mazza

**Corrispondenza a:**

Fabio Mazza

UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS Trinità di Sora

Località San Marcinano,

03039 Sora (FR), Italia

Tel:07768294193

Email: fabio.mazza@aslfrosinone.it

### ABSTRACT

Riportiamo un raro caso di vasculite pauci-immune ANCA-positiva (MPO) con coinvolgimento polmonare e renale a seguito della 3° dose di richiamo con vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA, insorta in un uomo sano di 71 anni. La biopsia renale confermava la diagnosi di vasculite necrotizzante con proliferazione extra capillare ANCA-associata. A seguito dei trattamenti emodialitici, infusione di steroide ad alto dosaggio, somministrazione di Rituximab e cortisone a dosaggio ridotto, è emerso un miglioramento della sintomatologia associato a un parziale recupero della funzione renale. Da segnalare assenza di recidiva della AVV dopo somministrazione della 4° dose di richiamo e successiva positività da infezione SARS-CoV-2.

**PAROLE CHIAVE:** AAV, dose booster, tempesta di citochine, vaccino mRNA, SARS-CoV-2

## Introduzione

L'efficacia e la sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 sono ampiamente dimostrati da autorevoli studi scientifici. Tuttavia, l'incremento delle vaccinazioni è associato a possibili effetti collaterali a lungo termine [1]. Le dosi di richiamo con vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA che codificano la glicoproteina SARS-CoV-2S, risultano essere efficaci a contrastare lo sviluppo di nuove varianti da SARS-CoV-2 [2]. Nonostante la sicurezza di questi vaccini, sono riportati eventi avversi comuni sia lievi che moderati che riguardano principalmente il sito d'iniezione, manifestazioni febbrili, sindromi parainfluenzali, mialgie, cefalea [3, 4]. Tuttavia, in letteratura emergono segnalazioni di casi clinici che evidenziano una possibile correlazione tra vaccini a COVID-19 mRNA e insorgenza di malattia autoimmuni in soggetti predisposti [5, 6]. La stimolazione sistemica del sistema immunitario, da parte dei nuovi vaccini mRNA, potrebbe scatenare la tempesta di citochine causando infiammazione dei vasi di piccolo e medio calibro fino alla necrosi e danneggiando anche organi e tessuti [7]. Queste rare forme di vasculiti secondarie a vaccinazione mRNA sono tipicamente associate alla predominante presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) contro le proteine mieloperossidasi (MPO) [8].

## Caso clinico

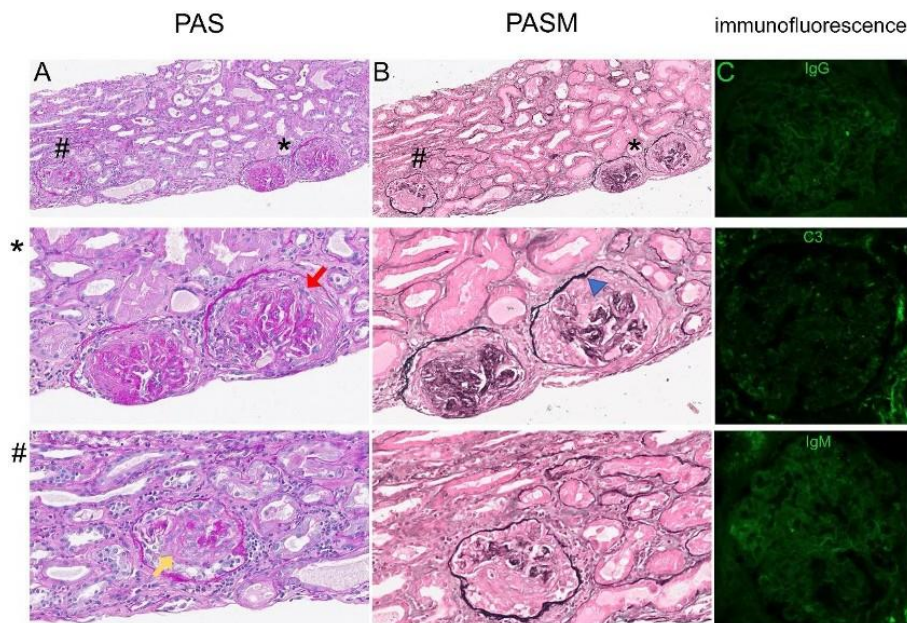
Uomo di 72 anni, affetto da ipertensione arteriosa senza storia di malattia renale nota, si presentava al nostro Pronto Soccorso dopo 15 giorni a seguito della 3° dose di richiamo del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA per parestesia braccio e spalla sinistra, riferita sindrome influenzale, tampone molecolare COVID-19 negativo, un esame di routine mostrava creatinina 1,5 mg/dL (0,5-1,2). Dopo 1 mese e 10 giorni, nuovo ricovero per astenia, vomito e dolore addominale. Esami di routine mostravano un quadro di IRA tale da richiedere trattamento dialitico d'urgenza: creatinemia 16 mg/dL (0,5-1,2), Hb 10 gr/dL (12-18), K 4,9 mEq/L (3,5-5,1), azotemia > 300 mg/dL (10-50), proteinuria 24h: 2,4 g/24h (<0,5). Durante il ricovero risultava positività per MPO-P-ANCA 260 U/ml (<10), una TC del torace documentava "ispessimenti interstiziali con aspetto ad alveare" (Tabella 1).

Mesi	Gennaio 2022	Giugno 2022	Gennaio 2023	Valori di riferimento
Manifestazioni cliniche	Dispnea	assente	Assente	N.A.
TC torace	ispessimenti interstiziali con aspetto ad alveare	-	Enfisema boloso con aspetto alveolare	N.A.
Parametri sierologici				
Creatinina	16	3	2	0,5-1,20 mg/dL
Urea	330	130	91	10-50 mg/dL
K	4,9	4,1	4,3	3,5-5,1 mEq/L
Hb	10	12,4	11,7	12-18 gr/dL
Ab anti MPO P- ANCA	260	6,4	7,1	UI/mL <10
Ab Anti Nucleo	assenti	assenti	assenti	Dil. 1:160*
Ab anti PR3 C -ANCA	4,1	0,0	0,0	UI/mL <10
IgA	184	Nd	Nd	70-400 mg/dL
IgG	1.051	Nd	Nd	700-1600 mg/dL
IgM	93	Nd	Nd	40-230 mg/dL
C3	103	Nd	Nd	90-180 mg/dL
C4	55	Nd	Nd	10-40 mg/dL
Linf.T periferici CD3	Nd	81,3	81,1	55-84 %
Linf.T helper CD4	Nd	32,6	32	31-60%
Linf.T suppressor CD8	Nd	46,8	45,9	13-41%
Natural Killer CD16+CD56	Nd	17,4	16,9	5-27%
Linf. B Ig CD19	Nd	0,2	0,0	5-25%
Rapporto CD4/CD8	Nd	0,7	0,0	>10
Proteinuria 24h	2	0,5	0,8	g/24h <5

**Tabella 1: Manifestazioni cliniche, parametri sierologici, urinari e strumentali dopo 1 mese e 15 giorni dalla 3° dose booster vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA (gennaio 2022), a 6 mesi (giugno 2022) e a 1 anno (gennaio 2023).**

\*Immunofluorescenza indiretta; Nd: non dosato; NA: non applicabile; MPO: mieloperossidasi; PR3: proteinasi 3

Nel sospetto di una vasculite ANCA positiva (MPO), si poneva indicazione alla biopsia renale che confermava diagnosi di glomerulonefrite pauci-immune ANCA-associata (Figura 1 e Tabella 2).

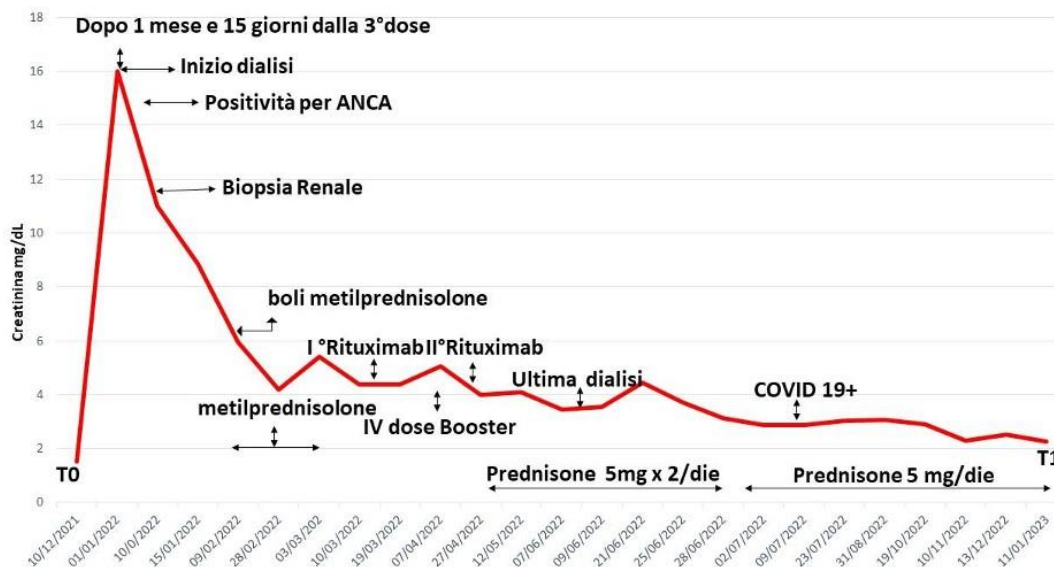


**Figura 1: Biopsia Renale – Colorazioni eseguite: PAS (A) 5 preparati, PASM (B) 1 preparato, mostrano aspetti cellulari conservati (freccia gialla) e fibrosi cellulare (freccia rossa), semi lune e alterazioni della membrana basale (punta azzurra). Immunofluorescenza su materiale congelato n=3 di glomeruli (C) negativa per IgG, C3 e IgM. L'interstizio è sede di fibrosi e infiltrato infiammatorio linfomononucleato con occasionali granulociti neutrofili. Il complesso dei reperti morfologici e di immunofluorescenza pone diagnosi di glomerulonefrite pauci-immune ANCA associata. PAS: acido periodico -reattivo di Schiff; Jones Silver Metenammina.**

Glomeruli totali	24 7 sclerosi globale 12 con semilune
Gomerulosclerosi	10-25% (score 1)
Fibrosi interstiziale	10-25% (score 1)
Atrofia tubulare	10-25% (score 1)
Arteriosclerosi	Spessore intimale < spessore media (score 0)
Grado totale 3	Modificazioni croniche lievi

**Tabella 2: Biopsia Renale – Esame macroscopico e indice di cronicità.**

Il paziente ha iniziato infusione di steroide ad alto dosaggio (3 boli di metilprednisolone 500 mg/die per 3 giorni consecutivi e mantenimento con 1mg/kg/die). Per la persistenza del quadro uremico, iniziava terapia con Rituximab 1 g/die per un totale di 2 somministrazioni ben tollerate a distanza di 40 giorni invece di 15 per riscontro di positività da cytomegalovirus che ha richiesto terapia con ganciclovir nel sospetto di polmonite da CMV. Durante tale periodo il paziente ha ricevuto la 4° dose booster. Dopo circa 6 mesi, veniva sospesa la terapia dialitica per miglioramento della funzione renale: creatinina 3,0 mg/dL, Hb 12,4 gr/dL, azotemia 130 mg/d, MPO-P-ANCA negativi, proteinuria 24h: 0,5 gr/24h. Il paziente veniva dimesso con terapia di mantenimento: prednisone 5 mg/die. Successivamente ha contratto positività per infezione da SARS-CoV-2 senza esiti. Ultimo controllo, mostra parziale recupero della funzione renale (creatinina 2,0 mg/dL) (Tabella 1, Figura 2).



**Figura 2: Variazione della funzione renale (creatinina mg/dL) – T0: (dicembre 2021) 15 giorni dalla vaccinazione della 3° dose booster del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA. T1: (gennaio 2023) ultima creatinina durante follow-up ambulatoriale. (boli di metilprednisolone 500 mg/die per 3 giorni consecutivi e mantenimento con 1 mg/Kg/die; Rituximab 1g/die).**

## Discussione

È noto che la prima dose del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA prepara il sistema immunitario innato a creare una risposta che diviene più potente dopo le dosi booster [9]. È possibile che tale risposta immunitaria potenziata, osservata dopo la 3° dose, in presenza di una qualsiasi infezione virale, tipica della stagione invernale, possa essere responsabile dell'attivazione degli autoanticorpi ANCA-MPO [10]. I recettori toll-like (TLR), TLR-3, TLR-7, TLR-8, capaci di riconoscere i profili molecolari conservati nei microorganismi patogeni, facilitano l'attivazione e infiammazione del sistema immunitario [11]. L'attivazione del TLR-2 e TLR-9 in risposta alla glicoproteina SARS-CoV-2S può stimolare l'autoimmunità coinvolgendo l'attivazione delle cellule T; successivamente, fenomeni quali il mimetismo molecolare, l'attivazione policlonale o risposte sistemiche transitorie di citochine proinfiammatorie possono contribuire allo sviluppo di forme di vasculite ANCA-associate principalmente diretti contro le proteine mieloperossidasi (MPO) stimolati sia da un processo infiammatorio esteso che da una qualsiasi infezione virale [12].

La prolungata attivazione dei Linfociti T, nei confronti della glicoproteina SARS-CoV-2S a seguito della dose booster, potrebbe essere dovuta ad un'alterazione dei meccanismi stimolatori e inibitori dell'espressione delle cellule CD4 e CD8 causando ipercitochinemia e incontrollata secrezione di INF- $\beta$  [13, 14]. La tempesta di citochine, i prodotti di degradazione del complemento, i mediatori dell'infiammazione attivati, attraverso meccanismo ancora da chiarire, sarebbero responsabili della perdita di tolleranza nei confronti delle trappole extracellulari (NET) e degli enzimi litici (MPO) dei neutrofili [15, 16]. L'esposizione prolungata e incontrollata di questi autoantigeni rappresenterebbe un passo cruciale verso lo sviluppo della AAV [17, 18]. Sono stati recentemente descritti anche casi di correlazione tra vaccinazione antinfluenzale a base di mRNA e insorgenza di AAV. Si ipotizza che la presenza dei polietilenglicati (PEG), contenuti nella maggior parte dei vaccini a mRNA, compreso nel Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA, in soggetti predisposti, possano essere riconosciuti erroneamente come DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns). Inoltre, una qualsiasi infezione virale genera frammenti di PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns); sia i DAMPs che i

PAMPs attiveranno l'inflammasoma intracellulare (NLP3), attraverso la via dei TLR i quali stimolano i PRRS (patterns recognition receptor) innescando così uno stato infiammatorio cronico [19, 20].

I meccanismi molecolari descritti sarebbero responsabili della attivazione e progressione di diverse malattie autoimmunitarie [21]. Abbiamo riportato un raro caso di vasculite AAV insorto in un paziente sano a seguito della 3° dose buster Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA, con parziale recupero della funzione renale dopo il trattamento proposto, successivamente ha ricevuto anche la 4° dose booster del medesimo vaccino e infine ha contratto positività per infezione da SARS-CoV-2 senza recidiva della AAV. La dose booster è stata consigliata e somministrata a tutti i dializzati del nostro centro (compreso il nostro paziente senza considerare, in quel momento, l'eventuale correlazione tra dose e malattia) per la recrudescenza di contagi da SARS-CoV2. Abbiamo individuato in letteratura 7 casi clinici che mostrano insorgenza di vasculite pauci-immune ANCA-positiva (MPO) con coinvolgimento polmonare, renale e manifestazioni cliniche a seguito della dose di vaccino COVID mRNA (Pfizer-BioNTech, Moderna) e da vettore virale (Oxford AstraZeneca) con una variabilità temporale da 1 a 18 giorni e 40 giorni includendo il nostro paziente (Tabella 3). Considerato il limite temporale dalla vaccinazione all'insorgenza della malattia, riteniamo utile indagare sui meccanismi responsabili che collegano l'autoimmunità ai vaccini COVID-19 mRNA [28–30].

Età	Sesso	Vaccino	Dose	N° di giorni dalla dose	Manifestazioni cliniche	Terapia	Outcome FGR	Bibliografia
79	f	P	II	15	IRA, Rabdomiolisi	S, CYC	r	[8]
29	f	P	II	16	IRA	S, CYC, RTX	r	[22]
70	f	M	I	7	IRA, Vertigini	S, PEX, RTX	IRC	[23]
63	m	A	I	7	IRA	S, CYC	r	[24]
54	f	P	II	15	IRA, Astenia	S, RTX	r	[25]
84	m	P	II	1	IRA, dolore, febbre	S	r	[26]
72	f	A/M	III M	18	IRA, dolore, astenia	S, CYC	r	[27]
72*	m	P	III	40	IRA, Dispnea, dolore	HD, S, RTX	IRC	Mazza F. 2023

**Tabella 3:** Casi clinici riportati in letteratura (\*compreso il paziente del presente report) che mostrano insorgenza di vasculite pauci-immune ANCA-positiva (MPO) con coinvolgimento polmonare, renale e manifestazioni cliniche a seguito della dose con vaccino COVID mRNA (Pfizer-BioNTech, Moderna) e con vettore virale (Oxford AstraZeneca).

**P:** Pfizer-BioNTech; **A:** Oxford AstraZeneca; **M:** Moderna; **S:** terapia steroidea; **HD:** dialisi; **CYC:** ciclofosamide; **RTX:** Rituximab; **PEX:** plasmateresi plasma exchange; **r:** recupero della funzione renale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Montero C, Fraile-Martinez O, Bravo C, Torres-Carranza D et al. An Updated Review of SARS-CoV-2 Vaccines and the Importance of Effective Vaccination Programs in Pandemic Times. *Vaccines (Basel)* (2021) 9(5):433. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050433>.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* (2020) 383(27):2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
3. Park, J.W.; Lagniton, P.N.P.; Liu, Y.; Xu, R.H. mRNA vaccines for COVID-19: What, why and how. *Int. J. Biol. Sci.* 2021, 17, 1446–1460. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>.
4. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70295-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70295-X).
5. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol* 2021;21(4):195-7. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00526-x>.
6. Ferdinands JM, Shay DK. Magnitude of potential biases in a simulated case-control study of the effectiveness of influenza vaccination. *Clin Infect Dis* 2012;54:25-32. <https://doi.org/10.1093/cid/cir750>.
7. Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, et al. De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep* (2020) 5(11):2079–83. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.012>.
8. Samy H, Björn T. Case Report: ANCA-Associated Vasculitis Presenting With Rhabdomyolysis and Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis After Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA Vaccination. *Autoimmune and Autoinflammatory Disorders Volume 12-2021*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.762006>.
9. Arunachalam PS, Scott MKD, Hagan T, Li C, Feng Y, Wimmers F, et al. Systems Vaccinology of the BNT162b2 mRNA Vaccine in Humans. *Nature* (2021) 596(7872):410–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03791-x>.
10. Konstantinov KN, Emil SN, Barry M, Kellie S, Tzamaloukas AH. Glomerular Disease in Patients With Infectious Processes Developing Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *ISRN Nephrol* (2013) 2013:324315. <https://doi.org/10.5402/2013/324315>.
11. Summers SA, Steinmetz OM, Gan PY, Ooi JD, Odobasic D, Kitching AR, et al. Toll-Like Receptor 2 Induces Th17 Myeloperoxidase Autoimmunity While Toll-Like Receptor 9 Drives Th1 Autoimmunity in Murine Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* (2011) 63(4):1124–35. <https://doi.org/10.1002/art.30208>.
12. Kumar N, Admane N, Kumari A, Sood D, Grover S, Prajapati VK, et al. Cytotoxic T-Lymphocyte Elicited Vaccine Against SARS-CoV-2 Employing Immunoinformatics Framework. *Sci Rep* (2021) 11(1):7653. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86986-6>.
13. Toor, S.M.; Saleh, R.; Sasidharan Nair, V.; Taha, R.Z.; Elkord, E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology* 2021, 162, 30–43. <https://doi.org/10.1111/imm.13262>.
14. Shimagami, H.; Yamaguchi, Y.; Kato, Y.; Kumanogoh, A. Marked increase of interferon-beta after BNT162b2 mRNA vaccination: A case of polyarthritis with pleurisy. *BMJ Case Rep.* 2022, 15, e246533. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246533>.
15. Chen, Y.; Xu, Z.; Wang, P.; Li, X.M.; Shuai, Z.W.; Ye, D.Q.; Pan, H.F. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022, 165, 386–401. <https://doi.org/10.1111/imm.13443>.
16. Vojdani, A.; Kharrazian, D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin. Immun.* 2020, 217, 108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.
17. Kitching, A.R.; Anders, H.J.; Basu, N.; Brouwer, E.; Gordon, J.; Jayne, D.R.; Kullman, J.; Lyons, P.A.; Merkel, P.A.; Savage, C.O.S.; et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat. Rev. Dis. Primers* Nat. Res. 2020, 6, 71. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>.
18. Stangou, M.; Papagianni, A.; Bantis, C. et al. Detection of multiple cytokines in the urine of patients with focal necrotising glomerulonephritis may predict short and long term outcome of renal function. *Cytokine* 2012, 57, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.10.003>.
19. Bantis, K.; Stangou, M.; Kalpakidis, S.; Hatziadamou, M.; et al. Systemic complement activation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and necrotizing glomerulonephritis. *Nephrology* 2021, 26, 30–37. <https://doi.org/10.1111/nep.13747>.
20. V.Quagliarello; A. Bonelli, A.Caronna, MC. Lombardi, G.Conforti, Mlibutti, M.Berretta, G. Botti, N.Maurea. SARS-CoV2 infection: NLRP3 inflammasome as plausible target to prevent cardiopulmonary complications? *European Rev. for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020;24:9169-9171. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202009\\_22867](https://doi.org/10.26355/eurrev_202009_22867).
21. Mahroum, N.; Zoubi, M.; Lavine, N.; Ohayon, A.; Amital, H.; Shoenfeld, Y. The mosaic of autoimmunity—A taste for more. The 12th international congress of autoimmunity 2021 (AUTO12) virtual. *Autoimmun. Rev.* 2021, 20,

102945.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103039>.
22. Dube, G.K.; Benvenuto, L.J.; Batal, I. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Kidney Int. Rep.* 2021, 6, 3087–3089.  
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.08.012>.
23. Chen, C.-C.; Chen, H.-Y.; Lu, C.-C.; Lin, S.-H. Case Report: Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Acute Renal Failure and Pulmonary Hemorrhage May Occur After COVID-19 Vaccination. *Front. Med.* 2021, 8, 765447.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765447>.
24. Villa, M.; Díaz-Crespo, F.; de José, A.P.; Verdalles, Ú.; Verde, E.; Ruiz, F.A.; Acosta, A.; Mijaylova, A.; Goicoechea, M. A case of ANCA-associated vasculitis after AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) SARS-CoV-2 vaccination: Casualty or causality? *Kidney Int.* 2021, 100, 937–938.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.026>.
25. Davidovic, T.; Schimpf, J. De Novo and Relapsing Glomerulonephritis following SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Microscopic Polyangiitis. *Case Rep. Nephrol.* 2021, 2021, 8400842. <https://doi.org/10.1155/2021/8400842>.
26. Obata, S.; Hidaka, S.; Yamano, M.; Yanai, M.; Ishioka, K.; Kobayashi, S. MPO-ANCA-associated vasculitis after the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Kidney J.* 2021, 15, 357–359.  
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfab181>.
27. Beop CK, Han K, K HH, Sang YH, and Hyung AJ. A Case Report of MPO-ANCA Associated Vasculitis Following Heterologous mRNA1273 COVID-19 Booster Vaccination. *J Korean Med Sci.* 2022 Jul 4;37(26):e204.  
<https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e204>.
28. Jeffs LS, Nitschke J, Tervaert JW, Peh CA, Hurtado PR. Viral RNA in the Influenza Vaccine may Have Contributed to the Development of ANCA Associated Vasculitis in a Patient Following Immunisation. *Clin Rheumatol* (2016) 35(4):943–51. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3073-0>.
29. Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA Glomerulonephritis After the Moderna COVID-19 Vaccination. *Kidney Int* (2021) 100(2):473–4.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.017>.
30. Shakoor MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-Associated Vasculitis Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* (2021) 78(4):611–3.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.016>.

## Treatment of a Severe Form of Euglycemic Ketoacidosis in a Patient Treated with SGLT-2 Inhibitors with the Aid of Somatostatin

Nefrologo in corsia

**Aristide Torre<sup>1</sup>, Nicola Bisogno<sup>1</sup>, Carmine Botta<sup>1</sup>, Antonella Caiazza<sup>1</sup>, Francesca D'Angelo<sup>1</sup>, Luigi Del Giudice<sup>1</sup>, Pio Fiorentini<sup>1</sup>, Luigi Marzano<sup>1</sup>, Rita Nigro<sup>1</sup>, Dario Sassone<sup>1</sup>, Paola Torre<sup>1</sup>, Daniela Vicedomini<sup>1</sup>**

1 U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Umberto I°, Nocera Inferiore (SA)



Aristide Torre

**Corresponding author:**

Aristide Torre  
U.O.C. of Nephrology and Dialysis  
Hospital Umberto I° of Nocera Inferiore  
Via Alfonso De Nicola 1 84014 Nocera Inferiore (SA), Italia  
Tel/Fax 06.3382973073  
E-mail: aristidetorre@gmail.com

**ABSTRACT**

Currently, the use of SGLT2 inhibitors is becoming more widespread, both for their role in controlling diabetes, and for their pleiotropic effects on glomerular hyperfiltration and heart failure. Along with their positive effects, these drugs can lead to various complications, the most severe being euglycemic ketoacidosis. The clinical case we have reported precisely describes this potentially serious complication which occurred in a 47-year-old patient who had been on SGLT2 inhibitor therapy for 5 years. In the resolution of this case we used, in addition to standard therapy, the continuous infusion of somatostatin, resulting in a rapid resolution of ketoacidosis and an improvement in the clinical condition.

**KEYWORDS:** SGLT-2, somatostatin, euglycemic ketoacidosis



## Introduction

Euglycemic ketoacidosis was first described by Munro in 1973 [1]. It differs from classical DKA due to glycaemic levels below 200 mg/dl [2].

In their genesis, these forms may present an exogenous and/or endogenous insulin deficiency, associated with a reduction in caloric intake and fluids, inducing the increase of insulin counter-regulatory hormones (cortisol, glucagon, catecholamines, etc.). Glucagon promotes glycogenolysis but in the absence of glycogen deposits, it stimulates adipocytes to lipolysis, achieving an increase in free fatty acids that promote ketogenesis in the liver. SGLT2 inhibitors (SGLT2i) are also able to stimulate, in addition to the release of glucagon, the resorption of ketones in the renal tubules to further increase the concentration of ketone bodies [3]. For this reason, even in the presence of normoglycemia in subjects who use these drugs and who have symptoms compatible with a state of acidosis (lack of appetite, nausea, vomiting, tachypnoea, and mental confusion), it seems appropriate to look for the presence of ketones in the urine. In the 1980s, to counteract this effect, a therapy aimed at reducing hyperglycaemic levels through the administration of somatostatin [4] was hypothesized. In fact, the drug was indicated as an adjuvant to the treatment of diabetic ketoacidosis. The most marked benefits seemed to be realized in those forms of DKA where a kind of vicious circle amplified the effects of the glucagon [5]. Over the years, its use became less frequent, both for the improvement of insulin therapies and for the early diagnosis of diabetic disease.

## Mechanism of euglycemic ketoacidosis with SGLT2i and Somatostatin action

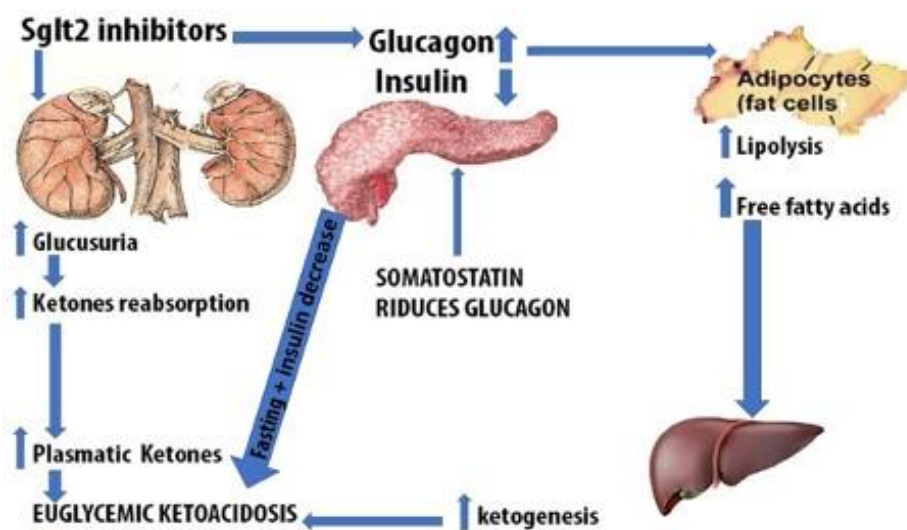


Figure 1. Organs and pathological mechanisms involved in euglycemic ketoacidosis.

SGLT2 inhibitors reduce blood sugar levels by increasing urinary glucose excretion, which in turn reduces insulin secretion from pancreatic beta cells. The decline of the circulating insulin levels results in a diminution of the anti-lipolytic activity of insulin and the consequent stimulation of the production of free fatty acids, which are converted into ketone bodies by  $\beta$ -oxidation in the liver (Figure 1) [3]. The decline of the circulating level of insulin promotes the production of ketone bodies. SGLT2 increase glucagon levels. It is unclear whether SGLT2 directly [6] affects glucagon secretion; the increase of glucagon is probably indirect, and it is mediated by the reduction of the secreted insulin while a direct stimulus on the alpha pancreatic cells has never been demonstrated [7].

## Clinical Case

A 47-year-old woman arrived in the emergency room with strong back pain and polypnea and said she already had it for two weeks with blood pressure of 125/70 mmHg and H.R. 96 b/min. The patient informed that she suffers from type 2 diabetes mellitus since the age of 30. During the anamnesis, she reports to be on treatment with Metformin 1000 mg x 2 and 7 U.I. of Insulin Deglutec to which, in the last 5 years, had been added dapagliflozin 10 mg. A few days before, she did blood chemistry tests, which revealed a 9% glycated haemoglobin. This value led the patient to reduce the caloric intake and dosage of Deglutec insulin from 7 to 3 units. The patient had not had fever, vomiting or diarrhea in the previous days. The tests carried out in the emergency room showed a blood sugar of 150 mg/dl and a normal renal function (Table 3 – exams at time T0), but performing an ABGA, it was found pH 6.9, HCO<sub>3</sub> 1 mmol/l, K<sup>+</sup> 3.4 mmol/l, and lactates 1 mmol/L so that 15 ampoules of 10 meq/10 ml bicarbonate were administered. Presuming it was caused by metformin toxicity, the case was brought to the notice of the nephrology department which, comparing the pharmacological history to the normality level of lactates, quickly made the diagnosis of euglycemic DKA, with high Anion Gap (33.5), secondary to therapy with SGLT2i. An immediate urine test was carried out showing an off-scale glycosuria much higher than 2000 mg/dl, with ketonuria higher than 80 mg/dl. The nephrologist, after the suspension of dapagliflozin, added moisturizing therapy with physiological in glucose 10% and insulin in continuous infusion [8]. After about 10 hours in Emergency with a total infusion of about 2.5 l of liquids, the ABG showed a slight increase in serum bicarbonates, pH slightly above 7, and K<sup>+</sup> of 2.9 mmol/l with an extension of QT. Two ampuls of KCL and one of magnesium sulfate were added. Numerous ABGs were repeated, showing a situation that could be superimposed on the previous one, with the continuation of a situation of severe polypnea and back pain.

pH	HCO <sub>3</sub> mmol/l	Lactate mmol/l	Na mmol/l	K mmol/l	CL mmol/l	Glycemia mg/dl
6.9	1	1	141	4.3	111	177
7.1	2.8	3.3	144	4.2	111	166
7.009	1.8	2.0	144	3.6	112	160
7.039	1.9	1.9	144	3.5	113	143
7.04	2	1	134	2.9	113	86
7.08	1.4	1	139	3.5	113	104
7.09	4.6	1	135	3.2	113	101
7.08	3.7	1	135	2.9	112	99
7.05	2.5	1	138	3.0	109	170

**Table 1. Serial EAB performed during hospitalization in the Emergency Department.**

After the administration of 40 ampoules of sodium bicarbonate and with abundant hydrating therapy, the hemodilution had reduced the urate to 2.1, the creatininemia to 0.47 and the Urea to 23 mg/dl (Table 3. Exams at time T1), but the pH (7.05) was still altered so that hydration alone seemed insufficient to resolve the complication. It was decided therefore to transfer the patient to the department of nephrology where the administration of Somatostatin with a dose of 500 mcg/h [9] was started. After starting the administration of Somatostatin, we find the following values in the EAB: While suspending the infusion of bicarbonates due to the presence of hypokalaemia, after about 12 hours from the beginning of the administration of somatostatin, a pH of 7.24 and bicarbonate of 13.4 mmol/l with the disappearance of back pain and polypnea was observed. Continuing somatostatin for the other 24 hours, the pH was 7.32 and HCO<sub>3</sub> 18.1 mmol/l. In all nine days of hospitalization, the patient continued to have glycosuria higher than 2000 mg/dl and ketonuria higher than 80 mg/dl [10] and reported on the third day the biochemical values highlighted in Table 3 at time T2. The patient was discharged with a pH of 7.34 and HCO<sub>3</sub> of 24 mmol/l.

pH	HCO <sub>3</sub> mmol/l	Lactate mmol/l	Na mmol/l	K mmol/l	CL mmol/l	Glycemia mg/dl
7.17	4.7	0.5	133	3	110	139
7.18	8.2	0.5	135	3.2	111	166
7.21	7.7	0.5	135	3	112	170
7.24	13.4	0.5	135	2.8	112	173
7.32	18.1	0.5	134	3.3	110	201
7.34	24.1	0.5	138	3.6	110	162

Table 2. Serial EAB performed during hospitalization in Nephrology.

On discharge he had the biochemical values shown in Table 3 at time T3.

Timing	Creatinine 0.7 – 1.2	Azotemia v.n. 10 – 50	Hemoglobin 13 – 17	Ac. Uric v.n. 3.4 – 7
T0	0.74 mg/dl	23 mg/dl	14 g/dl	4 mg/dl
T1	0.59 mg/dl	18 mg/dl	11.4 g/dl	3.6 mg/dl
T2	0.47 mg/dl	16 mg/dl	11.1 g/dl	2.4 mg/dl
T3	0.33 mg/dl	24 mg/dl	11.1g/dl	1.8 mg/dl

Table 3. Biochemical values recorded in hospitalization timings.

## Discussion

The euglycemic ketoacidosis achieved in this case report requires significant consideration, both regarding the selection of patients for whom SGLT2i treatment is appropriate, and the need to implement a therapeutic protocol for this complication that, in rare cases, can be fatal. The administration of Somatostatin with a dose of at least 500 mcg/h [9] in combination with the use of glucose, insulin, hydration, and KCL seems to be an excellent cure for treating this complication [3]. The use of bicarbonates, however, does not improve the clinical picture but promotes the appearance of hypokalaemia; therefore, it is recommended only in cases of pH lower than 7. The prolonged presence of ketonuria higher than 80 mg/dl highlights a prolonged effect of glucagon with the consequential advantage of the use of somatostatin in these forms of euglycemic DKA. The use of this drug has speeded up, in the reported case, the healing timing [11], reducing the ketogenic effects.

A temporary increase in AST/ALT from 24/27 to a maximum of 102/53 was observed during the hospitalization and it could be linked to the hepatic uptake of fatty acids produced by lipolysis. Moreover, anti-Gad antibody dosage and Peptide C with positive C-peptide of 0.02 have been practiced, and this supports the diagnosis of LADA type diabetes (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). When prescribing SGLT2i, if there is a doubt between type 1 or type 2 diabetes, a screening with Peptide C should be carried out, combining the dosage of autoantibodies to rule out type 1 diabetes. The anamnesis of the contributory causes also shows how in this type of patient the excessive reduction of carbohydrates and insulin therapy [1] is one of the triggers of this complication even after years from the start of drug administration [12]. All patients with type 2 DM should be educated regarding sufficient hydration and adequate carbohydrate intake while using SGLT2i [3]. Clinicians should avoid using SGLT2i in patients who are unable to tolerate oral food intake or in those who have an excessive drop in body weight or follow a very low carbohydrate diet.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thawabi, Mohammad, e Sarah Studyvin. «Euglycemic Diabetic Ketoacidosis, a Misleading Presentation of Diabetic Ketoacidosis». *North American Journal of Medical Sciences* 7, fasc. 6 (giugno 2015): 291–94. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.157490>.
2. Ogawa, Wataru, e Kazuhiko Sakaguchi. «Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Induced by SGLT2 Inhibitors: Possible Mechanism and Contributing Factors». *Journal of Diabetes Investigation* 7, fasc. 2 (marzo 2016): 135–38. <https://doi.org/10.1111/jdi.12401>.
3. Barski, Leonid, Tamar Eshkoli, Evgenia Brandstaetter, e Alan Jotkowitz. «Euglycemic Diabetic Ketoacidosis». *European Journal of Internal Medicine* 63 (maggio 2019): 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.03.014>.
4. Harano, Y., S. Ohgaku, H. Hidaka, K. Takatsuki, e Y. Shigeta. «Efficacy of Combined Insulin and Somatostatin Infusion for the Treatment of Experimental Diabetic Ketoacidosis». *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 11, fasc. 5 (maggio 1979): 338–42. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1092734>.
5. Fallucca, F., F. Barbetti, A. Maldonato, V. Spallone, L. Giangrande, e S. Gambardella. «Effects of Somatostatin on Established Induced Ketosis». *Hormone and Metabolic Research* 14, fasc. 10 (ottobre 1982): 512–15. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1019064>.
6. Saponaro, C., F. Pattou, e C. Bonner. «SGLT2 Inhibition and Glucagon Secretion in Humans». *Diabetes & Metabolism* 44, fasc. 5 (novembre 2018): 383–85. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.06.005>.
7. Chae, Heeyoung, Robert Augustin, Eva Gatineau, Eric Mayoux, Mohammed Bensellam, Nancy Antoine, Firas Khattab, et al. «SGLT2 Is Not Expressed in Pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -Cells, and Its Inhibition Does Not Directly Affect Glucagon and Insulin Secretion in Rodents and Humans». *Molecular Metabolism* 42 (dicembre 2020): 101071. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101071>.
8. Gosmanov, Aidar R., Elvira O. Gosmanova, e Erika Dillard-Cannon. «Management of Adult Diabetic Ketoacidosis». *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 7 (2014): 255–64. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50516>.
9. Greco, A. V., G. Ghirlanda, L. Altomonte, R. Manna, A. G. Rebuzzi, e A. Bertoli. «Somatostatin and Insulin Infusion in the Management of Diabetic Ketoacidosis». *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 13, fasc. 6 (giugno 1981): 310–14. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1019254>.
10. Kelmenson, Daniel A., Kelsey Burr, Yusra Azhar, Paul Reynolds, Chelsea A. Baker, e Neda Rasouli. «Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With Prolonged Glucosuria Associated With the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Canagliflozin». *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* 5, fasc. 2 (2017): 2324709617712736. <https://doi.org/10.1177/2324709617712736>.
11. Yun, Y. S., H. C. Lee, C. S. Park, K. H. Chang, C. H. Cho, Y. D. Song, S. K. Lim, K. R. Kim, e K. B. Huh. «Effects of Long-Acting Somatostatin Analogue (Sandostatin) on Manifest Diabetic Ketoacidosis». *Journal of Diabetes and Its Complications* 13, fasc. 5–6 (1999): 288–92. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(99\)00059-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(99)00059-8).
12. Fadini, Gian Paolo, Benedetta Maria Bonora, e Angelo Avogaro. «SGLT2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis: Data from the FDA Adverse Event Reporting System». *Diabetologia* 60, fasc. 8 (agosto 2017): 1385–89. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4301-8>.

## Qualità del sonno dei pazienti in End Stage Renal Disease prima e dopo l'avvio al trattamento emodialitico cronico: uno studio longitudinale

### Articoli originali

**Giulia Belluardo<sup>1</sup>, Letizia Frasca<sup>2</sup>, Concetto Sessa<sup>1</sup>, Dario Galeano<sup>1</sup>, Luca Zanoli<sup>3</sup>, Walter Morale<sup>1</sup>**

1 U.O.C Nefrologia e Dialisi, P.O. "Maggiore" di Modica. Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa, Italia  
2 Servizio di Psicologia, Modica, Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa, (RG) Italia  
3 Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia



Giulia Belluardo

#### Corrispondenza a:

Giulia Belluardo  
U.O.C di Nefrologia, Ospedale "Maggiore"  
Via Aldo Moro, 1, 97015 Modica, Italia  
Tel: 3315855939  
E-mail: belluardogiulia12@gmail.com

#### ABSTRACT

**Introduzione:** I disturbi del sonno sono molto frequenti nei pazienti con malattia renale cronica e la prevalenza di una scarsa qualità del sonno all'interno della popolazione nefropatica si aggira intorno al 40%.

**Obiettivi:** Lo scopo dello studio è quello di confrontare la qualità del sonno dei pazienti in ESRD prima dell'emodialisi (Pre-HD), tre mesi (Post-HD 1) e sei mesi dopo l'inizio del trattamento (Post-HD 2) tramite l'uso del Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

**Metodi:** Sono stati reclutati pazienti in ESRD presso l'U.O.C. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Maggiore di Modica e raccolti dati anagrafici e anamnestici. Si è proceduto con la somministrazione del PSQI in presenza nella fase Pre-HD e tramite re-test telefonico al follow-up di tre e sei mesi.

**Risultati:** Sono stati inclusi in totale 71 pazienti (maschi=62%, età  $68 \pm 16$  anni). Alla valutazione Pre-HD il 93% ha riportato una scarsa qualità del sonno, la percentuale è salita al 98% durante la fase Post-HD 1 ed è parzialmente migliorata durante il Post-HD 2 con una prevalenza del 95%. L'analisi della varianza per misure ripetute ha mostrato una significativa differenza tra i tre tempi.

**Conclusioni:** La qualità del sonno va incontro a importanti cambiamenti durante la transizione da paziente in terapia conservativa a emodializzato, evidenziando un periodo critico relativo ai primi tre mesi di trattamento. Una maggiore attenzione a questa fase può migliorare la qualità di vita del paziente e ridurre il rischio di mortalità ad essa associato.

**PAROLE CHIAVE:** sonno, qualità, emodialisi, vita, dialisi

## Introduzione

Il sonno è un processo fisiologico universale e complesso, essenziale per uno stato di salute soddisfacente ed una buona qualità di vita [1]. Tuttavia, la riduzione delle ore di sonno e di conseguenza una scarsa qualità del sonno stanno diventando sempre più comuni nella popolazione generale [2]. I disturbi del sonno sono problemi frequenti tra i pazienti con malattia renale cronica (CKD) e sono associati al rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, diabete, disfunzioni cognitive, eventi ictali e disturbi neuropsichiatrici oltre ad un più alto rischio di mortalità [2–7].

I pazienti in insufficienza renale cronica in fase uremica (ESRD) soffrono di varie tipologie di disturbi del sonno, come l'apnea ostruttiva del sonno (OSA), l'insonnia, la sindrome delle gambe senza riposo, l'ipersonnia, i disturbi del ritmo sonno-veglia e le parasonnie [8]. Questi disturbi intaccano negativamente la qualità di vita (QoL) del paziente con CKD e in ESRD e hanno il potenziale di influenzare il decorso della patologia renale [9]. Rispettivamente la prevalenza di questi disturbi si assesta nei pazienti in ESRD al 38% per le apnee notturne, al 33% per l'insonnia, al 22% per l'ipersonnia, e al 10% per la sindrome delle gambe senza riposo [10–12]. La prevalenza di tali disturbi aumenta nei pazienti in trattamento emodialitico cronico (HD) e trova una parziale normalizzazione in seguito al trapianto renale [10, 11, 13]. In generale una scarsa qualità del sonno nei pazienti in ESRD ha una prevalenza del 43% [14, 15]. Tali evidenze dimostrano che i disturbi del sonno all'interno della popolazione nefropatica costituiscono un problema di salute pubblico da prendere urgentemente in considerazione e su cui svolgere indagini volte alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti al fine di trovare trattamenti mirati utili al miglioramento della QoL del paziente nefropatico. A tale scopo la presente ricerca si pone l'obiettivo di determinare la qualità del sonno dei pazienti in ESRD prima dell'avvio al trattamento emodialitico cronico e durante i sei mesi successivi l'immissione in dialisi.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

È stato svolto uno studio longitudinale osservazionale. I pazienti sono stati reclutati presso l'U.O.C. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Maggiore Nino Baglieri di Modica in regime di ricovero. Lo studio è stato svolto in un arco temporale che va da maggio 2021 a settembre 2022. Previa lettura della scheda informativa e acquisizione del consenso informato che segue le linee guida proposte dalla Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, sono stati arruolati pazienti adulti, di età superiore ai 18 anni, di entrambi i sessi, con diagnosi di ESRD ed in prossimità dell'avvio al trattamento emodialitico cronico (HD). Sono stati esclusi dallo studio pazienti che successivamente all'avvio del trattamento emodialitico avevano recuperato parte della funzionalità renale tornando in terapia conservativa e pazienti che presentavano decadimento cognitivo grave, tale da impedire la somministrazione del questionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Non sono stati inseriti limiti relativi all'età, alla tipologia di trattamento emodialitico (HD, B-HD, HFD Online), alla durata o alla frequenza settimanale. Tutti i pazienti prima di essere sottoposti alle fasi di ricerca sono stati resi edotti sulle metodiche utilizzate dagli sperimentatori. Dopo la fase di reclutamento sono state raccolte le seguenti variabili dalle cartelle cliniche dei pazienti:

- Dati demografici (età, sesso, istruzione, status sociale, status occupazionale)
- Comorbidità (diabete, cardiopatie, fibrillazione, ipertensione, anemia, broncopneumopatia cronica ostruttiva BPCO)
- Dati dialitici (ore di dialisi, turno di dialisi)

Si è proceduto dunque alla somministrazione del questionario Pittsburghs Sleep Quality Index (PSQI) prima dell'avvio al trattamento emodialitico cronico (pre-HD) in presenza, successivamente dopo tre mesi dall'avvio al trattamento (Post-HD 1) e sei mesi dopo (Post-HD 2) tutti i pazienti sono stati ricontattati e si è proceduto tramite retest telefonico.

### Questionario Pittsburgh Sleep Quality Index

Il questionario PSQI adottato per la valutazione della qualità del sonno è stato messo a punto da Buysse et al. (1989) ed è uno strumento ampiamente convalidato in letteratura. Il PSQI è composto da 19 item che raggruppati vanno a formare 7 componenti: qualità soggettiva del sonno, latenza del sonno, durata del sonno, efficienza abituale del sonno, fattori di disturbo, farmaci ad azione ipnotica e disfunzionalità diurna. Gli item sono stati ricavati dall'esperienza di tipo clinico di pazienti che presentavano disturbi del sonno: dall'1 al 4 si richiedono precise informazioni (a che ora si va a letto, tempo trascorso prima di addormentarsi, a che ora ci si alza, ore di sonno effettivo) fornite tramite risposta aperta, gli item dal 5 al 9 (relativi alla difficoltà ad addormentarsi, ai risvegli notturni, alla necessità di andare in bagno, respirazione non soddisfacente, percezione di troppo freddo e/o caldo, incubi, dolori notturni, qualità soggettiva del sonno, assunzione di farmaci ipnotici, difficoltà a rimanere svegli durante il giorno, entusiasmo) richiedono risposte su una scala da 0 a 3, dove 0 è assenza di sintomi e 3 è invece indice di presenza dei sintomi 3 o più volte a settimana nell'arco dell'ultimo mese. In particolare, l'item 5j presenta uno spazio per la descrizione di altri eventuali sintomi non inclusi nel questionario e che il soggetto può esperire durante la notte. L'item 10, a carattere facoltativo, rileva la presenza o meno di un partner o un compagno di stanza durante le ore notturne, ma non ha alcun peso nella determinazione del punteggio globale finale. Il punteggio globale ottenibile varia da 0 a 21; quando si ottengono punteggi  $\leq 5$  si rileva una buona qualità del sonno, quando si ottengono punteggi  $> 5$  si è invece in presenza di una scarsa qualità del sonno.

### Analisi Statistica

Tutti i dati sono stati raccolti all'interno di un database Microsoft Excel e successivamente elaborati per ottenere una statistica di tipo descrittivo (punteggi medi, deviazione standard, percentuali) dei dati relativi a caratteristiche mediche, socio-anagrafiche e del questionario PSQI. L'analisi inferenziale volta a valutare differenze della qualità del sonno nei tre tempi è stata condotta tramite SPSS ed è stata impiegata l'analisi della varianza per misure ripetute (ANOVA).

## **Risultati**

Il campione è composto da un totale di 71 pazienti in ESRD che rispettano i criteri di inclusione ed esclusione prestabiliti, con un'età media di  $68 \pm 16$  anni, di cui il 61,97% di sesso maschile ( $n=44$ ) tutti afferenti presso l'U.O.C di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Maggiore Nino Baglieri di Modica (ASP 7 Ragusa). L'86% del campione ( $n=61$ ) ha completato le tre valutazioni (T0, T1, T2), il 14% ( $n=10$ ) ha effettuato solo la prima valutazione (T0), l'8% a causa di decesso e il 6% per mancata rintracciabilità telefonica. Non sono stati raccolti dati relativi all'item 10 del PSQI per via della mancata rintracciabilità dell'eventuale partner/compagno di stanza o per mancata risposta da parte dei pazienti dovuta alla natura facoltativa dell'item. Nella Tabella 1 sono riportati tutti i dati demografici del campione. La maggior parte dei pazienti è coniugato (68%), ha un'istruzione primaria (45%) ed è pensionato (64%).

Sono stati raccolti dati sulle comorbidità dei partecipanti, di seguito riportate nella Tabella 2. Più della metà del campione presenta cardiopatie, anche l'ipertensione arteriosa è molto rappresentata insieme al diabete e all'anemia secondaria. Il 10% è affetto da fibrillazione atriale e l'8% da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

DATI DESCRITTIVI DEL CAMPIONE	
TOTALE PAZIENTI	71
ETÀ MEDIA	68±16
MASCHI	44 (61%)
PAZIENTI DECEDUTI	6 (8%)
MANCATA RINTRACCIABILITÀ	4 (6%)
STATUS SOCIALE	
CONIUGATO	48(68%)
VEDOVO	13 (18%)
CELIBE	5 (7%)
NUBILE	3 (4%)
SEPARATO	2 (3%)
ISTRUZIONE	
PRIMARIA	32 (45%)
SECONDARIA	23 (32%)
SUPERIORE	13 (18%)
UNIVERSITARIA	3 (15%)
STATUS OCCUPAZIONALE	
LAVORATORE	15 (21%)
DISOCCUPATO	7 (10%)
PENSIONATO	45 (64%)
CASALINGA	4 (6%)
PREVALENZA DISTURBI DEL SONNO RILEVATI TRAMITE PSQI	
PRE-HD	93%
POST-HD	98%
POST-HD 2	95%

Tabella 1: Dati descrittivi del campione.

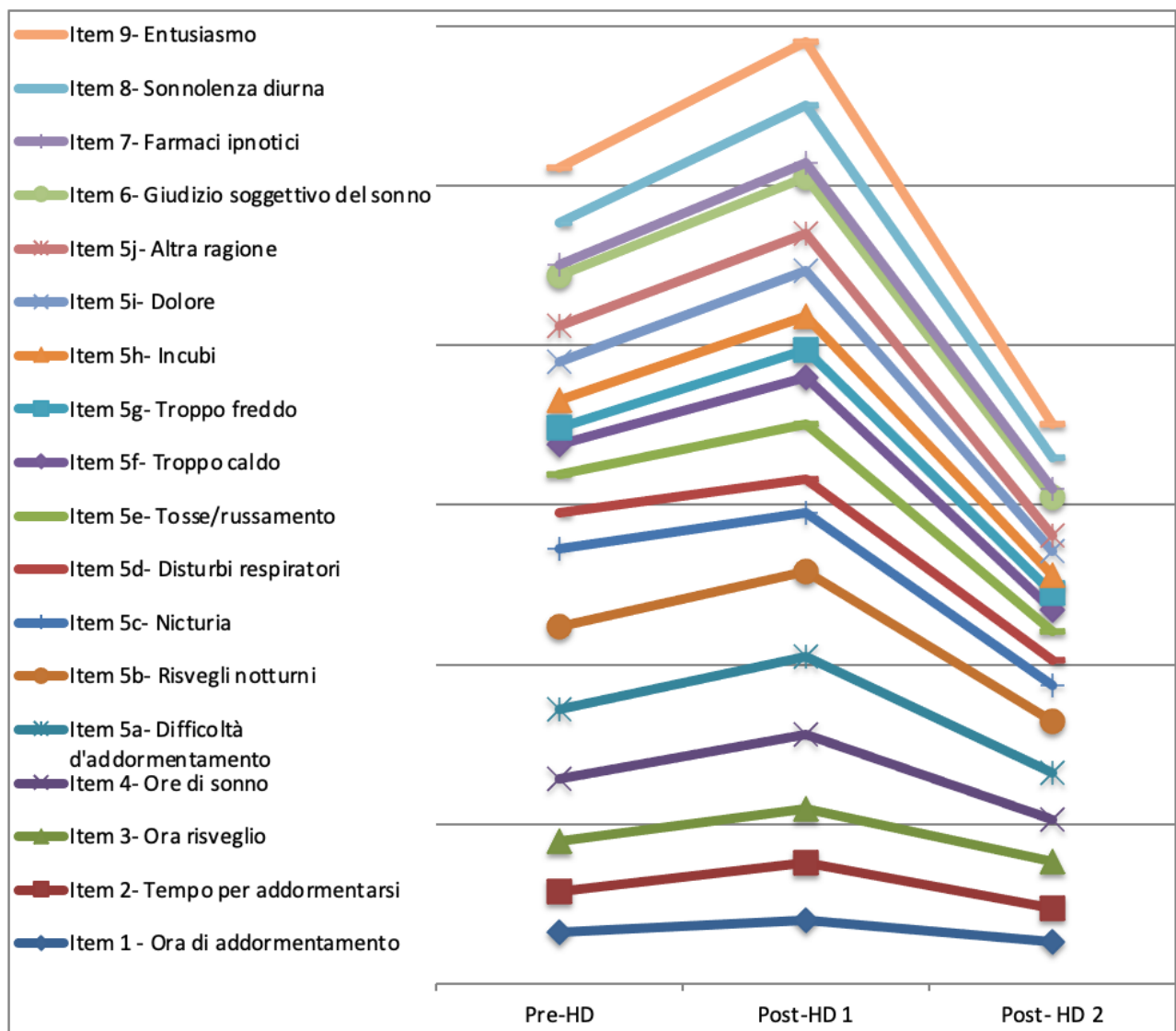
I dati scaturiti dalla somministrazione del PSQI restituiscono un andamento della qualità del sonno fluttuante durante i tre tempi presi in considerazione. Punteggi PSQI superiori alla norma (>5) nella fase Pre-HD indicano una prevalenza di disturbi del sonno all'interno del campione pari al 93%, nella fase Post-HD 1 la percentuale sale al 98% e scende parzialmente dopo sei mesi di trattamento emodialitico con una prevalenza del 95% nella fase Post-HD 2.

COMORBIDITÀ	
CARDIOPATIA	45 (63%)
FIBRILLAZIONE	10 (14%)
IPERTENSIONE	32 (45%)
DIABETE	26 (37%)
ANEMIA SECONDARIA	25 (35%)
BPCO	8 (11%)

Tabella 2: Comorbidity rilevanti per la qualità del sonno.

Nel Grafico 1 è possibile osservare la distribuzione dei punteggi medi di tutti gli item del questionario prima dell'immissione in dialisi (Pre-HD), tre mesi dopo l'immissione (Post-HD 1) e sei mesi dopo l'immissione (Post-HD 2). I punteggi medi di tutti gli item sono elevati nel Pre-HD e trovano un peggioramento nel Post-HD 1 (tre mesi), si assiste successivamente ad un notevole abbassamento e dunque miglioramento dei punteggi nel Post-HD 2 (sei mesi). In particolare, gli item oggetto di evidente miglioramento dopo sei mesi di emodialisi sono il 4, 5a, 5b, 5c, 5i, 5j, 6, 8, 9, rispettivamente relativi alle ore di sonno effettivo, difficoltà di addormentamento, risvegli notturni, necessità di andare in bagno, dolori notturni, fattori di disturbo di altra natura, giudizio globale soggettivo, difficoltà a restare svegli durante il giorno, calo dell'entusiasmo.





**Grafico 1:** Andamento dei punteggi medi di tutti gli item del questionario PSQI, eccetto dell'item facoltativo 10 rivolto ad un eventuale partner in stanza, prima dell'immissione in dialisi (Pre-HD), tre mesi dopo l'immissione (Post-HD 1) e sei mesi dopo l'immissione (Post-HD 2).

Nel Grafico 2 è riportato l'andamento dei punteggi medi delle sette componenti del sonno rilevate tramite PSQI nei tre tempi oggetto dello studio. Le componenti sono: qualità soggettiva del sonno, latenza del sonno, durata del sonno, efficienza del sonno, fattori di disturbo, farmaci ipnotici e disfunzione giornaliera. In tutte le componenti elencate si assiste ad un innalzamento dei punteggi nella condizione Pre-HD; nella condizione Post-HD 1 tutti i punteggi subiscono un'ulteriore innalzamento corrispondente ad una peggiore qualità del sonno ad eccezione per la componente relativa ai farmaci ipnotici, il cui uso diminuisce; nella condizione Post-HD 2 tutte le componenti migliorano, tra questi la qualità soggettiva, la latenza, la durata e la disfunzione giornaliera scendono al di sotto del livello medio di difficoltà.

Nel Grafico 3 sono riportati i punteggi medi globali del PSQI, che mostrano in accordo con gli item e le componenti una scarsa qualità del sonno prima dell'immissione in dialisi con un punteggio medio pari 11,3 ( $\pm 3,8$ ), un ulteriore peggioramento della qualità del sonno dopo tre mesi dall'immissione in dialisi con un punteggio medio di 13,7 ( $\pm 2,9$ ) ed un decisivo miglioramento della qualità dopo sei mesi di trattamento con un punteggio medio pari a 8,6 ( $\pm 2,2$ ).

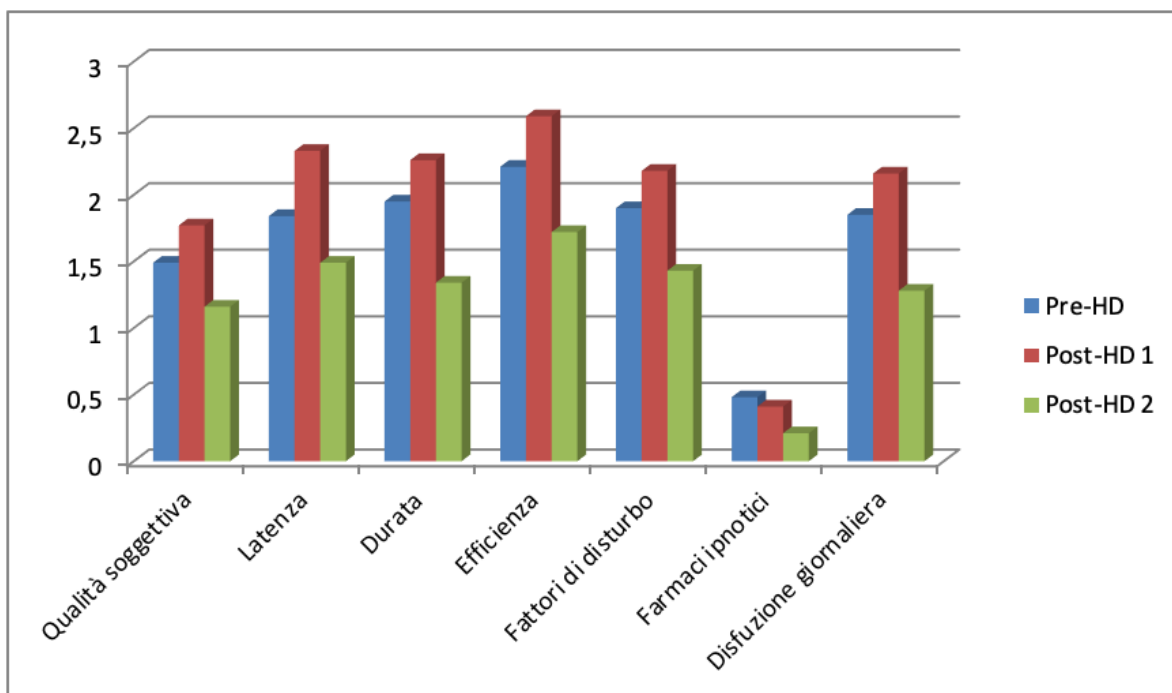


Grafico 2: Andamento dei punteggi medi delle 7 componenti del sonno rilevate tramite PSQI prima dell'immissione in dialisi (Pre-HD), tre mesi dopo l'immissione (Post-HD 1) e sei mesi dopo l'immissione (Post-HD 2).

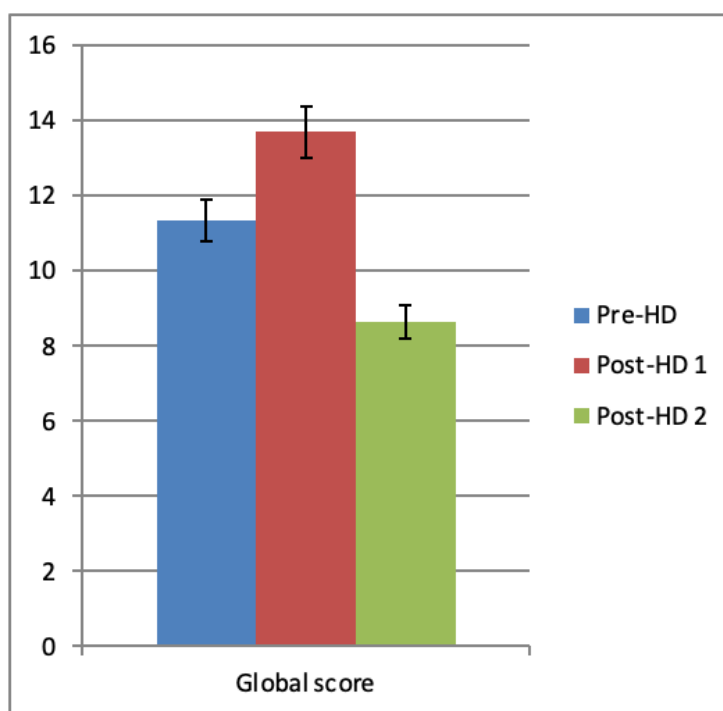


Grafico 3: Punteggio medio global score del PSQI con barre di errore (5%), prima dell'immissione in dialisi (Pre-HD), tre mesi dopo l'immissione (Post-HD 1) e sei mesi dopo l'immissione (Post-HD 2).

A livello inferenziale per constatare una significativa differenza tra i tre tempi in termini di valutazione della qualità del sonno è stata eseguita sui punteggi globali l'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute ( $p < 0,05$ ) che ha restituito un valore F-ratio di 100.1603, p-value  $< 0.0001$ , che dimostra la significativa differenza tra Pre-HD, Post-HD 1 e Post-HD 2.

I valori inferenziali ottenuti tramite l'applicazione dell'ANOVA per misure ripetute sono riportati nella Tabella 3.

ANOVA MISURE RIPETUTE	TRATTAMENTI			
	Pre-HD	Post-HD 1	Post-HD 2	TOTALE
NUMERO PAZIENTI	61	61	61	183
SOMMATORIA DI X ( $\sum X$ )	711	836	527	2074
MEDIA	11.6557	13.7049	8.6393	11.333
$\sum X^2$	9153	11972	4857	25982
DEVIAZIONE STANDARD	3.7986	2.9288	2.2512	3.6889
DETTAGLI RISULTATI				
FONTE DI VARIABILITÀ	SOMMA DEI QUADRATI	GRADI DI LIBERTÀ	MEDIA QUADRATICA	
TRA I TRATTAMENTI	792.1421	2	396.071	F=100.1603
ALL'INTERNO DEI TRATTAMENTI	1684.5246	180	9.3585	–
ERRORE	474.5246	120	3.9544	–

**Tabella 3: Risultati ottenuti dall'analisi della varianza per misure ripetute ( $p < 0,05$ ) applicata ai global score PSQI dei tre tempi Pre-HD, Post-HD 1, Post-HD 2. La differenza riscontrata tra i tre tempi risulta statisticamente significativa.**

## Discussione

La significativa prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione nefropatica ha attirato l'attenzione di molti ricercatori che si sono adoperati nella valutazione della qualità del sonno di questi pazienti. Molti studi si sono concentrati sulla qualità del sonno nella fase precedente all'immissione in dialisi, quando il paziente si trova in uno stato di malattia renale cronica in terapia conservativa. Pochi studi si sono invece concentrati sulla qualità del sonno del paziente che effettua il trattamento emodialitico cronico al fine di rilevare la prevalenza e soprattutto l'andamento in una fase critica e delicata quale l'avvio e il mantenimento di questa tipologia di terapia sostitutiva renale.

In questo quadro teorico il nostro studio si è posto l'obiettivo di far luce sulle oscillazioni che la qualità del sonno può subire nel passaggio da paziente in ESRD a paziente in HD. La prevalenza dei disturbi del sonno, già molto elevata nella fase precedente all'immissione in dialisi, subisce un ulteriore incremento relativo ai primi tre mesi di trattamento. In accordo con la letteratura, i disturbi del sonno sembrano avere un picco durante quest'arco di tempo, nel quale l'organismo del paziente si ritrova ad affrontare una fase critica di assestamento. In particolare, l'inizio dell'emodialisi sembra essere significativamente associato ad un aumentato rischio di ictus. A tal proposito un'analisi statunitense con un campione di pazienti emodializzati ha rilevato un aumento del tasso di eventi cerebrali ictali durante i primi tre mesi di dialisi con un picco massimo durante i primi trenta giorni [16]. Questo periodo considerabile ad alto rischio a causa dell'ingente stress vascolare e dei cambiamenti psicofisici a cui vanno incontro i pazienti in HD richiede una maggiore attenzione, la transizione alla dialisi è infatti associata ad un tasso di mortalità del 30% nei pazienti di età  $\geq 65$  anni, percentuale destinata a salire con l'aumentare dell'età [17, 18]. Inoltre, il sonno e gli eventi ictali sono strettamente intrecciati, i disturbi del sonno come le parasonnie, l'insonnia, l'ipersonnia, i disturbi respiratori del sonno e i disturbi del movimento legati al sonno si associano a condizioni cardiovascolari patologiche che aumentano il rischio di ictus [19–21]. Dopo questa fase critica il nostro studio ha rilevato una fase di miglioramento della maggior parte degli indici del sonno presi in considerazione tramite l'uso del Pittsburgh Sleep Quality Index. Pur mantenendosi in una condizione di scarsa qualità del sonno, dopo sei mesi di trattamento emodialitico sono migliorate diverse aree del sonno. Le ore di sonno effettivo sono aumentate ed è diminuita la difficoltà di

addormentamento, i risvegli notturni e la necessità di alzarsi per andare in bagno si sono ridotte insieme ai dolori notturni e a particolari fattori di disturbo. Il giudizio globale soggettivo che esprime il paziente emodializzato sulla qualità del proprio sonno è migliorato, la stanchezza percepita durante il giorno è diminuita e si è assistito ad un aumento dell'entusiasmo. L'uso di farmaci ipnotici, contrariamente all'andamento fluttuante della qualità globale del sonno, si è progressivamente ridotto durante le tre fasi esaminate. Sulla base di questi risultati si ritiene necessario l'avvio di ulteriori indagini scientifiche sulla popolazione emodializzata riguardo la qualità del sonno oltre all'implementazione di azioni terapeutiche volte a migliorare gli schemi sonno-veglia di questi pazienti al fine di ridurre lo stress psicofisico e migliorare la loro qualità di vita. A tal proposito potrebbe essere utile indagare nella popolazione emodializzata l'eventuale associazione tra qualità del sonno e pregresse evidenze cerebrovascolari, sul versante riabilitativo sarebbe opportuno inquadrare il tipo di disturbo del sonno presentato e proporre a livello personalizzato strumenti specifici di gestione del disturbo che possono contemplare l'uso di ventilatori meccanici, di farmaci o di terapia cognitivo-comportamentale.

## Conclusioni

In conclusione, nella fase precedente all'immissione in dialisi è stata riscontrata una scarsa qualità del sonno, questa dopo tre mesi di trattamento emodialitico è significativamente peggiorata. Dopo sei mesi di trattamento la qualità del sonno ha invece subito un notevole miglioramento, con punteggi migliori rispetto alla fase precedente all'immissione in dialisi. Il picco registrato durante i tre mesi di emodialisi trova corrispondenza nella letteratura, che identifica questo periodo come una fase ad alto rischio di mortalità e di eventi ictali. Una maggiore attenzione a questa fase, all'identificazione dei disturbi del sonno e all'implementazione di percorsi riabilitativi può aiutare il paziente a vivere in maniera migliore la transizione dalla terapia conservativa alla terapia sostitutiva renale, in questo caso all'emodialisi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pavlova MK, Latreille V. Sleep disorders. *Am J Med.* 2019; 132: 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.021>.
2. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:287-304. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.033>.
3. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF: Insomnia and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 21 : 57–64, 2014 <https://doi.org/10.1177/2047487312460020>.
4. Zhang J, Wang C, Gong W, Peng H, Tang Y, Li CC, Zhao W, Ye Z, Lou T. Association between sleep quality and cardiovascular damage in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-131>.
5. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, Rong Y, Jackson CL, Hu FB, Liu L. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):529-37. <https://doi.org/10.2337/dc14-2073>.
6. Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016 Jun;24(6):496-508. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.01.134>.
7. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, Surtees PG, Luben R, Brayne C, Khaw KT. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. *Neurology.* 2015 Mar 17;84(11):1072-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001371>.
8. Shen X, Wu Y, Zhang D. Nighttime sleep duration, 24-hour sleep duration and risk of all-cause mortality among adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2016 Feb 22;6:21480. <https://doi.org/10.1038/srep21480>.
9. Nigam G, Camacho M, Chang ET, Riaz M. Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. *Nat Sci Sleep.* 2018 Jan 31;10:35-43. <https://doi.org/10.2147/NSS.S125839>.
10. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, Sesso Rde C. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):991-5. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000600012>.
11. Lin Z, Zhao C, Luo Q, et al. Prevalence of restless legs syndrome in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2016; 38: 1335-1346. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1227564>
12. Tan LH, Chiang HY, Tsai CW, Kuo CC. Prevalence of insomnia and poor sleep in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: S117 <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.301>.
13. Huang Z, Tang X, Zhang T, et al. Prevalence of sleep apnoea in non-dialysis chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2019; 24: 1041-1049. <https://doi.org/10.1111/nep.13546>.
14. Parajuli S, Tiwari R, Clark DF, et al. Sleep disorders: serious threats among kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2019; 33: 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2018.09.002>.
15. Yazıcı R, Güney İ. Prevalence and related factors of poor sleep quality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Int J Artif Organs.* 2022 Nov;45(11):905-910. <https://doi.org/10.1177/03913988221118941>.
16. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K et al. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jun;24(7):1166-73. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080841>.
17. Wachterman MW, O'Hare AM, Rahman OK et al. One-Year Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1;179(7):987-990. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0125>.
18. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar;73(3 Suppl 1):A7-A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001>.
19. Hepburn M, Bollu PC, French B, Sahota P. Sleep Medicine: Stroke and Sleep. *Mo Med.* 2018 Nov-Dec;115(6):527-532.
20. Tsai HJ, Wong YS, Ong CT. Clinical course and risk factors for sleep disturbance in patients with ischemic stroke. *PLoS One.* 2022 Nov 8;17(11):e0277309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277309>.
21. Wang J, Ren X. Association Between Sleep Duration and Sleep Disorder Data from the National Health and Nutrition Examination Survey and Stroke Among Adults in the United States. *Med Sci Monit.* 2022 Jul 3;28:e936384. <https://doi.org/10.12659/MSM.936384>.

## Correlation of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging with Chronicity Markers in Native Renal Biopsy

### Articoli originali

Gerry George Mathew<sup>1</sup>, Krishna Chaitanya Gunda<sup>2</sup>, K.C. Prakash<sup>3</sup>, Sudhakar Kattoju<sup>4</sup>, K.S. Sunil Kumar<sup>5</sup>

1 Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital And Research Centre, Kattankulathur, Tamil Nadu, India-603203

2 Asian Institute of Nephrology and Urology, Nungambakkam, Chennai, Tamil Nadu, India-600034

3 Department of Nephrology, Apollo hospital Greams lane, 21, Greams road, Thousand lights, Chennai, Tamil Nadu, India-600006

4 Department of Radiology, Apollo hospital Greams lane, 21, Greams road, Thousand lights, Chennai, Tamil Nadu, India-600006

5 Department of Pathology, Apollo hospital Greams lane, 21, Greams road, Thousand lights, Chennai, Tamil Nadu, India-600006



Gerry George Mathew

#### Corresponding author:

Gerry George Mathew

Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, Kattankulathur, Tamil Nadu, India-603203

Mobile: +91-8291077361

Email: gerrygeorge007@gmail.com

#### ABSTRACT

**Introduction.** Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) is an ultrasound parameter which has shown promise in assessing liver stiffness, but there are limited data on the correlation of ARFI with chronicity markers in renal biopsies.

#### Objectives.

1. Determine ARFI values in ultrasound and correlate with chronicity markers in renal biopsy
2. Determine whether ARFI can be used as a non-invasive chronicity predictor compared to renal length, Resistive Index (RI), and cortical thickness.

**Patients and Methods.** Two hundred and fifty patients were enrolled in the study. The ultrasound variables ARFI, renal length, RI, and cortical thickness values were assessed by the radiologist prior to renal biopsy. The biopsy slides were graded as per the Mayo Clinic consensus report scoring system by an experienced pathologist.

**Results.** Among 250 study participants, 167 were males and 83 were females. IgA nephropathy was the most common pathology (n=47;19%), followed by diabetic nephropathy (n=42;17%), membranous nephropathy (n=35;14%), FSGS (n=27;11%), and MCD (n=19; 8%). The mean eGFR was  $55.9 \pm 42.12$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The average renal length was  $10.086 \pm 1.01$  cm. The average cortical thickness was  $0.707 \pm 0.134$  cm. Resistive index was  $0.68 \pm 0.09$ . Acoustic radiation force impulse had weak negative correlation ( $r=-0.286$ ;  $p=0.0001$ ) with total pathological score and weak positive correlation with eGFR ( $r=0.279$ ;  $p=0.0001$ ). RI was a better indicator for histologically evaluated chronicity with positive correlation coefficient ( $r=0.416$ ;  $p=0.0005$ ) compared to renal length, cortical thickness, and ARFI.

**Conclusion.** ARFI didn't correlate with the pathological score in renal biopsies. RI had better predictive value for chronicity in native renal biopsies.

**KEYWORDS:** ARFI, Resistive index, Cortical thickness, Renal length, Chronicity

## Introduction

Chronic Kidney Disease (CKD) is a vexing global health issue, with its reported prevalence in India ranging from 1% to 13% [1]. Renal biopsy is considered the gold standard to assess the extent of glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, tubular atrophy, and vascular sclerosis which influence the progression of CKD [1]. In low- to middle-income countries, biopsy assessment and the technical prowess for kidney biopsy are not easily accessible. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) is a unique ultrasound technique which superimposes data involving tissue elasticity onto ultrasound-produced greyscale images. It has been found to be highly useful in assessing liver, breast, prostate, and thyroid pathologies [2, 3]. ARFI uses short-duration, brief focused acoustic pulses along the main ultrasound beam to induce tissue shear stress, which is dependent on tissue attenuation, acoustic beam intensity, and acoustic frequency [2]. These shear stresses are converted into shear waves whose speed is directly proportional to the density and elasticity of the tissue [2]. ARFI has been used previously in chronicity evaluation in kidney biopsy samples [2]. The majority of the studies [3] state that ARFI doesn't correlate with renal histological fibrosis, but a single study [2] mentions that ARFI correlates with histological renal fibrosis in chronic kidney disease with a sensitivity of 86% and specificity of 82%. Resistive index (RI) has been previously reported to correlate well with glomerulosclerosis, vascular sclerosis, and interstitial fibrosis in renal biopsies [4]. Renal length and cortical thickness have proved to be sensitive parameters for predicting chronicity and progression in chronic kidney disease and had a good correlation with estimated glomerular filtration rate (eGFR) [5, 6]. There is a paucity of South Asian data on the correlation of ARFI with chronicity markers in renal biopsies irrespective of aetiology and hence this study was designed to mitigate this research gap.

## Objectives

1. Determine ARFI values in ultrasound and correlate with chronicity markers in renal biopsy.
2. Determine whether ARFI can be used as a non-invasive chronicity predictor compared to renal length, resistive index, and cortical thickness.

## Methodology

This is a prospective observational study conducted at a tertiary care hospital involving 250 participants with written informed consent and ethics approval. All eligible patients undergoing native renal biopsy above 18 years of age who consented to the study were included. The research was done in compliance with relevant national and internal regulations governing human subjects over a period of 2 years. Patients with prior renal transplant, hydronephrosis, cyst, suspected renal artery stenosis, and unwilling participants were excluded. Indications for renal biopsy included nephrotic syndrome, sub-nephrotic proteinuria, unexplained renal failure, active urinary sediments, and rapidly progressive renal failure. All clinical characteristics along with laboratory results were documented on admission. Patients' age, gender along with lab parameters like creatinine, blood urea nitrogen, serum albumin, urine protein estimation by 24-hour urine protein were noted for study purposes. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 6 variable equation was used to estimate the estimated glomerular filtration rate (eGFR).

### Ultrasound Parameter Assessment

The radiological variables like ARFI, renal length, cortical thickness, and RI were estimated 10 minutes prior to renal biopsy by a single experienced radiologist using a Philips EPIQ 7 ultrasound

machine with a 3 MHz transducer. Only the left kidney was chosen for all our study participants because it was more caudal and superficially positioned, facilitating renal biopsy. Quantitative elastography (ARFI) in unit measuring scale was used to estimate shear wave velocity in the region of interest, which is the lower pole of the renal parenchyma. For measuring shear wave velocity, the renal biopsy position (prone position) was used. ARFI readings were taken by asking patients to hold their breath for 10 seconds and 5 readings were taken at lower pole of the left kidney and ARFI was estimated by software installed in the ultrasound machine as depicted in Figure 1. The average of 5 readings were used for final data using the same protocol. After the ARFI values were obtained, renal length was measured between the topmost edge of upper pole and lowermost edge of lower pole and cortical thickness was measured from cortical peri-renal fat interface and sinus pyramidal apex interface. Renal RI was calculated as peak systolic velocity-end diastolic velocity/Peak systolic velocity at the level of the arcuate arteries near the corticomedullary junction. We used 60 healthy volunteers to establish the normal control value for ARFI before the actual study. Healthy volunteers were defined as individuals without comorbidities such as diabetes mellitus or hypertension. They had structurally normal kidneys on ultrasound, bland urine analysis, and eGFR > 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> according to the MDRD 6 equation. Healthy volunteers were enrolled from the master health checkup program in our hospital after confirming the above-mentioned conditions and their ARFI values were measured by the same experienced radiologist using the same equipment which is utilised for the test volunteers. The healthy volunteers aged between 18 and 70 years.

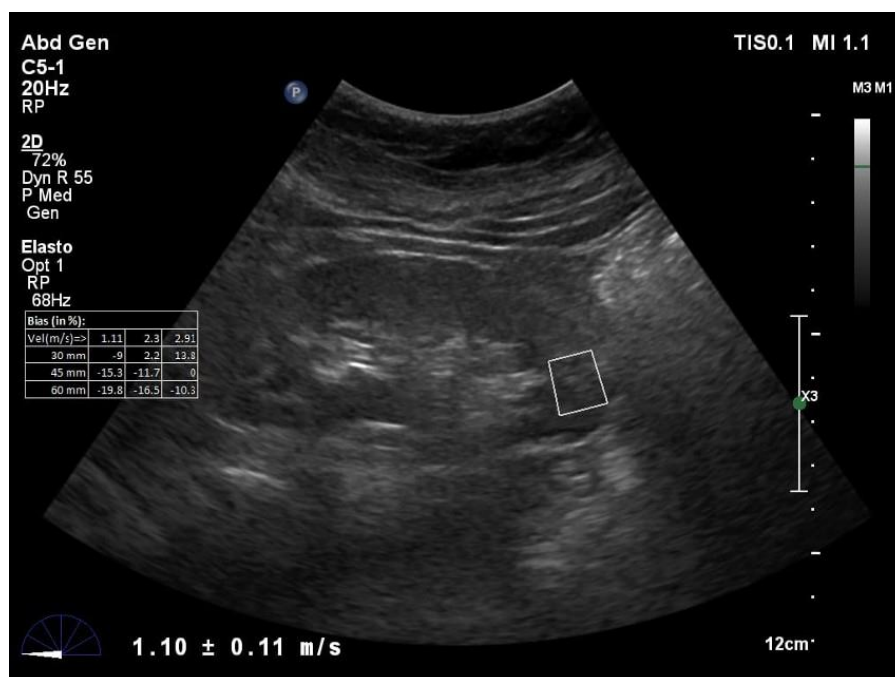


Figure 1: ARFI reading at lower pole of the study participant.

### Renal Biopsy Procedure and Processing

Two cores of renal biopsy tissue were taken using an 18 G Bard Biopsy Gun under ultrasound guidance and subjected to light microscopy and immunofluorescence. All biopsies were stained with hematoxylin and eosin, Periodic acid Schiff, Jones methenamine silver, and Masson's Trichrome stain. Immunofluorescent staining involved fluorescein isothiocyanate conjugated polyclonal rabbit anti-human antibodies to IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4, lambda and kappa light chains. All biopsies were interpreted and reported by a single experienced in-house nephropathologist. The biopsy specimen containing less than 10 glomeruli was considered inadequate and not included in this study as per guidelines for renal biopsy adequacy proposed by Agarwal et al. [7]. The pathological classification



and reporting of renal biopsy specimens were based on the recommendations of Mayo clinic Consensus report on Pathological Classification, Diagnosis and reporting of glomerulonephritis proposed by Sethi et al. [8]. The detailed grading system used in this study is outlined in Table 1 and Table 2.

Compartment	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Interstitial fibrosis	<10%	11-25%	26-50%	>50%
Tubular atrophy	<10%	11-25%	26-50%	>50%
Glomerulosclerosis	<10%	11-25%	26-50%	>50%
Vascular score	Intimal thickness is less than medial thickness	Intimal thickness is greater than medial thickness		

**Table 1. Mayo Clinic Consensus Report Scoring System.**

Grading	Score
Severe chronic changes	≥8
Moderate chronic changes	5-7
Mild chronic changes	2-4
Minimal chronic changes	0-1

**Table 2. Mayo Clinic Consensus Report Grading System.**

### Statistical analysis

Continuous variables were estimated using mean, standard deviation or median. Continuous variables were evaluated using an independent sample t-test. Mann Whitney U test was used to evaluate non-normally distributed variables. Fishers' test/Chi-square test were used to evaluate categorical variables. Pearson's correlation coefficient was used to indicate association between different variables. Multiple comparison analysis between different groups and across the groups were done using ANOVA. ANOVA was used to determine any significant difference between the means of the groups of data. SPSS version 23.0 was used for data analysis. A p-value < 0.05 was considered significant.

### **Results**

This was a prospective observational study that involved 250 random consenting individuals who underwent native renal biopsy.

#### Clinical and demographic characteristics

250 patients, all belonging to South Asian ethnicity, volunteered for the study. 38% (n=95) belonged to the age bracket between 46 and 60 years, 32% (n=79) belonged to the age group between 31 and 45 years, followed by 21% (n=54) of the patients in age group between 18 and 30 years. The remaining patients (n=22) were aged greater than 60 years.

Among the 250 patients in the study group, males were 65.2% (n=167) and 34.8% (n=83) were females. The study participants had IgA nephropathy (n=47; 19%) predominantly, diabetic nephropathy (n=42; 17%), Hypertensive Nephrosclerosis (HTN) (n=38, 15%), Membranous nephropathy (n=35; 14%), Minimal Change Disease (MCD) (n=19; 8%) focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (n=27; 11%) and others (15%).

Mean lab values of serum creatinine, albumin, blood urea nitrogen, and 24-hour urine protein of the research participants are provided in Table 3.

eGFR greater than 60 ml/min/m<sup>2</sup> was present in 94 study participants, 36 patients had an eGFR between 46 and 60 ml/min/m<sup>2</sup>, 37 patients between 31 and 45 ml/min/m<sup>2</sup>, 38 patients between 15 and 30 ml/min/m<sup>2</sup>, and 45 patients between 0 and 14 ml/min/m<sup>2</sup>.

Lab parameters	Mean values with standard deviation
Serum creatinine	2.40 ± 2.55 milligrams/deciliter
Serum albumin	3.52 ± 0.67 grams/deciliter
Serum blood urea nitrogen	62.06 ± 55.63 milligrams/deciliter
24-hour urine protein	2.62 ± 1.76 grams/day

Table 3. Lab values of study participants.

Renal Length

On ultrasound measurement, renal length greater than 10 cm was present in 128 patients (51.2%), followed by 92 patients (36.8%) with length between 9-10 cm, and finally 30 patients (12%) had length between 8-8.9 cm.

Resistive Index

176 patients (70.4%) had RI between 0.61-0.8, 47 patients (18.8%) with RI between 0 and 0.6 and 27 patients (10.8%) had RI between 0.81 and 1.1.

Cortical Thickness

Cortical thickness of 0.6-0.8 cm was present in 91 participants (76.4%), followed by 31 (12.4%) having 0.9-1 cm cortical thickness and 27 (10.8%) having cortical thickness less than or equal to 0.5 cm, and only 1 patient in the study with cortical thickness greater than 1 cm.

Acoustic Radiation Force Impulse

8 patients had ARFI value between 0 and 0.5 m/sec, 102 study participants had ARFI between 0.51 and 0.8 m/sec, 113 patients had ARFI value between 0.81-1 m/sec and 27 had values greater than 1 m/sec followed by as depicted in Figure 2. The healthy volunteers used for control values were in age bracket of 18-70 years of age. The average age of healthy volunteers was 44.236 ± 12.68 years. The control value of ARFI obtained on healthy volunteers was 1.4933 ± 0.10028 m/sec.

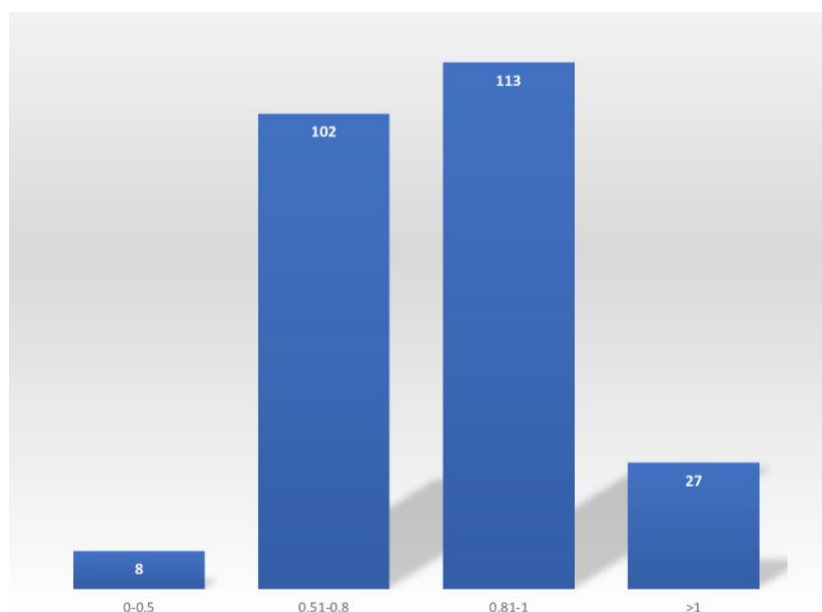


Figure 2. ARFI (m/sec) distribution in the study. \*x axis-ARFI groups in m/sec. \*\*y axis- Number of patients in ARFI groups

Depth from skin surface

The study participants were distributed as follows: 64% (n=160) had a depth between 4.1 and 6 cm, 26% (n=65) had a depth between 0 and 4 cm, and 10% (n=25) had a depth greater than 6 cm from the skin surface.

### Renal Pathology Findings

The renal pathology was assessed in terms of chronicity by evaluating glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, tubular atrophy, and vascular score on the pathology specimens and it was scored as per the recommendations of Consensus grading system [8].

#### Glomerulosclerosis

In the 250 participants, 41.60% (n=104) had glomerulosclerosis between 10-25%, 36.8% (n=92) had glomerulosclerosis < 10%, 18% (n=40) had glomerulosclerosis between 26-50%, and 5.6% (n=14) had glomerulosclerosis greater than 50%.

#### Vascular Score

88.8% (n=222) of participants had intimal thickness < medial thickness, and 11.2% (n=28) had intimal thickness greater than medial thickness.

#### Interstitial Fibrosis

There were 32.8% (n=82) of participants having interstitial fibrosis < 10% on biopsy, 32.4% (n=81) having interstitial fibrosis between 10-25%, 22% (n=55) having interstitial fibrosis between 26-50%, and 12.8% (n=32) having interstitial fibrosis greater than 50%.

#### Tubular Atrophy

In the study, 39.2% (n=98) of participants had 10-25% tubular atrophy on biopsy and 26% (n=65) had tubular atrophy less than 10%. This is followed by 22% (n=55) having tubular atrophy between 26-50% and 12.8% (n=32) having tubular atrophy greater than 50%.

#### Chronicity grading in renal biopsy

In the study, mild chronic changes were present in 35.60% (n=89) of patients, minimal chronic changes in 30.4% (n=76), moderate chronic changes in 61 patients (24.4%), and 9.6% (n=24) had severe chronic changes depicted in Figure 3.

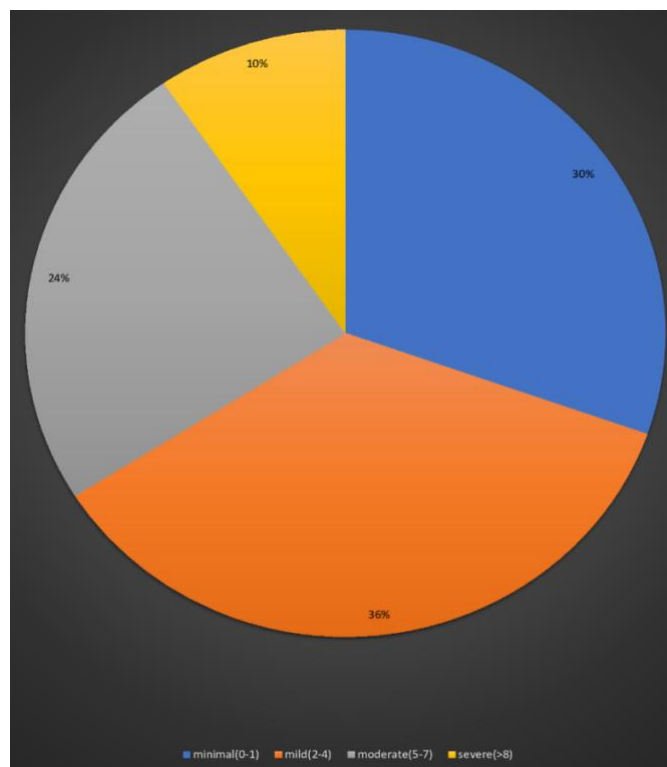


Figure 3. Chronicity Grading of Renal Biopsy on basis of total score.

Correlation of ARFI, resistive index, cortical thickness, and renal length with total pathological score

In the statistical analysis detailed in Table 4, ARFI was found to have weak negative correlation with total pathological score ( $r = -0.286$ ). Resistive index had a better correlation among the various ultrasound parameters analysed ( $r = +0.416$ ) albeit weak compared to ARFI, renal length ( $r = -0.312$ ), and cortical thickness ( $r = -0.342$ ).

Parameter	R value	p-value
ARFI	-0.286	0.0001
Resistive index	+0.416	0.0005
Cortical thickness	-0.312	0.0001
Renal length	-0.342	0.0001

Table 4. Correlation of ARFI, resistive index, cortical thickness and renal length with pathological score.

Correlation of ARFI, resistive index, cortical thickness and renal length with eGFR

ARFI was found to have weak positive correlation with eGFR, as described in Table 5. Among all the ultrasound parameters assessed, the resistive index had better weak correlation with eGFR ( $r = -0.412$ ). Cortical thickness didn't have the statistical significance and correlation with eGFR. Renal length had very weak correlation ( $r = +0.167$ ) with eGFR in this study.

Parameter	R value	p-value
ARFI	+0.279	0.0001
Resistive index	-0.412	0.0005
Cortical thickness	0.131	0.038
Renal length	0.167	0.008

Table 5. Correlations of ARFI, Resistive index, cortical thickness and renal length with eGFR.

Multiple Comparisons Dependent Variable: ARFI Least significant difference				
(I) grade	(J) grade	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Minimal chronic changes (0-1)	Mild chronic changes (2-4)	0.01152	0.02811	0.682
	Moderate chronic changes (5-7)	0.11730*	0.03094	0.000
	Severe chronic changes ( $\geq 8$ )	0.13333*	0.04214	0.002
Mild chronic changes (2-4)	Minimal chronic changes (0-1)	-0.01152	0.02811	0.682
	Moderate chronic changes (5-7)	0.10578*	0.02991	0.000
	Severe chronic changes ( $\geq 8$ )	0.12182*	0.04139	0.004
Moderate chronic changes (5-7)	Minimal chronic changes (0-1)	-0.11730*	0.03094	0.000
	Mild chronic changes (2-4)	-0.10578*	0.02991	0.000
	Severe chronic changes ( $\geq 8$ )	0.01604	0.04336	0.712
Severe chronic changes ( $\geq 8$ )	Minimal chronic changes (0-1)	-0.13333*	0.04214	0.002
	Mild chronic changes (2-4)	-0.12182*	0.04139	0.004
	Moderate chronic changes (5-7)	-0.01604	0.04336	0.712

Table 6. Performance of ARFI in between chronicity groups.

**Performance of ARFI in between chronicity groups**

ARFI couldn't differentiate between minimal and mild groups of chronicity scoring and also couldn't differentiate between moderate and severe chronicity groups on inter-group analysis as depicted in Table 6. However, ARFI values were higher in minimal chronic changes group compared to moderate chronic changes group. Mean ARFI values in different chronicity groups are mentioned in Table 7. A similar trend was noticed in minimal, moderate chronic changes compared to severe chronic changes group.

Chronicity groups	Number of patients	Mean ARFI (m/sec)	Std. Deviation
Minimal chronic changes (0-1)	76	0.885	0.18263
Mild chronic changes (2-4)	89	0.8735	0.1624
Moderate chronic changes (5-7)	61	0.7677	0.20374
Severe chronic changes ( $\geq 8$ )	24	0.7517	0.16857
Total	250	0.8395	0.1872

**Table 7. Mean ARFI values in different chronicity groups.**

**Performance of ARFI in different grades of interstitial fibrosis and tubular atrophy**

ARFI scores decrease as the grades of interstitial fibrosis increase in the renal biopsy specimen, as depicted in Table 8. ARFI couldn't differentiate between renal biopsies showing < 10% tubular atrophy and those with 10-25% tubular atrophy. Similarly, it couldn't distinguish between 26-50% tubular atrophy and >50% tubular atrophy, as described in Table 9.

Descriptive statistics ARFI with interstitial fibrosis						
	N	Mean ARFI	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
<10%	65	0.8937	0.18363	0.02278	0.8482	0.9392
10-25%	98	0.8612	0.16891	0.01706	0.8274	0.8951
26-50%	55	0.7915	0.19645	0.02649	0.7383	0.8446
>50%	32	0.7453	0.18565	0.03282	0.6784	0.8122
Total	250	0.8395	0.18720	0.01184	0.8162	0.8628

**Table 8. Trends of ARFI values with different grades of interstitial fibrosis.**

Multiple Comparisons Dependent Variable: ARFI Tubular atrophy						
(I) tubular	(J) tubular	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
<10%	10-25%	0.03247	0.02899	0.264	-0.0246	0.0896
	26-50%	0.10224*	0.0332	0.002	0.0368	0.1676
	>50%	0.14838*	0.03913	0	0.0713	0.2255
10-25%	<10%	-0.03247	0.02899	0.264	-0.0896	0.0246
	26-50%	0.06977*	0.03053	0.023	0.0096	0.1299
	>50%	0.11591*	0.0369	0.002	0.0432	0.1886
26-50%	<10%	-0.10224*	0.0332	0.002	-0.1676	-0.0368
	10-25%	-0.06977*	0.03053	0.023	-0.1299	-0.0096
	>50%	0.04614	0.04029	0.253	-0.0332	0.1255
>50%	<10%	-0.14838*	0.03913	0	-0.2255	-0.0713
	10-25%	-0.11591*	0.0369	0.002	-0.1886	-0.0432
	26-50%	-0.04614	0.04029	0.253	-0.1255	0.0332

**Table 9. Multiple comparisons between ARFI and tubular atrophy.**

**Discussion**

This a prospective observational study of 250 patients who underwent ultrasound-guided left-sided renal biopsy from September 2017 to April 2019. It represents the largest reported South Asian population study compared to previous studies conducted by Wang et al. [9] and Guo et al. [10], which had 45 and 64 patients respectively. The merit of this work lies in the South Asian ethnic

diversity of the study population. We used 60 healthy volunteers to obtain the normal ARFI control value, adding scientific merit and novelty compared to previous studies [9, 10].

In our study, 65.2% (n=167) of participants were males, while 34.8% (n=83) were female, and the mean age was  $43.192 \pm 13.7008$  years. The higher proportion of males in our research aligns with the hospital outpatient statistics and is consistent with a previous study [9].

The pathological grading in our research follows a standardized protocol as per the Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN [8]. This study stands out as one of the large-scale studies that adopted a standardized protocol for grading chronicity, irrespective of the acute and chronic aetiology warranting renal biopsy. The previous studies [9, 10] didn't employ standardized pathological guidelines for evaluating chronicity in renal biopsy, lacking a reliable scoring system – which is instead one of the merits of our study. This scoring system solely focused on the chronicity markers like glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, tubular atrophy, and vascular sclerosis in renal biopsy, thereby obviating the need to classify the renal aetiology as acute or chronic and enabling smooth comparison with ultrasound variables.

This study comprised both acute, chronic, and proteinuric renal diseases. The predominant pathology observed on renal biopsy was IgA nephropathy (19%, n=47), followed by diabetic nephropathy (17%, n=42). The previous study [9] similarly showed the presence of IgA nephropathy (n=31), followed by membranous nephropathy (n=4). The cases of diabetic nephropathy enrolled in our study had some atypical presentations like rapid progression of azotaemia not explained by the natural clinical course of diabetes and microhaematuria which warranted renal biopsy in our study participants. The predominance of IgA nephropathy in our renal biopsies signifies the burden of IgA nephropathy as a predominant primary glomerular disease in South Asian population.

The average renal length in our study is  $10.086 \pm 1.01$  cm. The average eGFR was  $55.9 \pm 42.12$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in our patient population. Resistive index in our study ranged from  $0.68 \pm 0.09$ . These findings were quite similar to earlier research [11], which had resistive index of  $0.69 \pm 0.10$ , and average renal length of  $9.8 \pm 1.1$  cm. However, in contrast to the previous study [11], the resistive index had weak albeit significant correlation with eGFR in our study. Resistive index is an integrated ultrasound variable signifying arterial compliance, pulsatility, and peripheral resistance, which is predictive of vascular stiffness and sclerosis contributing to hypertension and CKD progression [12].

Splendiani et al. [13] demonstrated that  $RI > 0.70$  was predictor of dismal renal prognosis. Their study showed that RI had excellent correlation with eGFR decline, with significant p-value ( $p < 0.0001$ ). This contrasts with our findings, as RI and eGFR weakly correlated in our study. Previous research [14, 15] concluded that renal RI and eGFR had significant correlation, which contrasts our research findings, where we demonstrated a weak correlation of RI with eGFR.

The average cortical thickness was  $0.707 \pm 0.134$  cm in our study. An earlier seminal study [16] evaluated the impact of ultrasound parameters with renal histology and studied the correlation of parameters like renal length, parenchymal thickness, cortical echogenicity on the chronicity observed in renal histopathology. His study [16] concluded that renal length was a good indicator for chronicity in renal biopsy. Our research showed a very weak agreement of renal length with total pathological score ( $r = -0.342$ ) which contrasted with the previous study [16]. Renal length is susceptible to interobserver variation and is dependent on the pathology contributing to acute and chronic dysfunction thereby contributing to its unreliability in predicting chronicity [5, 17].

ARFI and the total pathological score had a weak negative correlation ( $r = -0.286$ ;  $p = 0.0001$ ). It couldn't differentiate between minimal and mild group of chronicity scoring and also couldn't differentiate between moderate and severe chronicity group. It couldn't differentiate between renal

biopsies showing < 10% tubular atrophy and 10-25% tubular atrophy. Similarly, it couldn't distinguish between 26-50% tubular atrophy and >50 tubular atrophy groups on intergroup analysis. Our study findings were in partial agreement with the earlier study [9] which showed no correlation between ARFI and renal histopathological changes suggestive of fibrosis, and contrasted findings of Goya et al. [18]. ARFI didn't correlate strongly with eGFR in our study, which was dissimilar to findings of Asano K et al. [19]. This disparity in findings may be due to predominant diabetic patients in the previous studies [18, 19] thereby raising the possibility of influence of chronic pathology like diabetes mellitus on ARFI readings.

It was found that resistive index was better in predicting interstitial fibrosis and tubular atrophy and chronicity compared to cortical thickness, ARFI and renal length when chronicity score was used as a fixed variable in regression analysis. Resistive index correlated better with chronicity score among the ultrasound variables measured in our research protocol. On analysis using eGFR as a fixed variable, resistive index outperformed ARFI in correlating better with eGFR. These findings were discordant with the previous studies done by Cui G et al. [20] and Hu Q et al. [21].

ARFI is influenced by age and depth and they are considered independent variables influencing ARFI readings [22] which were not analysed in our study. But our study was an honest attempt to uniformly stratify chronicity into multiple groups irrespective of the acute or chronic aetiology emphasising that loss of kidney function, and progression to CKD is influenced by the chronicity markers like glomerulosclerosis, vascular sclerosis, interstitial fibrosis, and tubular atrophy [23].

## Conclusion

ARFI imaging doesn't correlate with chronicity markers and total pathological score in renal biopsies and is not beneficial in differentiating various groups of chronicity in renal biopsies. Resistive index had better predictive value for chronicity in native renal biopsies compared to ARFI, renal length, and cortical thickness.

## Merits of this research

The merits of this study include it being the largest study done in Southern Asia comparing ARFI with chronicity in renal biopsies with a standardized pathological grading system. This study uniformly stratifies chronicity by using total pathological score independent of acute and chronic aetiology for renal biopsy which is the novelty of this research.

## Limitations

The limitation of this research includes non-analysis of factors affecting ARFI values including depth, age, and renal blood flow. We didn't evaluate the variation of ARFI with respect to poles and different regions of the same kidney. Our findings were restricted to the biopsied left kidney of the study participants, and we didn't analyse variations of ARFI values in the right kidney. Our study didn't analyse the effect of acute or chronic aetiology for renal dysfunction on ARFI values.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016 May;4(5):e307-19. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00071-1).
2. Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. *Insights Imaging*. 2016 Oct;7(5):735-46. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0514-5>.
3. Palmeri ML, Nightingale KR. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus*. 2011 Aug 6;1(4):553-64. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0023>.
4. Sugiura T, Nakamori A, Wada A, Fukuhara Y. Evaluation of tubulointerstitial injury by Doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol*. 2004 Feb;61(2):119-26. <https://doi.org/10.5414/cnp61119>.
5. Adibi A, Adibi I, Khosravi P. Do kidney sizes in ultrasonography correlate to glomerular filtration rate in healthy children? *Australas Radiol*. 2007 Dec;51(6):555-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01864.x>.
6. Roger SD, Beale AM, Cattell WR, Webb JA. What is the value of measuring renal parenchymal thickness before renal biopsy? *Clin Radiol*. 1994 Jan;49(1):45-9. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(05\)82913-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(05)82913-7).
7. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol*. 2013 Jul;23(4):243-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23960337/>.
8. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May;27(5):1278-87. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015060612>.
9. Wang L, Xia P, Lv K, Han J, Dai Q, Li XM, Chen LM, Jiang YX. Assessment of renal tissue elasticity by acoustic radiation force impulse quantification with histopathological correlation: preliminary experience in chronic kidney disease. *Eur Radiol*. 2014 Jul;24(7):1694-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3162-5>.
10. Guo LH, Xu HX, Fu HJ, Peng A, Zhang YF, Liu LN. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One*. 2013 Jul 11;8(7):e68925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068925>.
11. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2780-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp121>.
12. Chirinos JA, Townsend RR. Systemic arterial hemodynamics and the "renal resistive index": what is in a name? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Mar;16(3):170-1. <https://doi.org/10.1111/jch.12276>.
13. Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clin Nephrol*. 2002 Jan;57(1):45-50. <https://doi.org/10.5414/cnp57045>.
14. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2 Pt 2):699-703. <https://doi.org/10.1161/hy0202.103782>.
15. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):770-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196717>.
16. Moghazi S, Jones E, Schroeppel J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, O'Neill WC. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int*. 2005 Apr;67(4):1515-20. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00230.x>.
17. Khati NJ, Hill MC, Kimmel PL. The role of ultrasound in renal insufficiency: the essentials. *Ultrasound Q*. 2005 Dec;21(4):227-44. <https://doi.org/10.1097/01.wnq.0000186666.61037.f6>.
18. Goya C, Kilinc F, Hamidi C, Yavuz A, Yildirim Y, Cetincakmak MG, Hattapoglu S. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of renal parenchyma elasticity in diabetic nephropathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Feb;204(2):324-9. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12493>.
19. Asano K, Ogata A, Tanaka K, Ide Y, Sankoda A, Kawakita C et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys: is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med*. 2014 May;33(5):793-801. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.5.793>.
20. Cui G, Yang Z, Zhang W, Li B, Sun F, Xu C, Wang K. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for the clinicopathological typing of renal fibrosis. *Exp Ther Med*. 2014 Jan;7(1):233-235. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1377>.
21. Hu Q, Wang XY, He HG, Wei HM, Kang LK, Qin GC. Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of renal histopathology in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014 Dec 29;9(12):e115051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115051>.
22. Takata T, Koda M, Sugihara T, Sugihara S, Okamoto T, Miyoshi K et al. Renal shear wave



- velocity by acoustic radiation force impulse did not reflect advanced renal impairment. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Dec;21(12):1056-1062. <https://doi.org/10.1111/nep.12701>.
23. Zhao L, Liu F, Li L, Zhang J, Wang T, Zhang R et al. Solidified glomerulosclerosis, identified using single glomerular proteomics, predicts end-stage renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2021 Feb 25;11(1):4658. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83856-z>.

## La Scuola Nefrologica Barese

### Storia della nefrologia italiana

#### Francesco Paolo Schena

Professore Emerito di Nefrologia nell'Università di Bari e Presidente della Fondazione Schena



Francesco Paolo  
Schena

#### Corrispondenza a:

Francesco Paolo Schena  
Università degli Studi di Bari, Policlinico  
Piazza G. Cesare 11,  
70124 Bari  
E-mai: francescopaolo.schena@uniba.it

#### ABSTRACT

Questo articolo descrive la nascita e lo sviluppo della Scuola Nefrologica Barese che ha nobili origini nella Scuola Medica Italiana. La narrazione comincia con la descrizione della mia passione iniziale per la Medicina Interna e dopo per la Nefrologia, in cui si comprende l'importante ruolo che un docente ha sui propri discenti negli anni di formazione nell'università.

La seconda sezione descrive il disegno maturato e rivisto nel corso degli anni per realizzare la Scuola Nefrologica Barese, ispirandosi principalmente all'esperienza acquisita all'estero e coltivando le relazioni scientifiche con i colleghi a livello internazionale.

Nella terza sezione sono descritte le origini storiche della Scuola Nefrologica Barese, che è notevolmente cresciuta nel corso di 30 anni. Infine, dopo un breve cenno alla mia famiglia, non potevo non nascondere la mia passione per lo sport, vissuto in prima persona come attività podistica, e per il calcio. Il cinema ed il teatro sono un ottimo viatico per meditare.

In conclusione, la mia più viva speranza è che i miei allievi si ricordino sempre di perseguire obiettivi di eccellenza scientifica e, quando dovranno scegliere una persona da formare, quale potenziale futuro giovane ricercatore, osservino sempre i due principi fondanti della Scuola: serietà professionale, basata su un'ottima conoscenza clinica, e serietà scientifica, supportata da un'ottima produzione scientifica.

**PAROLE CHIAVE:** Scuola Nefrologica, Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Ricerca clinica

## **La mia vita di nefrologo con la passione per la clinica e la ricerca**

### *La passione per la medicina interna e la nefrologia*

La mia passione per la Medicina Interna è iniziata nel 1962 quando fui conquistato dall'approccio didattico del Prof. Virgilio Chini, che svolgeva le lezioni di Clinica Medica al quinto e sesto anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia nell'Università di Bari, presentando e commentando casi clinici complessi. Il Prof. Chini era un allievo del Prof. Frugoni, Clinico Medico, prima nell'Università di Padova e poi in quella di Roma.

In qualità di studente interno venivo da un'attività svolta prima in Anatomia Umana con il Prof. Rodolfo Amprino per 2 anni e dopo in Patologia Speciale Medica con il Prof. Claudio Malaguzzi-Valeri per altri 2 anni. L'attrazione per la Medicina Interna si concretizzò con un internato di 2 anni in Clinica Medica dove trascorsi molto tempo in corsia. Durante quel periodo preparai una tesi di laurea sulla proteinuria dal titolo "Studio elettroforetico e cromatografico delle proteine urinarie". In quell'occasione conobbi il mio maestro Prof. Lorenzo Bonomo, allora Aiuto del Prof. Chini, che mi introdusse allo studio della immunologia e protidologia. Nel luglio del 1964 conseguii la laurea con il massimo dei voti e la lode e ricevetti il premio di laurea Lepetit per l'ottima tesi sperimentale. Dopo due anni, con l'aiuto del mio maestro, i risultati della tesi furono oggetto della mia prima pubblicazione su una rivista internazionale.

Dopo la laurea frequentai la Scuola di Sanità Militare per Allievi Ufficiali a Firenze, e dopo il Corso fui inviato, in qualità di Ufficiale Medico, prima al Battaglione Sila di Cosenza e dopo all'Ospedale Militare di Bari. Durante la frequenza della Scuola di Specialità in Medicina Interna ero allocato nel piano riservato ai medici della Clinica Medica. Pertanto la mia vita di specializzando fu un lungo periodo vissuto in corsia per l'attività clinica ed in laboratorio per l'attività scientifica. Fu in quel periodo che, praticando anche molta attività interventistica, come svuotamento di toraci con versamento pleurico, addomi con versamento ascitico, biopsie epatiche, e continuando ad occuparmi di proteinuria, fui inviato dal mio Maestro a Roma a frequentare per un trimestre l'Istituto di Patologia Speciale Medica del Policlinico Umberto I di Roma, diretto dal Prof. Cataldo Cassano, dove sotto la guida del suo Aiuto, Prof. Giuseppe Andres, imparai ad eseguire la biopsia renale previa insufflazione di ossigeno creando, in tal modo, un retropneumoperitoneo per visualizzare meglio il rene che doveva essere biopsiato. In quell'occasione imparai anche ad applicare la tecnica dell'immunofluorescenza sul tessuto renale. Al rientro a Bari iniziai ad effettuare le biopsie renali.

Dopo 4 anni di specialità di Medicina interna, prima di conseguire il diploma, fui invitato a partecipare ad un bando nazionale per una borsa di studio per soggiorno di due anni in una università europea. Fu così che nel 1968 iniziò la mia attività clinica e di ricerca presso l'Università Cattolica di Louvain (Belgio), dove sotto la guida di due eminenti figure della Nefrologia (Prof. C. Van Ypersele) e della Trapiantologia (Prof. G. Alexandre) mi fu affidato il compito di seguire i pazienti con trapianto di rene e di studiare la proteinuria in collaborazione con i Proff. E.C. Laterre e J.F. Heremans (illustre protidologo europeo). Il focus dello studio era la beta2 microglobulina urinaria, espressione di danno tubulare, nel trapianto di rene.

### *La passione per la ricerca clinica in nefrologia*

Dopo due anni di attività a Louvain rientrai a Bari e nel 1971, a seguito della apertura della prima Scuola di Specialità in Nefrologia in Italia, mi avviai a conseguire quella specialità che sancì definitivamente la mia vita di nefrologo clinico e ricercatore, studiando oltre alle proteinurie, gli aspetti immunologici delle glomerulonefriti nell'Istituto di Clinica Medica, diretta dal mio Maestro, Prof. Lorenzo Bonomo. In quella sede ho trascorso 20 anni della mia carriera accademica, prima in qualità di libero docente in Patologia Speciale Medica, poi di ricercatore universitario, professore

associato ed infine di professore ordinario in Medicina Interna (Terapia Medica Sistemica), per poi passare alla Nefrologia. Un percorso analogo a quello di tanti altri nefrologi che venivano dagli Istituti di Semeiotica Medica, Patologia Speciale Medica e Clinica Medica. La mia presenza in Clinica si alternò con altri periodi di soggiorno all'estero. Pertanto, trascorsi, prima, un anno a Londra presso il Guy's Hospital dove, sotto la guida dell'amico Stewart Cameron, illustre nefrologo internazionale, studiai alcuni aspetti terapeutici delle glomerulonefriti e, successivamente, andai per alcuni mesi a Cleveland, Ohio (U.S.A.), presso l'Istituto di Anatomia Patologica della Case Western Reserve University, dove con l'amico Steven Emancipator approfondimmo alcuni aspetti immunologici della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. Quest'attività di ricerca fu proseguita da alcuni miei allievi che frequentarono per anni quell'istituto. Durante la mia permanenza a Cleveland maturai l'idea che era arrivato il momento di pensare al futuro, ovvero formare un gruppo misto di giovani medici e biologi perché l'esperienza maturata all'estero mi fece capire che per la ricerca era necessaria una stretta collaborazione tra ricercatori medici e biologi.

### **Sviluppo e realizzazione della Scuola Nefrologica Barese**

Dopo il mio rientro dall'Università Cattolica di Louvain, invitai alcuni miei collaboratori a trascorrere brevi periodi di soggiorno in Europa. Ma dopo aver conseguito il titolo di professore ordinario e con l'esperienza maturata all'estero, arrivai alla conclusione che un giovane ricercatore per realizzare un progetto, doveva trascorrere un soggiorno di almeno due anni, per imparare nuove tecniche ed ottenere risultati per almeno una pubblicazione scientifica relativa al progetto. L'ideale era inviare giovani che avessero già acquisito una certa esperienza clinica e scientifica. Pertanto un giovane specializzando con tre anni di attività clinica e di ricerca scientifica in laboratorio era la persona ideale per poter realizzare in altra sede un progetto biennale o di maggior durata [1].

Nel 1985, in occasione del 18° Congresso dell'American Society of Nephrology a New Orleans, cominciarono i primi contatti. Nel corso di tre decenni, molti allievi frequentarono università americane ed europee (Tabella 1) ed il Congresso annuale dell'American Society of Nephrology divenne il punto di riferimento dove gli allievi mi relazionavano sulla loro attività scientifica. Ma la mia presenza fisica non si fece mancare in tutte quelle sedi dove, invitato a tenere delle conferenze, trascorrevi alcuni giorni nella sede con l'allievo per programmare le attività future dopo il rientro a Bari. Inoltre, ogni anno, il mio gruppo di lavoro presentava uno o più abstract al Congresso dell'American Society of Nephrology. Sono state queste le occasioni in cui gli allievi hanno presentato i dati dei loro progetti e si sono posti all'attenzione della comunità scientifica internazionale.

Durante il periodo di permanenza degli allievi all'estero, il primo elemento da tenere sotto controllo era lo stato di accoglienza ed il lavoro svolto dall'allievo in modo che l'istituto ospite potesse finanziare il secondo anno di permanenza. Secondo punto, era necessario trovare una collocazione al rientro in sede per non perdere l'allievo con l'esperienza acquisita che doveva servire a far crescere il gruppo. Terzo punto, trovare fondi per attrezzare la clinica di nuove strumentazioni che gli allievi avevano già utilizzato in altre sedi. Quarto punto, dare una continuità alla ricerca preparando progetti che potessero essere finanziati in Italia o all'estero con il coinvolgimento dei colleghi che avevano ospitato i miei allievi. Questo programma, meditato e modificato dal punto di vista organizzativo nel corso degli anni, ha permesso di realizzare una Scuola dove sono stati studiati e approfonditi i diversi campi della ricerca in Nefrologia, Dialisi e Trapianto (Tabella 2). Ovviamente nell'attuare un programma, che si è svolto durante tutta la mia carriera accademica e continua oggi con la ricerca effettuata nella Fondazione Schena, da me costituita nel 2012, ho incontrato anche molte difficoltà che ho dovuto superare.

ALLIEVO	MENTORE	ISTITUZIONE
Pastore A.	Spath P.J.	Central Laboratory, Swiss Red Cross, Bern, Switzerland
Germinario C.	Lambert P.H.	Centre of Vaccinology, University of Geneve, Switzerland
Russo R.	Kazatchkine M.D.	Service de Néphrologie and INSERM U28, Hospital Broussias, Paris, France
Grasso C.	Lubec G.	Dept of Pediatrics, University of Vienna, Austria
Gesualdo L.	Emancipator S.N.	Institute of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
Grandaliano G.	Abboud H.E.	Dept of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA
Scivittaro V.	Emancipator S.N.	Institute of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
Ranieri E.	Storkus W.J.	Dept of Surgery, University of Pittsburg School of Medicine, Pennsylvania, USA
Montinaro V.	Rifai A.	Dept of Pathology, Rhode Island Hospital, Providence, USA
Castellano G.	Daha M.R.	Dept of Nephrology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands
Zaza G.	Evans W.E.	St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA
Rossini M.	Fogo A.B.	Dept of Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA
Strippoli G.F.M.	Graig J.C.	NHMRC Centre of Clinical Research Excellence in Renal Medicine, University of Sydney, Australia
Pesce F.	Falchi M.	Dept of Genomics of Common Diseases, Imperial College London, London, UK
Simone S.	Abboud H.E.	Dept of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA
Fiorentino M.	Kellum S. A.	Centre of Critical Care Nephrology, University of Pittsburg, Pittsburg, USA

**Tabella 1: Elenco degli allievi che hanno frequentato Istituzioni cliniche e di ricerca all'estero.**

Glomerulonefriti primitive e secondarie
Immunocomplessi circolanti
Sistema del complemento e angioedema ereditario
Sistema della coagulazione
Pielonefrite
Biopsia renale (istologia ed immunofluorescenza)
Proteinurie
Calcolosi renale
Pre-eclampsia
Cellule staminali renali
Biocompatibilità delle membrane dialitiche
Trapianto renale
Studi clinici randomizzati ed osservazionali
Intelligenza Artificiale in Nefrologia
Revisioni sistematiche e meta-analisi

**Tabella 2: Aree di ricerca della Scuola Barese in Nefrologia, Dialisi e Trapianti.**

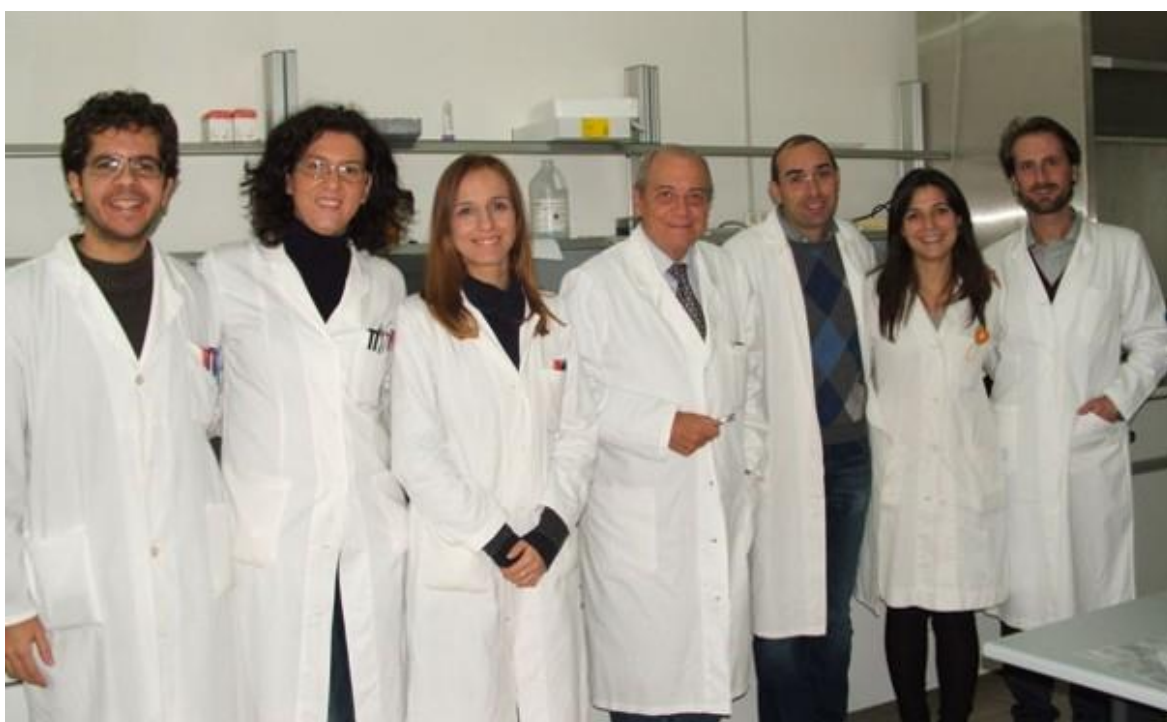
I principi meritocratici della Scuola sono sempre stati: serietà professionale basata su un'ottima conoscenza clinica, e serietà scientifica supportata da un'ottima produzione scientifica con traiettoria costante e consistenza di contenuto. La Scuola ha organizzato Congressi Scientifici Nazionali ed Internazionali in Puglia e ha ospitato, per ben due volte, il Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia, festeggiando nel 2007, il 50° anniversario della Costituzione della Società [2].

La Scuola Nefrologica Barese nel corso degli anni ha vinto molti progetti con finanziamenti forniti da istituzioni pubbliche e private in Italia e all'estero (Tabella 3), ed anche dopo ho continuato questo cammino con la Fondazione Schena. L'attività di ricerca è stata svolta sempre nel Policlinico di Bari e per 10 anni anche nel Consorzio C.A.R.S.O. di Valenzano, da me diretto, dove la Scuola e la

Fondazione hanno vinto progetti di ricerca per un valore totale di 20 milioni di euro (Figura 1). Successivamente, in qualità di Emerito, sono rientrato nel Policlinico di Bari dove continuo a svolgere attività di ricerca con i miei collaboratori.

CNR
Ministero Pubblica Istruzione
Regione Puglia
Università di Bari
Ministero dell'Università e della Ricerca
Ministero della Sanità e dopo della Salute
Istituto Superiore di Sanità
Extramural Grant Baxter
National Institutes of Health
European Commission
Industrie per studi clinici randomizzati

**Tabella 3: Lista delle Istituzioni che hanno finanziato la Scuola Nefrologica Barese e la Fondazione Schena.**



**Figura 1: Il gruppo di ricerca della Scuola Nefrologica Barese che lavorava nel Consorzio C.A.R.S.O. Da sinistra verso destra: I ricercatori PhD De Palma G, Serino G, Cox SN, il sottoscritto, Sallustio F, Curci C. e Pesce F.**

### Origini storiche della Scuola Nefrologica Barese

La Figura 2 mostra l'albero genealogico della Scuola Nefrologica Barese che, come tutte le specialità, proviene da una delle Scuole di Medicina Interna. Nel nostro caso il fondatore è stato Francesco Orsi (1828-1909), Clinico Medico dell'Università di Pavia, che portò in cattedra due allievi, Pietro Grocco (1856-1916) a Firenze e Carlo Forlanini (1847-1918) a Pavia. Pietro Grocco fu il maestro di tre noti Clinici Medici come Raffaello Silvestrini (1868-1959) a Perugia, Pio Bastai (1888-1975), prima a Padova e dopo a Torino, e Cesare Frugoni (1881-1978) che dall'Università di Padova fu chiamato all'Università di Roma. I primi allievi e futuri cattedratici, furono Guido Melli (1900-1985) a Milano, Flaviano Magrassi (1908-1975) a Napoli e Virgilio Chini (1901-1983) a Bari. Tra gli allievi del Prof Chini, vanno ricordati Claudio Malaguzzi Valeri (1910-1995) prima patologo medico e dopo clinico, Oronzio Schiraldi (1924-2022) infettivologo e Lorenzo Bonomo (1924-2020) clinico medico prima nell'Università di Bari e dopo nell'Università La Sapienza di Roma.

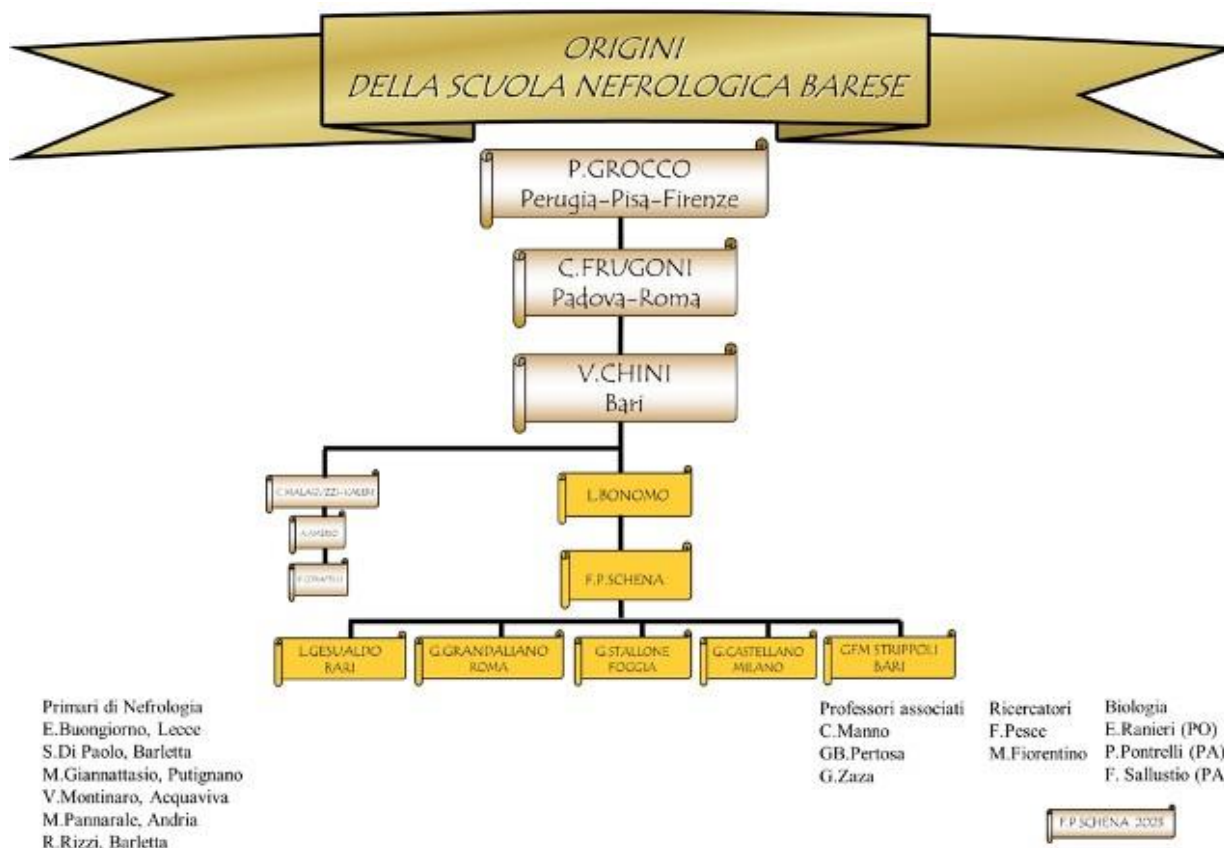


Figura 2: Albero genealogico della Scuola Nefrologica Barese.

La Scuola Nefrologica Barese iniziò i primi passi con il Prof. Alberio Amerio (1916-2006), nefrologo ed aiuto del Prof. Malaguzzi-Valeri. Fu il primo ad istituire in Italia la Scuola di Specialità in Nefrologia, ed il sottoscritto, allievo del Prof. Bonomo, in Clinica Medica, fu uno dei primi a frequentare la Scuola di Specialità negli anni '70. Oggi, a seguito di quel progetto descritto e realizzato nel corso di 30 anni, la nefrologia pugliese è rappresentata da 5 professori ordinari di cui in questo momento l'ultimo è Giovanni Strippoli, già professore ordinario aggiunto di Epidemiologia Clinica nell'Università di Sydney e oggi ordinario di Nefrologia nell'Università di Bari. Comunque ai Professori Ordinari, Loreto Gesualdo nell'Università di Bari, Giuseppe Grandaliano nell'Università Cattolica di Roma, Giovanni Stallone nell'Università di Foggia e Giuseppe Castellano nell'Università Statale di Milano, si devono aggiungere i professori associati Carlo Manno, Giovanni Battista Pertosa, Gianluigi Zaza ed i prossimi professori associati Francesco Pesce a Roma e Marco Fiorentino a Bari. Tutti questi allievi hanno svolto un ruolo importante dal punto di vista scientifico e clinico nello sviluppo della Scuola Nefrologia Pugliese, come vincitori di progetti di ricerca finanziati e nuove attività cliniche avviate nella Scuola e partecipando a numerosi Congressi Nazionali ed Internazionali (Figura 3). Comunque desidero sottolineare che non si può dimenticare l'importante ruolo svolto dai biologi nella Scuola. È stata molto fertile la collaborazione tra nefrologi e biologi ai fini della ricerca scientifica nel corso degli anni. Pertanto oggi sono presenti nella Scuola biologi che hanno dato lustro dal punto di vista scientifico e che sono progrediti nella carriera accademica, come Elena Ranieri, Professore Ordinario di Patologia Clinica nell'Università di Foggia, Paola Pontrelli Professoressa Associata di Patologia Clinica e Fabio Sallustio, Professore Associato di Scienze Biologiche nell'Università di Bari. Il numero di biologi e biologhe che ha frequentato la Scuola, nel corso degli anni, è stato elevato per l'enorme attività scientifica che è stata e viene tuttora svolta. Questo fertile connubio tra Nefrologi e Biologi ha radici profonde. Su mia proposta negli anni '90, nella Facoltà di Medicina di Bari, fu istituita la Scuola Diretta a Fini Speciali di Tecnico di Laboratorio Biomedico, trasformata negli anni successivi in Laurea di primo livello e dopo in Laurea magistrale.



**Figura 3: Partecipazione della Scuola Nefrologica Barese al Congresso della Società Italiana di Nefrologia (SIN), Rimini, ottobre 2022. Da sinistra verso destra: il sottoscritto, Pontrelli P, Ranieri E, Simone S, Grandaliano G, Pertosa G, Pesce F e Porri MG.**

Negli anni successivi furono costituiti il Consorzio Europeo per gli studi della IgA nefropatia, supportato da un finanziamento dell'Unione Europea, la Rete regionale di omiche applicate agli esseri viventi, supportato da un finanziamento del Ministero dell'Università, e la rete nazionale di omiche applicate ai Trapianti Renali, supportato da un finanziamento del Ministro della Salute.

Un'altra importante iniziativa, che ha permesso a medici e biologi di collaborare nella ricerca, fu la richiesta, da parte mia, di istituire il Dottorato di ricerca in Scienze Trapiantologiche. Questa richiesta fu da me avanzata dopo aver costituito il Dipartimento di Emergenza e Trapianti di Organi e Tessuti, che diressi per il primo triennio. Inoltre per più di 25 anni sono stato il coordinatore delle attività trapiantologiche in Puglia. Dopo 24 trapianti di rene da donatore vivente, effettuati dal 1973 al 1983, iniziò negli anni '90 un'intesa attività prima con il trapianto di rene, dopo quello di fegato ed infine quello di cuore. Recentemente, in occasione del Congresso Nazionale della Società Italiana Trapianti di Organi e Tessuti, che si è tenuto a Trieste nel mese di ottobre 2022, mi è stata assegnata una Targa per aver dedicato una vita all'attività dei trapianti di organi (Figura 4). In quell'occasione si è trascorsa una bella serata con i colleghi nefrologi partecipanti al programma nazionale trapianti di reni (Figura 5).



**Figura 4: Premio "Una vita al servizio dei Trapianti di Organi". Trieste, ottobre 2022. Da sinistra verso destra: Stallone G, Gesualdo L, il sottoscritto, Grandaliano G, Castellano G e Zaza G.**





Figura 5: Una serata a Trieste con alcuni nefrologi coinvolti nel programma trapianti di rene a livello nazionale. Da sinistra verso destra: Biancone L (Torino), La Manna G (Bologna), Maggiore U (Parma), Garosi G (Siena), Zaza G (Foggia), Castellano G (Milano), Gesualdo L (Bari), il sottoscritto, Minetti E (Milano), Stallone G (Foggia), Grandaliano G. (Roma).

### **La mia famiglia e l'attività extra-lavorativa**

Devo confessare che non sono stato un padre esemplare per la mia scarsa presenza in famiglia; però sono stato fortunato perché questo compito è stato completamente svolto da mia moglie che, in qualità di docente nella scuola, ha saputo seguire con affetto i nostri due figli sino al conseguimento della laurea. Mio figlio Stefano, oggi, è Professore Associato di Cardiochirurgia nel Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA. Mia figlia Valentina, dopo un lungo periodo trascorso nel mondo della moda, ha deciso da qualche anno di intraprendere una nuova attività costituendo la Puglia Concierge per turisti stranieri.

#### La mia passione per lo sport

Questa passione è vissuta da molti decenni praticando sport non agonistico, quale una corsa di 8-10 km un paio di volte a settimana prima ed ora una volta a settimana, preferibilmente la domenica. Nel mese di marzo ho partecipato alla Run Like a Deejay di 10 km in pianura a Bari con buon successo (Figura 6). Quindi nel mio libro "Manuale della Dieta Mediterranea" dove consiglio ai pazienti di praticare attività fisica moderata, a seconda dell'età, metto in pratica questo consiglio anche per me stesso ogni settimana. Ho constatato di persona come con l'avanzare dell'età, dopo la corsa, c'è una maggiore velocità di pensiero e ideazione, grazie all'ossigenazione delle cellule cerebrali durante l'attività fisica.

Sono un appassionato di calcio, tifoso della Juventus e del Bari. Vado spesso allo stadio, specialmente quando ci sono squadre che possono esprimere il bel gioco. basato sulla velocità, prestanza fisica ed intelligenza nel saper smarcarsi. I recenti campionati del mondo sono stati una prova testimoniale di questo tipo, intelligente e divertente, di gioco del calcio.



Figura 6: Arrivo al traguardo dopo aver percorso la Run Like a Deejay di 10 km in pianura a Bari nel marzo 2023.

### La mia passione per il cinema ed il teatro

Il buio della sala cinematografica mi affascina perché è il luogo ideale per apprezzare e criticare un buon film; d'altronde i film in concorso nei Festival si proiettano solo in sale cinematografiche. Si tratta di un luogo completamente differente da quello di casa dove spesso, alla televisione, si vedono anche buoni film ma non si apprezzano perché, stando in casa, ti ricordi sempre quello che c'è da fare. Pertanto la prova di questa passione è testimoniata dalla frequentazione delle sale cinematografiche quando sono proiettati film interessanti. In conclusione, il film la domenica è quasi d'obbligo.

Frequento meno il teatro, ma sono presente quando ci sono delle buone rappresentazioni teatrali realizzate da artisti di alto livello professionale.

### **Conclusioni**

Lo scopo di questo articolo è stato, principalmente, quello di narrare come è nata la Scuola Nefrologica Barese, basata principalmente sul mio impegno e su quello dei miei allievi. La mia più viva speranza è che i miei allievi si ricordino sempre di perseguire obiettivi di eccellenza scientifica e, quando dovranno scegliere una persona da formare, quale potenziale futuro giovane ricercatore, osservino sempre i due principi fondanti della Scuola: serietà professionale, basata su un'ottima conoscenza clinica, e serietà scientifica, supportata da un'ottima produzione scientifica.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Timio M. Professor F.P. Schena: an all-round protagonist of nephrology. G Ital Nefrol. 2010 Nov-Dec;27(6):681-4.
2. Schena F.P., Fogazzi G.B. Interviste con la Storia della Nefrologia Italiana. pag 165- 174, 2016 Wichtig Editore, Milano.

## Decision making, legal capacity e protezionismo giuridico dei (presunti) incapaci: lo stato dell'arte in Italia

Specialità e professioni a colloquio

**Fabio Cembrani**<sup>1</sup>

1 Professore a contratto, Università degli Studi di Verona



Fabio Cembrani

**Corrispondenza a:**

Fabio Cembrani

E-mail: f.cembrani@gmail.com

### **ABSTRACT**

A partire dalla polisemia della capacità e dai suoi numerosi volti espressivi, l'Autore analizza come e con quali modalità sia di regola affrontata, nei luoghi della cura, la questione della validità del consenso e del rifiuto informato. Per poi discutere quali siano state, in questa materia, le modifiche apportate dalla Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità (CRPD) pienamente ratificata dall'Italia anche se la legge sul consenso informato e sulle disposizioni anticipate di trattamento (legge n. 219 del 2017) non ne ha tenuto conto. Formula, infine, qualche suggerimento pratico per promuovere la pratica virtuosa del supporto decisionale che non si è ancora sviluppata negli ambienti di cura italiani.

**PAROLE CHIAVE:** capacità giuridica, capacità di prendere una decisione, Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità, protezionismo giuridico

## Introduzione

A partire dalla polisemia della capacità (capacity), dai suoi complessi significanti e dal binarismo radicalizzato dal diritto italiano che la collega al suo estremo opposto cioè all'incapacità (inability o no self), in questo breve saggio saranno affrontate le catene del pregiudizio che si oppongono al principio dell'uguale riconoscimento davanti alla legge stabilito dall'art. 12 della Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità (CRPD) adottata a New York nel 2006, pienamente ratificata anche dall'Italia (legge 3 marzo 2009, n. 18). L'obiettivo che mi prefiguro è di verificare in quali circostanze i clinici si pongono il problema della validità/invalidità del consenso e del rifiuto informato, con quali strumenti e con quali tecniche la decision making può essere esplorata nei luoghi della cura, se il modello scientifico di investigazione della razionalità cognitiva sia o meno a tenuta, la sua conformità e coerenza rispetto ai presupposti teorici del capability approach e se, infine, il pieno riconoscimento della capacità giuridica universale stabilito dall'art. 12 della CRPD possa esporre le persone più vulnerabili ad un ancora maggiore livello di rischio rispetto a quello attuale.

La scelta di proporre questa riflessione ai nefrologi italiani non è casuale; non lo è perché le questioni affrontate interrogano sempre più frequentemente il clinico [1] e per l'interesse che la Società italiana di Nefrologia (SIN) ha dimostrato avere su questa particolare tematica sia pur in riferimento all'avvio/sospensione del trattamento dialitico nelle persone anziane affette da una malattia renale cronica in fase avanzata [2].

### **La polisemia della capacità ed i suoi numerosi volti espressivi: la capacità giuridica (legal capacity) e la capacità di prendere una decisione libera e consapevole (decision making)**

In linea generale, la capacità può essere rappresentata come l'attitudine del soggetto di essere l'(autentico) autore e l'unico (reale) protagonista delle personali scelte di vita. Al di là della sua apparente immediatezza, il concetto non è affatto semplice [3] per lo statuto autonomo delle sue diverse componenti interne e per le altre nozioni che ad esso si accostano scomponendone i livelli di problematicità; tra tutte, la responsabilità e la libertà, perché solo le persone libere sono in grado di valutare in piena autonomia ed indipendenza le circostanze della vita, di dare un giusto peso alle diverse opzioni che ci sono ogni qual volta si deve assumere una decisione e di controllare gli eventi ambientali che si oppongono a realizzare le loro personali preferenze in modo da finalizzare la scelta.

La capacità è così un costrutto filosofico-politico ampio e complesso la cui polisemia, riscontrabile già nel linguaggio comune, diventa ancor più evidente nel lessico giuridico per la pluralità dei contesti al cui interno essa ha trovato pieno accoglimento sia pur con colorazioni ed intensità diverse, non sovrapponibili, impossibili da mettere tra loro in relazione recuperando e condividendo una matrice trasversale comune [4]. Capacità giuridica (Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità, art. 12), capacità di agire (legge n. 219 del 2017, art. 1, quinto comma), capacità di intendere e di volere (legge n. 219 del 2017, art. 4, primo comma e art. 5, primo comma), impossibilità di provvedere ai propri interessi (art. 404 c.c.), capacità di fare testamento (art. 591 c.c.), capacità di partecipare coscientemente al processo (art. 70 c.p.p.), capacità processuale (art. 75 c.p.c.), capacità per l'esercizio del diritto di voto (art. 48 Cost.) e capacità di prendere una decisione libera e consapevole (Corte cost., ord. n. 207 del 2018 e sent. n. 242 del 2019) sono, così, i volti con cui la capacità è stata recepita e formalizzata nei tanti luoghi del diritto italiano. A confermare la sua eclettica polisemia, acuita dai vaghi legami che si colgono quando si cerca di collegare lo spettro dei suoi molteplici significanti, dalle sovrapposizioni di senso che si colgono nelle sue molteplici espressioni, dalle loro palesi analogie e dalle loro profonde diversità.

Da qui l'esigenza di chiarire qual è la capacità sulla quale ci si deve focalizzare ogni qual volta si dubiti la validità, l'autenticità e la robustezza della decisione di cura assunta dalla persona senza essere condizionati dalla scelta compiuta dal legislatore italiano il quale, nella legge 22 dicembre 2017, n. 219 ('Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento'), si è alternativamente richiamato alla capacità di agire (art. 1) e alla capacità di intendere e di volere (artt. 4 e 5) che sono figure giuridiche sicuramente correlate ma non del tutto sovrapponibili [5]. Con una scelta sicuramente infelice sulla quale non si è appiattito il Giudice costituzionale che sembra averne riconosciuto, con una decisione coraggiosa, la loro sostanziale inappropriata ammettendo che il fondamento della decision making è la capacità di prendere una decisione libera e consapevole [6]. Così invitandoci a ripensare le coordinate generali dell'autonomia decisionale della persona e a superare il dogma della soggettività giuridica e del presunto binarismo capacità/incapacità perché avulsi dai presupposti teorici del capability approach [7, 8] e dalla CRPD adottata a New York nel 2006 dall'Assemblea Generale dell'ONU. Cosicché è sulla capacità di prendere una decisione libera e consapevole che ci si dovrà focalizzare ogni qual volta si affronta la validità sia del consenso che del rifiuto informato nel campo della cura mettendo da parte gli stereotipi provocati da quell'astratto soggetto di diritto che si oppongono alla radicale mutazione antropologica prospettata dalla CRPD.

### **Le circostanze della vita reale in cui i medici si interrogano sulla robustezza e sull'autenticità della decisione di cura**

Poniamoci ora un altro interrogativo chiedendoci in quali situazioni della pratica clinica la capacità della persona di accettare o di rifiutare la cura ponga problemi pratici potendo essere messa in discussione la sua robustezza, autenticità e validità. I contesti e le circostanze sono sicuramente eterogenei.

Dubbi sulla capacità decisionale emergono, infatti, ogni qual volta la scelta terapeutica di cui il titolare del diritto viene investito sia particolarmente ostica e difficile, in quelle situazioni cioè il cui esito finale non è dato per scontato potendo la scelta del bivio innescare ragionevoli e prevedibili effetti negativi sulla sua salute. Ciò a causa di un condizionamento di difesa rinforzato dal Codice di deontologia medica del 2014 il quale, proprio nelle situazioni gravate da un elevato rischio di mortalità o di effetti avversi, invita il professionista ad acquisire il consenso o il dissenso del paziente in forma scritta e sottoscritta o con altre modalità di pari efficacia documentale (art. 35). Previsione, questa, rinforzata dalla legge n. 219 del 2017 che, all'art. 1, comma 4, ha previsto l'obbligo di raccogliere il consenso informato documentandolo sempre in forma scritta con l'ulteriore esigenza di ricorrere alla sua video-registrazione nell'ipotesi in cui ciò non sia possibile a causa dello stato clinico della persona. La situazione più frequente è, tuttavia, quella in cui la persona oppone il suo rifiuto ad un trattamento terapeutico salva-vita perché ogni qual volta questo avviene ciò su cui si dubita è la ragionevolezza, la razionalità e la validità del rifiuto che espone la persona ad un rischio certo, soprattutto quando lo si esamina in astratto senza considerare qual è effettivamente il suo telaio identitario. Quasi che la razionalità e la ragionevolezza siano ambiti concettuali circoscritti, ben determinati o facilmente delimitabili che non ammettono gli schemi alternativi devianti dal comune sentire e quasi che l'assioma delle preferenze individuali sia estraniabile dal menù delle scelte e dalla volontà [9]. Dimenticando che la ragione non sorge mai sul nulla, anche perché la struttura complessa delle preferenze non sempre è destinata a massimizzare gli effetti della scelta finale coesistendo, in ogni persona umana, numerosi ordinamenti di propensioni valoriali non sempre in piena sintonia con le scelte realmente compiute. Ciò nonostante, è proprio nel caso del rifiuto terapeutico che i clinici mettono spesso in discussione la validità e la robustezza della scelta di cura e la prassi, in queste situazioni, è quella di far ricorso alla consulenza psichiatrica chiedendo

un giudizio di valore sulla capacità di intendere e di volere della persona; quasi che la non accettazione della cura proposta e rifiutata sia la cartina al tornasole di un (presunto) disturbo psicopatologico che richiede la messa in protezione del presunto incapace e la sua sostituzione vicaria per il suo eterocontrollo guidato da altri. Per contro, nessun problema emerge nell'ipotesi di accettazione della cura proposta anche quando la decision making della persona non è a perfetta tenuta o a causa di una infermità mentale o per i variegati fattori ambientali capaci di influenzare e di condizionare la nostra autonomia mettendo a nudo la debolezza costitutiva dell'assunto cartesiano. Circostanza, questa, ben evidenziata dal Giudice delle leggi italiano nella sentenza che ha rigettato l'ammissibilità costituzionale del referendum popolare abrogativo per la depenalizzazione dell'omicidio del consenziente e dell'eutanasia (sent. n. 50 del 2022) nella parte in cui la suprema Corte ha ammesso che

“le situazioni di vulnerabilità e debolezza [...] non si esauriscono, in ogni caso, nella sola minore età, infermità di mente e deficienza psichica, potendo connettersi a fattori di varia natura (non solo di salute fisica, ma anche affettivi, familiari, sociali o economici); senza considerare che l'esigenza di tutela della vita umana contro la collaborazione da parte di terzi a scelte autodistruttive del titolare del diritto, che possono risultare, comunque sia, non adeguatamente ponderate, va oltre la stessa categoria dei soggetti vulnerabili” [10].

Un'altra situazione, altrettanto frequente, in cui i clinici manifestano dubbi sulla robustezza della scelta di cura è quella in cui la persona è affetta da una disabilità, soprattutto di natura mentale, intellettuale e cognitiva. In queste situazioni ciò che appare evidente è l'esistenza di un pregiudizio di fondo, ben radicato in tutti i luoghi della cura: l'interferenza negativa provocata da questi stati patologici sulla razionalità della scelta mediata dalla costante compromissione della capacità di intendere e di volere. Quasi ad ammettere, presuntivamente, che queste disabilità la interferiscano sempre e comunque mettendo così fuori gioco gli stessi presupposti-base del consenso informato, senza considerare, come hanno fatto i Supremi giudici, che possono

“[...] esistere degli spazi di autonomia e libertà decisionale residui anche i pazienti sottoposti a TSO” essendo necessario, anche in queste pur marginalissime situazioni, “un approccio multi-dimensionale, basato sulla valutazione, nel singolo paziente, della capacità di prestare consenso [...]” [11].

Capacità, quest'ultima, che non può essere confusa con la capacità di intendere e di volere che resta a fondamento dell'imputabilità perché posizionata su un piano del tutto diverso rispetto a quello in cui vive e si nutre la capacità di prendere una decisione libera e informata, risultando quest'ultima strettamente dipendente dall'identità di ogni essere umano, dal suo compasso biografico [12], dai suoi valori di riferimento, dalle sue legittime attese, dalle sue altrettanto legittime speranze, dalle sue relazioni, dai suoi desideri, preferenze, affetti e volontà. Di modo che anche le persone incapaci per la non perfetta tenuta della loro capacità di intendere e di volere sono persone che, a tutti gli effetti, sono quasi sempre in grado di esprimere le loro preferenze, desideri e volontà, di avere interessi di esperienza, di auto-determinarsi nel campo della salute e di rifiutare anche la cura. Nonostante il diritto italiano, insistendo sulla loro messa in protezione e sostituzione vicaria sia pur con strumenti di variabile e progressiva intensità che indeboliscono le soggettività giuridiche finanche al punto di annullarle, abbia radicalizzato il protezionismo giuridico dei presunti incapaci che spesso tracima in tutele burocratiche non appropriate, inopportune e, soprattutto, discriminatorie [13]. Non solo perché la valutazione della decision making non poggia, come si vedrà tra un attimo, su basi scientifiche sufficientemente rigorose e riproducibili ma per il fatto che il suo accertamento realizzato sulla base dei soli presupposti clinici è, in buona sostanza, contrario alla ratio della CRPD.

## La valutazione della capacità decisionale: gli orientamenti italiani

Un complesso ambito problematico sul quale si continua a discutere è se la razionalità del modello scientifico sia o meno in grado di esplorare la qualità, l'autenticità e la robustezza della decision making e di formulare, con il rigore previsto dal metodo della scienza sperimentale, un giudizio finale riproducibile e non contestabile perché formulato sulla base dei criteri previsti da una o più leggi scientifiche universali.

La questione è particolarmente complessa e qualche utilissima indicazione è stata, a questo riguardo, proposta a livello internazionale [14, 15] nel tentativo di correggere gli stili professionali banalizzanti pur senza generalizzare la complessità delle situazioni.

In Italia, lo hanno fatto in tempi relativamente recenti l'Associazione Italiana di Psicogeriatrica (AIP) [16] e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che, in un ampio documento approvato dalla Conferenza delle Regioni e Province autonome [17], ha dato una definizione della decision making precisando che la sua valutazione rientra nella sfera di responsabilità affidata ai clinici che a ciò sono tenuti avvalendosi dei tradizionali strumenti dell'indagine neuro-psicologica coniugata con l'attenta valutazione funzionale di ciò che la persona è effettivamente in grado di fare nelle situazioni della vita reale in cui le sue capacità trovano concreta espressione. Con un approccio, quindi, multi-dimensionale il quale, a partire dal colloquio clinico-anamnestico, deve poi focalizzarsi sull'obiettività clinica integrandola, quando necessario, con la valutazione neuro-psicologica e con gli accertamenti diagnostico-strumentali atti ad escludere le forme secondarie trattabili di compromissione cognitiva. E con la proposta di un discutibilissimo algoritmo della capacità basato sulla presunta predittività di alcune scale proposte a livello internazionale che consentirebbero di selezionare due coorti di pazienti: (a) quelli con punteggi al Mini-mental state examination (MMSE o test di Folstein) compresi tra 20 e 30 che non avrebbero alcuna limitazione cognitiva; (b) e quelli con punteggi al MMSE inferiori a 20 (in alternativa Clinical dementia rating o CDR uguale o superiore a 2) che non sarebbero in grado di prestare il loro valido consenso/rifiuto informato e che potrebbero essere ulteriormente selezionati ricorrendo ad altre testistiche, nello specifico con il Mac Arthur Competence Assessment Tool-Treatment (MacCAT-7) composta da 21 ITEM e la cui somministrazione richiede 15-20 m' o con metodiche analitiche più semplici come la San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent (UBACC) particolarmente promettente per la sua semplicità ed applicabilità nella pratica clinica [18]. C'è naturalmente da chiedersi se queste batterie neuro-testistiche siano realmente in grado di individuare le persone capaci di prestare il loro consenso da quelle non in grado di farlo e che, come raccomandato dalla presa di posizione dell'Istituto superiore di sanità, dovrebbero essere avviate sulle strade previste per la loro incapacitazione legale. E con quale sensibilità e specificità visto e considerato che il MMSE proposto da Folstein nel lontano 1975 non è uno strumento diagnostico nato per questo specifico scopo e che le scale di valutazione più sofisticate, come la Mac CAT-7, pur esplorando i domini cognitivi più complessi (del ragionamento, della pianificazione, della scelta e del controllo) eludono quegli altri aspetti (sociali, relazionali, affettivi ed emozionali) [19] che modulano, spesso inconsciamente, ogni nostro processo deduttivo riducendo o amplificando le diverse opzioni del menù di scelta [20, 21]. Perché la razionalità è un processo straordinariamente complesso, spesso fallibile in quanto influenzato da altri processi, non solo cognitivi (l'attenzione e la capacità di memorizzare più informazioni operando su di esse) ma anche emotivi, sociali [22] e ambientali. Dovendoci chiedere se la selezione, per così dire algoritmica, di chi è in grado di assumere una decisione di cura da chi non lo è possa essere realisticamente fatta ricorrendo a questi diffusi strumenti diagnostici e se il tradizionale modello scientifico, con il suo spettro logico a matrice ipotetica-deduttiva [23], sia uno strumento adatto a realizzare questo particolarissimo scopo e se esso sia o no conforme a quanto previsto dall'art. 12 della CRPD e dall'esigenza di non discriminare le persone nell'esercizio dei loro diritti di libertà.



## **Decision making e Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità: l'uguale riconoscimento davanti alla legge**

Il tramonto del modello dell'incapacitazione legale dei presunti incapaci è una tra le conseguenze più importanti e più impattanti provocate dall'approvazione della CRPD e dalla sua successiva ratifica da parte degli Stati che a questo trattato internazionale hanno deciso di aderire. Purtroppo, se ne è discusso troppo poco negli ambienti di cura fors'anche a causa della amnesia di cui spesso soffre il legislatore italiano il quale, nell'approvare la legge n. 219 del 2017, sembra non essersi accorto del salto di prospettiva imposto dall'art. 12 della Convenzione ONU. Così confermando e rinforzando il ruolo di sostituzione vicaria esercitato dal tutore nel caso degli interdetti e nel caso delle persone in amministrazione di sostegno proprio da questa figura di rappresentanza giuridica fermo restando che nel caso della persona inabilitata per un vizio di mente non così grave da procedere alla sua interdizione è proprio quest'ultima che deve esprimere il suo consenso o il suo rifiuto alla proposta di cura. Causando una tra le tante incoerenze presenti nel nostro ordinamento interno che, non raramente, sembra improvvisamente aprirsi al cambio di prospettiva imposto dalle profonde trasformazioni epocali in corso per poi chiudersi a riccio quando si tratta di declinarle per dar forma e sostanza ai diritti inviolabili della persona umana.

Per il tema qui in discussione l'incoerenza è di tutta evidenza e di altrettanta evidenza sono le sue ricadute pratiche perché la capacità giuridica universale introdotta dalla CRPD e sulla base della quale le persone non possono essere discriminate ogni qual volta esse debbano assumere una scelta (anche di cura), prima accolta dal nostro ordinamento interno è stata poi da esso frettolosamente espulsa con l'aggravante che ciò è avvenuto con l'approvazione di una norma che disciplina proprio l'attività di cura. Quando si sarebbe dovuto declinare il salto di prospettiva imposto dalla CRPD prevedendo quali concrete azioni professionali avrebbero dovuto rinforzare la pratica del sostegno e del supporto decisionale offerto alla persona (supported decision making) e che, si badi bene, non dipendono dall'esistenza di una infermità poiché, come ha rilevato l'organo dell'ONU incaricato di vigilare sulla applicazione della CRPD (il Comitato delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con disabilità), non si può più mettere in discussione la capacità giuridica della persona sulla base dell'esistenza di una presunta o accertata incapacità mentale [24]. Risultando, di conseguenza, non più legittime quelle norme che privano o limitano la libertà della persona, che consentono la nomina del rappresentante legale contro la sua volontà e che ammettono che il decisore possa scegliere sostituendosi alla persona stessa sulla base del criterio di un interesse superiore (best interest) il quale deve comunque tener conto della volontà del diretto interessato espressa nell'attualità o in forma anche anticipata (con le disposizioni anticipate di trattamento e con la pianificazione anticipata della cura) e delle sue personali preferenze.

### **Conclusioni**

La situazione resta molto complessa ogni qual volta, in tutti i luoghi della cura, si pone il problema della validità/invalidità del consenso e del rifiuto informato. In questi luoghi, anche e forse soprattutto a causa delle (incomprensibili) amnesie di cui spesso soffre il legislatore italiano, l'idea che la decision making sia da subordinare all'integrità della capacità di intendere e di volere e la convinzione che quest'ultima capacità possa essere indagata avvalendosi dell'utilizzo della consulenza psichiatrica e/o di strumenti psicometrici validati per altri scopi e con altre finalità sono pregiudizi purtroppo ancora diffusi che si oppongono al salto di prospettiva imposto dalla CRPD. Anche le prese di posizione assunte, al riguardo, dalle Società scientifiche italiane e dall'Istituto superiore di sanità disarmano e non aiutano il clinico il quale si trova spesso da solo nel mezzo del guado, costretto a districarsi nel complesso groviglio prodotto da regole giuridiche diverse, spesso

antinomiche e comunque di non agevole composizione; coesistendo norme che radicalizzano la messa in protezione giuridica dei (presunti) incapaci (come ha fatto la legge n. 219 del 2017) e norme più liberali (CRPD) che, valorizzando la capacità giuridica universale, non ammettono l'opzione di poterle discriminare nella scelta di cura a causa della loro infermità, qualunque essa sia (intellettiva, mentale o cognitiva).

In questa situazione contraddistinta dalla mancanza di una definita e chiara direzione di marcia ciò che dobbiamo responsabilmente chiederci è che cosa il clinico possa concretamente fare ogni qual volta siano in discussione l'autenticità e la robustezza della decision making senza cedere alla tirannia del paternalismo e a quella opposta dell'antipaternalismo che non risolvono le asimmetrie e le solitudini decisionali insite nel crocevia della cura.

In queste situazioni occorre, in primo luogo, mettere da parte i pregiudizi ed i bias cognitivi radicati nelle comunità professionali ammettendo che la fragilità e la vulnerabilità umana non sono sempre il prodotto finale di una qualche forma di disabilità e che la decision making è una realtà estremamente variegata e complessa che risente non solo di variabili cognitive ma di tutta una serie di altri fattori (sociali, ambientali, affettivi ed emozionali) che sono in grado di indirizzarla e di condizionarla. Su questi fattori occorre che il clinico ponga la sua massima attenzione per riconoscerli e caratterizzarli così da offrire ad ogni persona il sostegno umano e professionale che apre alla possibilità di poter esprimere, anche in forma anticipata, la sua volontà e le sue personali preferenze. Senza cedere all'inerzia che di regola provoca la loro incapacitazione legale perché anche chi rappresenta i legittimi interessi della persona non può sottrarsi alla volontà ed alle preferenze espresse da quest'ultima. È solo così che si legittima quel ruolo di garanzia [1] che grava comunque sul medico il quale deve sì rispettare il principio di auto-determinazione anche quando etero-diretta da chi ne ha piena facoltà e legittimità senza però mai abdicare al rispetto della dignità umana soprattutto nel caso di particolare fragilità o vulnerabilità della persona. In queste situazioni occorre così grande attenzione e prudenza dovendoci comunque chiedere se la brusca interruzione "may end up hurting the very people it purports to help" [25] e se le persone più deboli, liberate finalmente dalle catene dell'incapacitazione legale e della sostituzione vicaria come previsto dalla CRPD, non possano trovarsi ancor più esposte al rischio di essere ancora emarginate o abbandonate al loro triste destino. Perché, a ben riflettere, il rischio è reale e lo è in questo particolare momento storico in cui, come purtroppo confermato da recenti casi di cronaca [26], la cultura dello scarto è sempre più pervasiva e diffusa e perché la sfida posta dalla legal capacity universale è una sfida problematica che non potrà sortire gli effetti desiderati se non sarà implementato il supported decision making con un ruolo attivo esercitato, proprio a questo riguardo, dal clinico.

Il superamento dei dispositivi di esclusione radicalizzati dal diritto italiano e che operano nei confronti delle identità più fragili e vulnerabili dovrà così avvenire in maniera graduale e, soprattutto, prudente. Coinvolgendo anche i medici perché, pur essendo da accettare l'idea che il modello scientifico non è da solo in grado di esplorare a fondo la capacità di prendere una decisione libera e consapevole, vero è altrettanto che chi esercita un ruolo di garanzia nei confronti dei più deboli deve prodigarsi per contenere gli abusi, le discriminazioni e le disuguaglianze. Finanche al punto tale da segnalarle all'Autorità giudiziaria come prevede del tutto correttamente il Codice di deontologia medica del 2014 ogni qual volta chi dovrebbe perseguire gli interessi dei più fragili e vulnerabili si oppone o addirittura pretende scelte di cura con ciò incompatibili.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kee Liu, L. Taffei, M. Russel, S. P.Y. Wong. H. Russuel, E.K. Vig, Decision making about dialysis : Beyond just dialysis or death. In J. of the American Geriatric Society, 2023, 71: pp.1378-1385. <https://doi.org/10.1111/jgs.18256>.
2. Documento condiviso SICP-SIN (2015), Le cure palliative nelle persone con malattia renale cronica avanzata, [https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2018/12/26\\_Documento\\_SICP-SIN\\_edited\\_v2.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2018/12/26_Documento_SICP-SIN_edited_v2.pdf).
3. Deleuze, F. Guattari, Che cos'è la filosofia?, traduzione italiana di A. De Lorenzis, Einaudi, Torino, 1996, p. 5 e ss.
4. Falzea, Enciclopedia del diritto, vol. VI, Giuffrè, Milano, 1960.
5. G. Bernardini, La capacità vulnerabile, Jovene, Napoli, 2021, p. 55.
6. Documento di sintesi del gruppo di lavoro in materia di aiuto medico al morire, Aiuto medico a morire e diritto: per la costruzione di un dibattito pubblico plurale e consapevole, in *Recenti progressi in medicina*, 2019, 10, pp. 462-472. <https://doi.org/1701/3246.32161>.
7. Sen, *Commodities and Capabilities*, North-Holland, Amsterdam, 1985.
8. Nussbaum, A. Sen, *The Quality of Life*, Clarendon Press, Oxford, 1993.
9. Szmukler, "Capacity", "best interests", "will and preferences" and the UN Convention on the Rights of Persons with Disabilities, in *World Psychiatry*, 2019;18, pp. 34-41. <https://doi.org/10.1002/wps.20584>.
10. Corte costituzionale, sentenza n. 50 del 2022, Considerato in diritto, punto 5.4.
11. Corte di Cassazione, ord. 11 gennaio 2023, n. 509.
12. Santosuosso, M. Tomasi, *Diritto, scienza, nuove tecnologie*, 3ª ed., Cedam, Padova, 2021.
13. Wahbi, L. Beletsky, Involuntary Commitment as "Carceral-Health Service": from Healthcare-to-Prison Pipeline to a Public Health Abolition Praxis, in *Law, Medicine & Ethics*, 2022; 50, pp. 23-30. <https://doi.org/10.1017/jme.2022.5>.
14. American Psychiatric Association, Guidelines for assessing decision-making capacities of cognitively impaired elderly persons, in *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2012, 10, p. 151.
15. S. Appelbaum, Assessment of Patient's Competence to Consent to Treatment, in *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357, p. 1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp074045>.
16. Cembrani, F. Asioli, A. Bianchetti, L. Ferrannini, E. Mossello, F. Scapati, La pianificazione condivisa della cura e l'autodeterminazione della persona anziana affetta da patologie psicogeriatriche, in *Psicogeriatrica*, 2018, suppl. 1-3.
17. Raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze, Roma 6 agosto 2020, disponibile su [iss.it](http://iss.it).
18. Gilbert, A. Bosquet, Thomas-Anterion et Al., Assessing capacity to consent for research in cognitively impaired older patients, in *Clin Interv Aging*, 2017;26;12:1553-1563. <https://doi.org/10.2147/CIA.S141905>.
19. R. Damasio, *L'errore di Cartesio. Emozione, ragione e cervello umano*, 1995, Adelphi Edizioni, Milano.
20. Khemlami, P.N. Johnson-Laird, Theories of the syllogism: a meta-analysis, in *Psychol. Bull.*, 2012, 138, 427-57. <https://doi.org/10.1037/a0026841>.
21. Goel, G. Navarrete, I. Noveck, The interplay between cognitive neuroscience and theories of reasoning, in *Front Hum Neurosci*, 2017, 10, 673. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00673>.
22. Bago, W. De Neys, The intuitive greater good: Testing the corrective dual process model of moral cognition, in *Journal of Experimental Psychology: General*, 2019, 148(10), 1782-1801. <https://doi.org/10.1037/xge00005333>.
23. Federspil, *Logica clinica*, 2004, McGraw-Hill Companies, Milano.
24. Convention on the Rights of Persons with Disabilities. Article 12: Equal recognition before the law, disponibile su [ohchr.org](http://ohchr.org).
25. S. Appelbaum, Saving the UN Convention on the Rights of Persons with Disabilities – from itself. *Word Psychiatry*, 2019. <https://doi.org/10.1002/wps.20583>.
26. Wijsbek, T. Nys, On the Authority of Advance Euthanasia Directives for People With Severe Dementia: Reflections on a Dutch Case, in *Hasting Center Report*, 2022, 5: 2-47. <https://doi.org/10.1002/hast.1418>.

## In ricordo di John Stewart Cameron

### Necrologi

#### Attilio Losito<sup>1</sup>, Giovanni B. Fogazzi<sup>2</sup>

1 Già direttore della Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto dell'Ospedale Santa Maria Della Misericordia di Perugia

2 SC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

#### Corrispondenza a:

Attilio Losito

E-mail: alosito3@gmail.com

Il 30 luglio 2023 ci ha lasciato John Stewart Cameron. Nefrologo di fama mondiale, socio onorario della SIN, è stato un grande amico della nefrologia italiana. La sua popolarità in Italia è dovuta alle sue grandi doti di maestro di una specialità medica che lui stesso ha contribuito a far nascere e sviluppare.

Nato nel 1934 in Scozia, Cameron studiò medicina presso la *Guy's Hospital Medical School*. Dopo la laurea, il suo primo interesse scientifico fu rivolto al diabete [1]. Grazie a una sovvenzione della *Fullbright Foundation* si recò alla *Cornell University* di New York per lavorare con Ernest Lovell Becker, allievo di Homer Smith. In tale sede, oltre ad apprendere la tecnica della biopsia renale e dell'emodialisi si dedicò allo studio della proteinuria approfondendo in particolare l'aspetto della sua selettività nelle glomerulopatie, fatto che lo portò alla identificazione del cosiddetto "indice di Cameron", che lo fece conoscere alla comunità nefrologica internazionale [2]. Nel 1965 istituì al *Guy's Hospital* una *Renal Unit* autonoma, completa di servizio dialitico, tra le primissime al mondo, attirandovi validi collaboratori. Da allora i suoi interessi scientifici si allargarono dapprima al campo delle glomerulopatie ed alla loro terapia e successivamente al trapianto renale, al metabolismo purinico e alla urolitiasi. La fama derivante dai suoi contributi scientifici e la grande capacità di comunicatore lo resero un popolare conferenziere e *visiting professor* in tutto il mondo, in particolare in Italia dove fu anche relatore al VI congresso della *International Society of Nephrology* a Firenze, nel 1975 [3]. La sua fama attrasse alla sua *Renal Unit* un grande numero di giovani ricercatori e clinici. Per fare un esempio, nel solo biennio 1975-1976 tra laboratorio e corsia giunsero da diversi Paesi sei borsisti a lungo termine e otto *visiting fellows* a breve termine, tra i quali due italiani. Tale fenomeno continuò nei venti anni successivi e questo spiega l'importanza del ruolo formativo svolto a livello mondiale dalla *Renal Unit* diretta da Cameron. Ma non solo, essa accoglieva regolarmente conferenzieri di grande prestigio internazionale, diventando così una fucina di cultura nefrologica prestigiosa e unica. Gli oltre 600 tra articoli scientifici e monografie pubblicati da Cameron ne sono la dimostrazione. In campo formativo tra i tanti testi spicca l'*Oxford Textbook of Clinical Nephrology* del 1998. A questi risultati scientifici si aggiunsero numerosi ed importanti riconoscimenti in qualità di Presidente della *European Dialysis and Transplant Association/European Renal Association* (1984-1987); del *Tenth International Congress of Nephrology* (1987); della *UK Renal Association* (1992-1995); della *International Society of Nephrology* (1993-1995). Nel 1998 fu insignito della onorificenza di *Commander of the Order of the British Empire (CBE)*. Nel 2003 gli fu conferito il *Jean Hamburger Award* della *International Society of Nephrology* e, nel 2004, il *David M. Hume Award* della *National Kidney Foundation*.

Nel 1996, all'età di 62 anni, per motivi di salute Cameron anticipò il suo ritiro dall'ospedale. In quella occasione i suoi colleghi organizzarono una festa in suo onore che si tenne il 18 ottobre dello stesso anno [4]. Vi parteciparono oltre 200 ospiti invitati da tutto il mondo, a dimostrazione del suo ruolo nello sviluppo della nefrologia internazionale.

Come professore emerito Cameron rimase attivo per molti anni come divulgatore scientifico e come storico della nefrologia [5]. Mantenne anche viva l'amicizia con i suoi ex collaboratori di tutto il mondo mediante una corrispondenza periodica che si è protratta nel corso degli anni.

Per spiegare il successo e la popolarità di Stewart Cameron non basta citare la mole e la qualità delle sue pubblicazioni e i numerosi riconoscimenti ma vanno ricordate anche la sua cultura enciclopedica (non limitata alla medicina), la ricchezza dell'eloquio e la schiettezza nei rapporti umani. Gli studenti lo amavano per la precisione con cui affrontava gli argomenti complessi rendendoli comprensibili. I colleghi lo apprezzavano per la franchezza con cui dimostrava il dissenso motivandolo con argomenti scientifici allo stesso modo con cui lui stesso apprezzava la discussione ben argomentata. Nemico delle banalità e della sciattezza nei resoconti scientifici, raramente si usciva da un incontro con Cameron senza qualcosa di nuovo.

Infine, non va dimenticato l'amore per l'Italia sempre dimostrato da Cameron. I tanti nefrologi italiani che per periodi più o meno lunghi hanno frequentato la sua *Renal Unit* sono sempre stati accolti con grande spirito di amicizia e sono sempre tornati "a casa" con un prezioso bagaglio di conoscenze. Regolare fu la sua partecipazione ad eventi scientifici in Italia ma ancora più frequenti sono stati i suoi viaggi e vacanze in luoghi spesso sconosciuti a noi italiani.

Nel momento dell'addio a Stewart Cameron vogliamo qui riconoscere il grande contributo che ha dato alla crescita della nefrologia mondiale e italiana.



John Stewart Cameron (secondo da destra) assieme a Hans Gurland (primo da destra), Vittorio Andreucci e Luigi Migone (terzo e quarto da destra) durante una riunione a Parma nel 1972 per l'organizzazione del congresso dell'EDTA tenutosi a Firenze nello stesso anno (da: Fogazzi GB, Schena FP. *Persone e Fatti della Nefrologia Italiana (1957-2007)*. Milano, Wichtig 2007: 189).

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Cameron JS, Rees JR. The effect of small doses of insulin and glucagon on the human liver. *Clin Sci* 1964; 27: 67-76.
2. Cameron JS, White RHR. Selectivity of proteinuria in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1965; 1: 463–468. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(65\)91593-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(65)91593-x).
3. Cameron JS. Influence of treatment upon the natural history of glomerulonephritis. *Proceedings of the Sixth International Congress of Nephrology, Florence 1975*. Basel, Karger, 1975: 492-499.
4. Pattison J, Sacks S. Festschrift for Professor Stewart Cameron. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: Page 1296. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.6.1296>.
5. Cameron JS. *A History of the Treatment of Renal Failure by Dialysis*. Oxford, Oxford University Press, 2002.