



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 41 • Volume 4
Luglio / Agosto 2024

“Quality” Peritoneal Dialysis

A. Previti, G. Laudadio, P. L. Lentini

Impact of Serum Phosphorus on Hemoglobin: A Literature Review

F. Zirino, A. Lipari, A. Tigano, A. E. Giuffrida, C. Sessa, D. Galeano, I. Alessandrello, R. M. Messina, R. Pilato, W. Morale, V. Calabrese

Lactobacillemia: A Rare Entity in Immunocompromised Patients. Description of a Clinical Case and Literature Review

M. Cornacchiari, A. Mudoni, A. Liccardo, B. Visciano, M. A. Rizzo, P. Cuoccio, L. F. Di Toma

Renal Functional Reserve in Naïve HIV Patients

Carlos G. Musso, R. Juarez, Belloso W, Henry Gonzalez-Torres, M. Capotondo, T. Sergio, F. Cristiano, Gustavo A. Martinez



ISSN: 1724-5990

Organo ufficiale della Società Italiana di Nefrologia

Editor in Chief
Gaetano La Manna

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

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



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

SOMMARIO

Editoriali

“Quality” Peritoneal Dialysis

Antonino Previti, Giorgio Laudadio, Paolo Luca Lentini

Commento a ‘Dialisi peritoneale “di qualità”

Valerio Vizzardi

In depth review

How to Assess the Glomerular Filtration Rate, and Which Method is Deemed Most Reliable?

Fabrizio Cristiano, Cosima Posari, Benito d’Angelo, Alessandra Schiazza, Anna Gigante, Ludovico Caravelli, Alessandra Piano, Stefania Fulle, Jenny Cristiano, Ginevra di Matteo, Guillermo Rosa Diez, Vittore Verratti

Impact of Serum Phosphorus on Hemoglobin: A Literature Review

Fortunata Zirino, Antonella Lipari, Alessia Tigano, Alfio Edoardo Giuffrida, Concetto Sessa, Dario Galeano, Ivana Alessandrello, Roberta Maria Messina, Roberta Pilato, Walter Morale, Vincenzo Calabrese

Brief Report

Risk Factors for Idiopathic Nephrotic Syndrome Relapse in Pediatric Age

Luca Pecoraro, Germana Longo, Mattia Parolin, Enrico Vidal, Nadia Antonucci, Valeria Silecchia, Maria Sangermano, Elisa Benetti

Nefrologo in corsia

ADPKD and IPMN: Mere Coincidence or Double Trouble?

Kristiana Kola, Liliana Italia De Rosa, Martina Catania, Matteo Brambilla Pisoni, Francesca Tunesi, Sara Farinone, Micaela Petrone, Paolo Manunta, Giuseppe Vezzoli, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 Likely Secondary to a New Inactivating Mutation of CASR

Zanchelli, A. Giudicissi, L. Neri, V. Sgarlato, P.F. Bruno, M. Ruggeri, S. Signorotti, D. Apuzzo, E. Notaro, A. Buscaroli

Effect of Plasmfiltration and Adsorption in Cocaine Abuse: A Case Report

N. Coviello, A. Carella, G. Loizzo, C. Prisciandaro, G. Tarantino, MV. Bonfantino, F. D’Elia

Lactobacillemia: A Rare Entity in Immunocompromised Patients. Description of a Clinical Case and Literature Review

Marina Cornacchiari, Anna Mudoni, Amelia Liccardo, Bianca Visciano, Maria Antonietta Rizzo, Paola Cuoccio, Luca Francesco Di Toma

Stenotic FAV: Success of the Collaboration Between Spoke and HUB

Ramona Nicotera, Armando Pingitore, Pietro Prunesti, Salvatore Chiarella, Cinzia Donato, Giovanni Mazzitello, Margherita Bovino, Pierpaolo Cannistrà

Articoli originali

Clinical Thermography for the Management of Hemodialysis Vascular Access

Giuseppe Gatta, Antonio Scardatella, Francesco Aucella, Maria Nardella, David Perpetuini, Michele Tritto, Daniela Cardone, Carlo Lomonte, Arcangelo Merla, Filippo Aucella

Renal Functional Reserve in Naïve HIV Patients

Carlos G. Musso, Rossina Juarez, Belloso W, Henry Gonzalez-Torres, Mercedes Capotondo, Terrasa Sergio, Fabrizio Cristiano, Gustavo Aroca Martinez

The Effect of Dialysate Temperature on Dialysis Adequacy and Hemodynamic Stability: An Experimental Study with Crossover Design

Gerry George Mathew, Suganya Muthukarupiah, Muthamizh Muniappan, Judhajit Maiti, Varadharajan Jayaprakash

Dialisi peritoneale “di qualità”

Editoriale

Antonino Previti¹, Giorgio Laudadio², Paolo Luca Lentini^{1,2}

1 UOS Nefrologia e Dialisi, Ospedale Alto Vicentino, Santorso, AULSS7 Pedemontana, Italia

2 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa, AULSS7 Pedemontana, Italia



Antonio Previti

Corrispondenza a:

Paolo Luca Lentini

UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale “San Bassiano”, Bassano del Grappa (VI), AULSS7 Pedemontana

Via dei Lotti, 40

36061 Bassano del Grappa (VI), Italia

Tel 040424888487

E-mail: paolo.lentini@aulss7.veneto.it

ABSTRACT

La valutazione di un programma di dialisi peritoneale (DP) attivo in un centro nefrologico necessita di indicatori di tipo qualitativo e quantitativo, orientati principalmente su esiti di tipo clinico. Le linee guida internazionali raccomandano il monitoraggio degli esiti dell’impianto del catetere peritoneale e delle sue complicanze, delle infezioni relate al catetere, delle peritoniti, dell’adeguatezza dialitica. Nessuno di questi parametri riesce però a determinare l’efficienza organizzativa di un programma di DP. È auspicabile che centri con programmi di DP con prevalenza ≤ 14 pazienti, quando già in grado di praticare il test di equilibrizzazione peritoneale, salvaguardino il proprio know-how o avviino collaborazioni con nefrologie con programmi di DP consolidati.

PAROLE CHIAVE: qualità, dialisi peritoneale (DP), test equilibrizzazione peritoneale (PET), pressione intra-peritoneale (IPP), telemedicina, dotazione organico

La valutazione di un programma di dialisi peritoneale (DP) attivo in un centro nefrologico passa per indicatori di tipo quali-quantitativo redatti, principalmente, su esiti di tipo clinico. Le linee guida internazionali raccomandano, infatti, il monitoraggio dell'attività dialitica peritoneale esplorando gli esiti dell'impianto del catetere peritoneale [1], le infezioni relate al catetere [2], l'insorgenza di peritoniti [3], l'adeguatezza depurativa [4] (Tabella 1). Questi indicatori hanno però il limite di essere supportati da evidenze di scarsa qualità [5] e di scotomizzare la sfera organizzativa della DP composta da risorse umane, strumenti diagnostici e infrastrutture a disposizione.

Indicatore	Metodo di calcolo	Target	Grado di raccomandazione
Pervietà del catetere	Percentuale di cateteri funzionanti a 12 mesi dall'inserzione	>80%	2C
Danno ad altri visceri (intestino, vescica ecc.)	Percentuale di inserzioni di catetere peritoneale complicate da danno ad organi addominali	<1%	2C
Incidenza di infezioni "inserzione del catetere-relate"	Percentuale di infezioni del catetere insorte entro 30 giorni dal posizionamento del catetere peritoneale sul totale delle inserzioni effettuate	<5%	2C
Incidenza di infezioni "catetere-relate"	Numero di eventi infettivi per anno-paziente	<0,4	2C
Incidenza di peritoniti	Numero di eventi infettivi per anno-paziente	<0,4	1C
Percentuale di pazienti liberi da peritonite	Percentuale di pazienti senza episodi peritonitici sul totale dei pazienti	>80%	2C
Percentuale di peritoniti a coltura negativa	Percentuale di peritoniti a coltura negativa sul totale delle peritoniti	<15%	1C
Kt/V settimanale	Specialmente nei pazienti anurici	>1,7	Non classificato

Tabella 1. Indicatori di esito clinico.

Come noto, ad esempio, la perdita di ultrafiltrazione (UF) è una causa rilevante di drop out dalla metodica peritoneale [6]. A seguito di episodi peritonitici, tanto nella fase acuta [7] quanto successivamente [8], si può assistere a una perdita di UF causata da cambiamenti strutturali della membrana connessi sia con la variazione del trasporto peritoneale che con la possibile formazione di aderenze. Lo studio della pressione intraperitoneale (IPP), secondo il metodo descritto da Durant [9], e il test d'equilibratura peritoneale (PET) possono condurre a una precisa diagnosi delle cause e guidare nell'opportuna revisione della prescrizione riducendo la quota di drop out [10, 11].

Per tale ragione la presenza o assenza di tali strumenti meriterebbe di essere considerata fra gli indicatori di qualità di un programma di DP.

L'8° censimento del Gruppo di Progetto di Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia (GDP-SIN) [6] getta un'ombra sull'uso del PET nelle nefrologie italiane. Dal 2010 al 2022 si evidenzia infatti un progressivo incremento di centri che non ricorrono a questo fondamentale strumento, passando da un marginale 2,2% a un più consistente 11,9%. Considerando le 229 nefrologie italiane oggetto del censimento, ai 2 centri esclusi per cessata attività di DP si sommano ulteriori 27 non in grado di fornire un trattamento di qualità per assenza di PET.

Come sottolineato anche dall'analisi di La Milia [12], questa "disaffezione" per il PET si palesa soprattutto nei centri con programmi di DP più piccoli in cui la prevalenza media è di 12 pazienti. I dati emersi dal censimento rilevano 113 (49,8%) centri con una prevalenza in DP ≤ 14 pazienti [13]. In queste realtà, salvo rare eccezioni, il personale sanitario non è dedicato alla DP, con un numero di altre attività infermieristiche svolte inversamente proporzionale alla dimensione del programma di DP stesso [14]. Con tali presupposti è più facile "perdere" un'attività che implementarne di nuove.

Sfortunatamente, il censimento non esplora la percentuale di centri che attuano la misurazione della IPP, indagine di semplice e rapida esecuzione e non laboratorio-dipendente, la cui diffusione è

limitata solo da elementi di carattere culturale. Tale dato, se incrociato con la percentuale di nefrologie che eseguono i PET, potrebbe forse far comprendere ancora meglio la natura dei vincoli a una DP di qualità.

Alla luce di quanto sin qui riportato, a giudizio degli autori, i centri con le caratteristiche appena descritte dovrebbero essere valutati come centri “a rischio” di perdita di qualità. Un’analisi retrospettiva dei dati dell’8° censimento suggerisce una stratificazione delle nefrologie italiane in 4 categorie: “Centri senza programma di DP”, “Centri senza valutazioni della membrana peritoneale”, “Centri a rischio di perdita di qualità”, definiti come centri in grado di attuare un PET e con una prevalenza in DP ≤ 14 pazienti, “Centri con programmi di DP consolidati” (Figura 1).

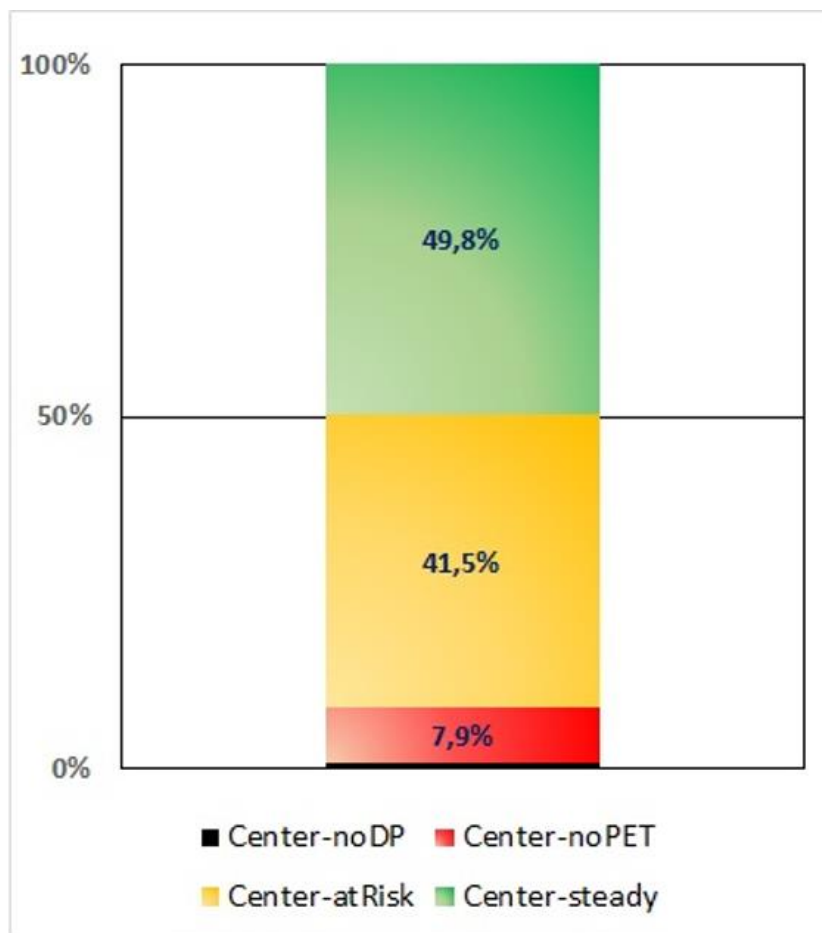


Figura 1. Stratificazione delle nefrologie italiane in base ai programmi di dialisi peritoneale. Center-noDP: centri senza programma di DP; Center-noPET: centri senza valutazioni della membrana peritoneale; Center-atRisk: centri a rischio di perdita di qualità; Center-steady: centri con programmi di dialisi peritoneale consolidati.

Non sono chiaramente identificabili ulteriori canoni organizzativi di rischio per un programma di DP. Alcune indicazioni in merito alla dotazione organica possono essere tratte dalle valutazioni della Commissione di organizzazione dei servizi di nefrologia, dialisi e trapianto della Società Italiana di Nefrologia [15] e dal Documento di indirizzo per la malattia renale cronica del Ministero della Salute [16]. Integrando le indicazioni in merito alla dimensione del personale infermieristico con quelle dei carichi di lavoro emersi dall’analisi di Neri et al. [14], si può ragionevolmente stimare il differente peso specifico dell’unità infermieristica dedicata vs l’unità infermieristica impegnata in un numero crescente di attività (Tabella 2).

Indicatore	Evidenza	Obiettivo
Presenza di un ambulatorio di dialisi peritoneale e di un referente medico	Funzionigramma del centro, Carta dei servizi	
Personale infermieristico congruo [14, 15]	Funzionigramma del centro, Carta dei servizi	<p>≥2 infermieri per programmi di dialisi peritoneale ≤20 pazienti</p> <p>≥3 infermieri per programmi di dialisi peritoneale da 21 a 35 pazienti</p> <p>≥4 infermieri per programmi di dialisi peritoneale da 36 a 50 pazienti</p> <p>Nota: Infermiere NON dedicato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <14 pazienti = 0,3 unità • >14 pazienti = 0,5 unità <p>Infermiere dedicato = 1 unità</p>
Esecuzione di valutazioni della cavità peritoneale e del programma dialitico (pressione intraperitoneale, test di equilibratura peritoneale, adeguatezza dialitica)	Report di attività	
Presenza di sistemi di telemedicina	Report di attività	

Tabella 2. Indicatori di processo.

Fra gli elementi organizzativi e infrastrutturali, merita di essere annoverata anche l'implementazione dei sistemi di telemedicina che, nell'ambito della dialisi peritoneale, si declinano non solo nella televisita e telemonitoraggio, ma anche nella teleassistenza volta all'*empowerment* dei pazienti e dei loro *caregiver* [17]. La teleassistenza, in particolare, se applicata come strumento specificatamente infermieristico e a condizione di avere del personale ad essa dedicato, permette di approdare all'opzione del "video-training" e del "video-caregiver" nei pazienti con necessità di supporto permanente [18]. Quanto detto non è da intendere solamente come un elemento per la semplificazione logistica dell'assistenza, ma anche come un veicolo per la diffusione e il mantenimento della metodica dialitica peritoneale in luoghi già dotati di un'assistenza medico-infermieristica generale (es. Residenza Sanitaria Assistenziale) secondo il modello "telemedicina professionista sanitario – professionista sanitario" enunciato nel Decreto Ministeriale 77/2022. Nelle linee di indirizzo della Società Italiana di Nefrologia, sono riportati degli indicatori di esito che al momento non sono associati a *benchmark* di riferimento.

Il GDPD-SIN ha recentemente individuato alcune aree di intervento volte a garantire il futuro della dialisi peritoneale [12, 19], come il miglioramento della pratica clinica tramite corsi di formazione o l'istituzione di una rete basata sul modello HUB-Spoke. Proseguendo nel solco tracciato e nell'ipotesi di un possibile PDTA che normi questi percorsi, gli autori suggeriscono di affiancare ai più noti indicatori di esito anche degli indicatori di processo ed esito su base organizzativa (Tabella 2 e 3). Per dar maggior risalto ai comportamenti consolidati e mitigare le variabilità annuali, soprattutto per i centri con programmi di DP più piccoli, per gli indicatori di esito appare più opportuno proporre un periodo di osservazione che contempli un arco di tempo più lungo, come ad esempio un triennio. L'ampliamento delle metriche di valutazione permetterebbe così di perfezionare l'identikit dei centri di DP aprendo alla possibilità di esplorare il rischio di perdita di attività e volumi (Tabella 4) e dando una percezione più completa del servizio offerto (Figura 2 e Tabella 5 per il metodo di calcolo).

Indicatore	Evidenza	Obiettivo
Incidenza di pazienti in dialisi peritoneale (media sull'ultimo triennio)	Report di attività	numero pazienti che hanno iniziato dialisi peritoneale come primo trattamento diviso il numero pazienti che hanno iniziato dialisi (>20%) [6]
Prevalenza di pazienti in dialisi peritoneale (media sull'ultimo triennio)	Report di attività	numero pazienti in dialisi peritoneale al 31 dicembre diviso il numero pazienti in dialisi al 31 dicembre (>15%) [6]

Tabella 3. Indicatori di esito organizzativo.

Prevalenza (media sull'ultimo triennio)	Dotazione tecnica		Sistemi di telemedicina	Dotazione organica
	No PET	PET	con teleassistenza	
≤ 8 pazienti				≥ 2 infermieri
da 9 a 14 pazienti				≥ 2 infermieri *
da 15 a 24 pazienti				≥ 2 - 3 infermieri *
≥25 pazienti				Team multi-professionali**

Tabella 4. Raggruppamento dei centri di dialisi peritoneale per metriche di valutazione PET: test equilibrazione peritoneale; *possibilità di personale infermieristico aggiuntivo per la gestione delle centrali di controllo della telemedicina; **Codice colore: rosso – Centri senza valutazioni della membrana peritoneale; arancione – Centri a rischio di perdita di qualità; verde – Centri con programmi di dialisi peritoneale consolidati.

Indicatore	Valori di riferimento per 50%	Formula
Prevalenza vs HD (%) media ultimi 3 anni	Esito (x) = 15%	$x/30$ (max 100%)
Incidenza vs HD (%) media ultimi 3 anni	Esito (x) = 20%	$x/40$ (max 100%)
Infermieri (n.)	Esito (x) = 2	$x/4$ (max 100%)
Test peritoneali	IPP, PET, Adeguatezza Dialitica	Nessuno = 0% 1 test = 33% 2 tests = 66% 3 tests = 100%
Telemedicina	—	Assente = 0% Telemonitoraggio = 33% Televisita = 66% Teleassistenza = 100%
Peritoniti (eventi/anno-pz) media ultimi 3 anni	Esito (x) = 0,4	$(0,8-x)/0,8$ (min 0%, max 100%)
ESI (eventi/anno-pz) media ultimi 3 anni	Esito (x) = 0,4	$(0,8-x)/0,8$ (min 0%, max 100%)

Tabella 5. Metriche e formule per valutazione dei centri PD con grafico radar.

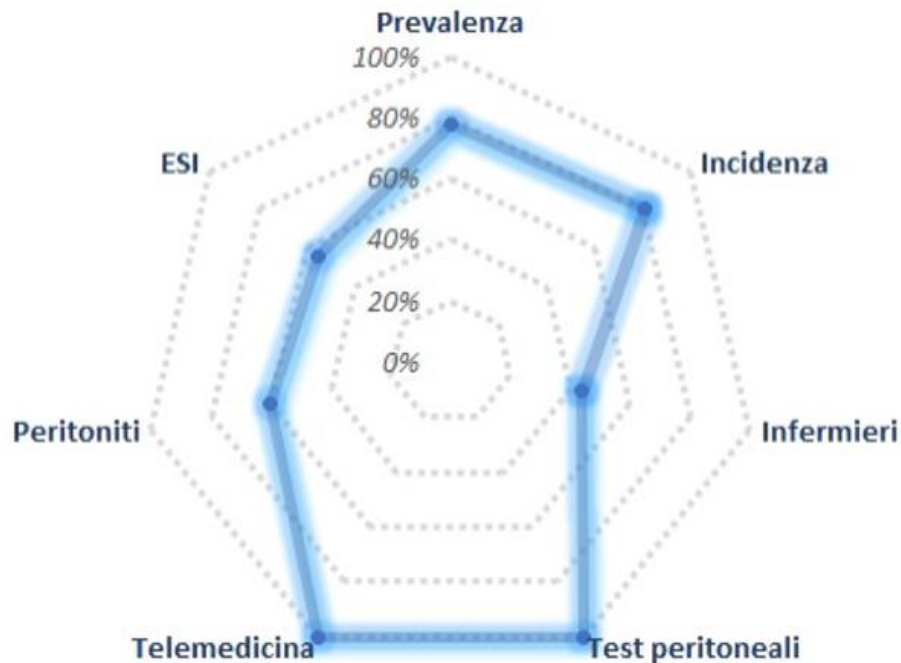


Figura 2. Performance multiparametrica di un programma di dialisi peritoneale. ESI: Exit-Site Infection. Esempio redatto sui parametri triennali del programma di dialisi peritoneale dell’AULSS7 Pedemontana, ambulatori dei presidi ospedalieri San Bassiano di Bassano del Grappa ed Alto Vicentino di Santorso.

Conclusioni

La qualità di un programma di dialisi peritoneale in un centro nefrologico deve essere esplorata in termini di indicatori di processo e di esito, sia clinico che organizzativo. La misurazione dell'IPP e l'esecuzione del PET impattano sulla qualità delle cure proposte e sono strumenti imprescindibili per l'erogazione di un trattamento dialitico peritoneale di qualità. È auspicabile che centri con programmi di DP con prevalenza ≤ 14 pazienti, quando già in grado di praticare il PET, salvaguardino il proprio *know how* e, quando non in grado di attingere a tale strumento per difficoltà tecniche e/o organizzative, avviino collaborazioni con nefrologie con programmi di DP consolidati.

BIBLIOGRAFIA

1. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Perit Dial Int.* 2019 Sep-Oct;39(5):414-436. <https://doi.org/10.3747/pdi.2018.00232>.
2. Chow KM, Li PK, Cho Y, Abu-Alfa A, Bavanandan S, Brown EA, Cullis B, Edwards D, Ethier I, Hurst H, Ito Y, de Moraes TP, Morelle J, Runnegar N, Saxena A, So SW, Tian N, Johnson DW. ISPD Catheter-related Infection Recommendations: 2023 Update. *Perit Dial Int.* 2023 May;43(3):201-219. <https://doi.org/10.1177/08968608231172740>.
3. Li PK, Chow KM, Cho Y, Fan S, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022 Mar;42(2):110-153. <https://doi.org/10.1177/08968608221080586>.
4. Boudville N, de Moraes TP. 2005 Guidelines on targets for solute and fluid removal in adults being treated with chronic peritoneal dialysis: 2019 Update of the literature and revision of recommendations. *Perit Dial Int.* 2020 May;40(3):254-260. <https://doi.org/10.1177/0896860819898307>.
5. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>.
6. Neri L, Viglino G, Vizzardi V, Porreca S, Mastropaolo C, Marinangeli G, Cabiddu G. Peritoneal Dialysis in Italy: the 8th GPDP-SIN census 2022. *G Ital Nefrol.* 2023 Jun 29;40(3):2023-vol3. PMID: 37427898.
7. Albrektsen GE, Widerøe TE, Nilsen TI, Romundstad P, Radtke M, Hallan S, Aasarød K, Øien C, Laegreid IK. Transperitoneal water transport before, during, and after episodes with infectious peritonitis in patients treated with CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):485-91. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.043>.
8. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Mar;11(3):498-506. PMID: 8671821.
9. Durand PY, Chanliau J, Gamberoni J, Hestin D, Kessler M. Routine measurement of hydrostatic intraperitoneal pressure. *Adv Perit Dial.* 1992;8:108-12. PMID: 1361762.
10. Teitelbaum I. Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis: a pathophysiologic approach. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):70-3. <https://doi.org/10.1159/000368972>.
11. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S5-21. PMID: 11098926.
12. La Milia V. The peritoneal equilibration test (PET) – Comment on the 8th GPDP-SIN 2022 Census data. *G Ital Nefrol.* 2023 Jun 29;40(3):2023-vol3. PMID: 37427901.
13. Neri L, Viglino G, Vizzardi V, Porreca S, Mastropaolo C, Marinangeli G, Cabiddu G. Peritoneal Dialysis in Italy: the 8th GPDP-SIN Census 2022 – 2nd Part: the Centers. *G Ital Nefrol.* 2024 Feb 28;41(1):2024-vol1. PMID: 38426673.
14. Neri L, Viglino G, Vizzardi V, Porreca S, Mastropaolo C, Marinangeli G, Cabiddu G. Role of the Opinions of the Nephrologist and Structural Factors in Dialysis Modality Selection. Results of a Peritoneal Dialysis Study Group Questionnaire. *G Ital Nefrol.* 2024 Feb 28;41(1):2024-vol1. PMID: 38426674.
15. COMMISSIONE DI ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI DI NEFROLOGIA, DIALISI E TRAPIANTO, https://documenti.sinitaly.org/wp-content/uploads/sites/7/2017/03/rete_nefrologica.pdf?x64712 (ultimo accesso 12 maggio 2024)
16. DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA MALATTIA RENALE CRONICA, [https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=dossier&p=dadosier&id=65#:~:text=La%20Malattia%20Renale%20Cronica%20\(MRC,che%20colpiscono%20anche%20il%20rene](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=dossier&p=dadosier&id=65#:~:text=La%20Malattia%20Renale%20Cronica%20(MRC,che%20colpiscono%20anche%20il%20rene) (ultimo accesso 9 giugno 2024)
17. LA TELEMEDICINA IN NEFROLOGIA, <https://sinitaly.org/wp-content/uploads/2024/04/01-DOCUMENTO-TELEMEDICINA-SIN-2.pdf> (ultimo accesso 9 giugno 2024)
18. Neri L, Caria S, Cannas K, Scarpioni R, Manini A, Cadoni C, Malandra R, Ullo I, Rombolà G, Borzumati M, Bonvegna F, Viglino G. Peritoneal videodialysis: first Italian audit. *G Ital Nefrol.* 2022 Aug 29;39(4):2022-vol4. PMID: 36073334.
19. Vizzardi V. The future of peritoneal dialysis. *G Ital Nefrol.* 2024 Feb 28;41(1):2024-vol1. PMID: 38426676.

Commento a 'Dialisi peritoneale "di qualità"'

Editoriali

Valerio Vizzardi

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

Corrispondenza a:

Valerio Vizzardi
ASST-Spedali Civili. UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
P.le Spedali Civili, 1, BRESCIA 25123



Valerio Vizzardi

La prescrizione di una dialisi peritoneale di qualità, come per ogni altra terapia farmacologica efficace, è un processo impegnativo che dovrebbe sempre considerare il paziente nel suo insieme. Solo così è possibile analizzare gli eventi dal punto di vista clinico e sociale, permettendo di raggiungere traguardi di cura ottimali. A tale scopo, il percorso di dialisi peritoneale dovrebbe essere preparato ben prima del momento in cui è necessario iniziare il trattamento, in un ambulatorio dedicato, con una serie di valutazioni destinate ad ottimizzare la futura terapia dialitica attraverso una scelta informata e condivisa. Una dialisi peritoneale di qualità inizia *prima*, con una corretta selezione del paziente, che non significa fornire la metodica solo ai pazienti più collaboranti o con meno comorbidità. Al contrario, i candidati alla dialisi peritoneale potrebbero anche essere tutti pazienti fragili, non autonomi, ma con la possibilità di essere assistiti da una collaborazione esterna all'ambito familiare, essendo stati debitamente preparati durante il percorso formativo.

La rimozione delle tossine e la capacità di ultrafiltrazione della dialisi peritoneale devono essere inserite in un meccanismo più ampio, progettato per stabilire obiettivi di cura realistici che garantiscano una buona qualità di vita riducendo al minimo i sintomi clinici e gli oneri del trattamento, garantendo sempre un'alta qualità della cura fornita. Questa concezione "*curativa*" della dialisi peritoneale deve necessariamente prendere in considerazione anche indici di valutazione che permettano al medico di "*misurare*" la dialisi in corso e quindi di fornire un trattamento personalizzato e di qualità.

Nell'articolo «Dialisi peritoneale "di qualità"», gli Autori confermano che per impostare un programma di dialisi peritoneale non sono sufficienti i soli concetti clinici, ma è indispensabile applicare anche adeguati indicatori organizzativi e di esito per fornire al paziente una terapia efficace. Parametri quali il Kt/V dell'urea, la clearance settimanale della creatinina, la determinazione della funzione renale con la diuresi delle 24 ore sono indispensabili per valutare, ed eventualmente correggere, lo schema dialitico nella pratica quotidiana. In particolare, definire la capacità di permeabilità della membrana peritoneale con il Peritoneal Equilibration Test (PET) nelle sue varianti, permette di impostare correttamente il trattamento personalizzando i tempi e i volumi di stasi. Inoltre, i risultati del PET, misurando anche la quantità di ultrafiltrazione e il delta del sodio, permettono di ipotizzare precocemente la presenza di alterazioni della membrana che possono portare alla temibile peritonite sclerosante incapsulante.

Nel testo, gli Autori vogliono altresì sottolineare che la dialisi peritoneale deve essere offerta ai pazienti e ai loro familiari anche dai Centri di Nefrologia che non dispongono della metodica o che non sono attrezzati ad affrontare eventuali difficoltà di percorso, indirizzando i pazienti su altre realtà nefrologiche più consolidate. Questi Centri di riferimento (HUB), validati da indicatori

di processo e di esito, sia clinici che organizzativi, dovrebbero garantire la qualità delle cure proposte, riducendo i dropout precoci.

In conclusione, per un programma di dialisi peritoneale di qualità è necessaria la connessione tra le esigenze cliniche-curative del paziente e la realtà organizzativa della struttura, a sua volta condizionata dalle potenzialità umane, dall'esperienza del personale e dalle risorse logistiche disponibili.

Come valutare la velocità di filtrazione glomerulare e quale metodo è considerato il più affidabile?

In depth review

Fabrizio Cristiano^{1,2}, Cosima Posari¹, Benito d'Angelo¹, Alessandra Schiazza¹, Anna Gigante¹, Ludovico Caravelli¹, Alessandra Piano¹, Stefania Fulle², Jenny Cristiano⁵, Ginevra di Matteo², Guillermo Rosa Diez⁴, Vittore Verratti³

1 UOSD Nefrologia e Dialisi Ospedale di Ortona, Asl 2 Lanciano Vasto Chieti

2 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. d'Annunzio" Chieti – Pescara, 66100 Chieti, Italy

3 Department of Psychological, Health and Territorial Sciences, University "G. d'Annunzio" Chieti – Pescara, 66100 Chieti, Italy

4 Servicio de Nefrología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

5 UOC Farmacia Ospedaliera – Ospedale Clinicizzato di Chieti – Asl 2 Lanciano Vasto Chieti



Fabrizio Cristiano

Corresponding author:

Fabrizio Cristiano

UOSD Nefrologia e Dialisi Ospedale di Ortona, Asl 2 Lanciano Vasto Chieti

Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. d'Annunzio" Chieti - Pescara, 66100 Chieti, Italy;

E-mail: fabrizio.cristiano@asl2abruzzo.it

ABSTRACT

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) continues to rise globally, paralleled by an increase in associated morbidity and mortality, as well as significant implications for patient quality of life and national economies. Chronic kidney disease often progresses unrecognized by patients and physicians, despite diagnosis relying on two simple laboratory measures: estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine analysis. GFR measurement has been grounded in renal physiology, specifically the concept of clearance, with creatinine identified as a suitable endogenous marker for estimating creatinine clearance (CrCl). On this foundation, various equations have been developed to calculate CrCl or estimated GFR (eGFR) using four variables that incorporate creatinine and certain demographic information, such as sex and age. However, creatinine measurement requires standardization to minimize assay variability across laboratories. Moreover, the accuracy of these equations remains contentious in certain patient subgroups. For these reasons, additional mathematical models have been devised to enhance CrCl estimation, for example, when urine collection is impractical, in elderly or debilitated patients, and in individuals with trauma, diabetes, or obesity. Presently, eGFR in adults can be immediately measured and reported using creatinine-based equations traceable through isotope dilution mass spectrometry. In conclusion, leveraging insights from renal physiology, eGFR can be employed clinically for early diagnosis and treatment of CKD, as well as a public health tool to estimate its prevalence.

KEYWORDS: renal function markers, creatinine, cystatin C, inulin, iohexol

Introduction

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) continues to escalate globally, accompanied by an increase in morbidity, mortality, and significant implications for the quality of life of patients and the economies of nations. Any clinical condition resulting from a reduction in the number of functioning nephrons can progress into chronic renal failure, defined by the KDIGO guidelines as “abnormalities in kidney structure or function, present for 3 months, with health implications” [1]. In the real world, chronic kidney disease is a silent ailment often progressing unnoticed by patients and physicians, although the diagnosis relies on two simple laboratory measures: estimated GFR (eGFR) and urine analysis (screening for albuminuria/proteinuria). The glomerular filtration rate remains the premier comprehensive indicator of renal function as it assesses renal clearance and is directly related to the functioning renal mass, serving to classify CKD into stages, calculate medication dosages, and prepare for invasive studies with contrast medium. Early diagnosis of chronic kidney disease aids in delaying progression and reducing associated morbidity and mortality.

Identification of the Glomerular Filtration Process for GFR Measurement in Clinical Practice

Carl Ludwig (1816-1895), pioneered of glomerular filtration identified the glomerulus as a filter. This filtration is regulated by the hydrostatic pressure and modulated by the contraction and vasodilation of the afferent and efferent arterioles. He further hypothesized that the filtered volume decreased along the tubules due to reabsorption, thereby concentrating the end products in the urine [2]. However, to apply the concept of GFR in clinical settings, it was imperative to identify a solute removed solely by filtration, without reabsorption or secretion in the nephron. Later Paul Rehberg pinpointed creatinine as such a solute, given its endogenous production, filtration, and presumed lack of reabsorption or excretion.

<p>Cockcroft-Gault equation</p> <p>Creatinine Clearance = $\frac{140 - \text{age (years)} \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \times 0.85$ (if female)</p>
<p>MDRD-4 (simplified)</p> <p>Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m²) = $175 (\text{Serum Creatinine in mg/dl} \times 0.011312)^{-1.154} \times (\text{age in years})^{-0.203}$ $\times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American/black})$</p>
<p>CKD-EPI (2009)</p> <p>Estimated GFR = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$ $\times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [if Black]</p> <p>Scr (standardized serum creatinine) = mg/dL, $\kappa = 0.7$ (females) or 0.9 (males), $\alpha = -1.329$ (female) or -0.411 (male), Min = indicates the minimum of Scr/κ or 1, max = indicates the maximum of Scr/κ or 1, Age = Years</p>
<p>FAS (2016)</p> <p>1) Estimated GFR = $107.3 / (\text{Scr} / Q)$ for age ≤ 2 to ≤ 40 years 2) Estimated GFR = $107.3 / (\text{Scr} / Q) \times 0.988^{(\text{age} - 40)}$ for age > 40 years Q: the mean or median Scr value for age/sex-specific healthy populations</p>
<p>CKD-EPI cystatin C equation</p> <p>Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m²) = $133 \times \min(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{Scys}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}}$ [$\times 0.932$ if female]</p> <p>Scys = serum cystatin C, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scys/κ or 1</p>
<p>CKD-EPI creatinine-cystatin C</p> <p>Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m²) = $135 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{Scys}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}}$ [$\times 0.969$ if female] [$\times 1.08$ if black]</p> <p>Scr = serum creatinine, Scys = serum cystatin C, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.248 for females and -0.207 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.</p>

Figure 1. Comparative summary of GFR estimation equations, including Cockcroft-Gault, simplified MDRD-4, CKD-EPI creatinine and cystatin C, and the FAS method. These formulas incorporate variables such as age, weight, serum creatinine, and patient demographics to determine renal function.

Estimation of GFR with Endogenous Markers

Creatinine-Based Glomerular Filtration Estimation

Creatinine remains the most widely utilized endogenous marker for estimating renal function in clinical practice, research, and animal models. It is a waste product of regular muscle metabolism. Creatinine, not being protein-bound, is freely filtered by the glomeruli; however, its synthesis is not constant, as it is determined by daily protein intake and muscle trophism. It is also subject to both secretory and reabsorptive mechanisms [3]. These conditions restrict the utility of creatinine as a renal function marker. Gender differences in tubular secretion have also been documented: males may secrete more creatinine than females, which could result in discrepancies in GFR estimation between male and female animals [4].

The initial method to measure creatinine, developed in 1886, was the alkaline picric acid reaction of Jaffé (a colorimetric method). This method's interference with chromogens, such as bilirubin, glucose, or hemoglobin, led to inaccuracies in humans. In rodents, non-specific chromogens could overestimate creatinine by a factor of five. Different methods have been adapted to measure serum creatinine. The enzymatic determination, now considered the reference method in rodents, was validated in 2007 with various reactions with the aid of creatininase, creatinase, and sarcosine oxidase [5]. The measurement of creatinine in serum is prone to different types of error, interferences and imprecision. Serum creatinine certainly represents the most practical and least expensive measurement for stable glomerular filtration rate, however it presents some limitations in the interpretation of the results which may be secondary to both tubular secretion and the presence of muscle mass and protein intake. Even the absolute value of creatinine is subject to some variations such as the reference intervals of each analysis method of each laboratory with the risk of altering each glomerular filtration rate analysis equation. There are limitations in estimating creatinine secondary to muscle trophism because it is a product of muscle catabolism and results difficult in patients with extremely low or high muscular mass (e.g., anorexia, obesity or weight lifter). Creatinine is secreted by tubules and this explains why creatinine clearance overestimates true GFR. Drugs, such as trimethoprim and cimetidine, also interfere with this tubular secretion and this explains why during their intake there is an increase in creatinine values without evident alterations in GFR. The absolute value of creatinine could be altered in some pathological conditions such as liver failure and rhabdomyolysis. The absolute value of creatinine has physiological limits for an accurate estimate of the glomerular filtration rate [20].

Creatinine Clearance Over 24 Hours and Estimation of GFR Using Endogenous and Exogenous Markers

24-hour creatinine clearance has been a prevalent method for assessing GFR in animal models. Yet, it is crucial to acknowledge that the limitations of serum creatinine as a renal function marker impact the precision and accuracy of the 24-hour collection [6]. Blood samples are necessary to measure serum creatinine.

GFR Estimation Using Cystatin-C

Cystatin-C (CysC) is a low molecular weight protein (13KDa) of the family of cysteine protease inhibitors. It is produced by all the nucleated cells of the body, filtered by the glomerulus, and then reabsorbed and metabolised by tubular epithelial cells, excluding its use for clearance on 24 hour urine. Like creatinine, the determination of cystatin C is influenced by factors such as sex, age and chronic inflammatory state [7], but it provides a more precise estimate of glomerular filtration as it is not affected by variables such as muscle mass and activity, or dietary protein intake.

GFR Estimation with Exogenous Markers: Inulin Clearance

The fructose polymer inulin has always represented a specific method for medical students for measuring glomerular filtration [8] due to the intrinsic characteristics of the molecule; in fact inulin is not metabolised, does not bind to plasma proteins and is freely filtered by the glomeruli without being reabsorbed or secreted by the tubular cells. However, considering inulin as the gold standard of the glomerular filtration method presents some limitations: the high cost and cumbersome methods for developing the process such as use with radioactive markers, poor solubility in water and demanding preparation for the solution to be injected (substance dissolve, filter and heat at high temperatures for many hours to remove inulin fragments). Once prepared, inulin is administered as a single intravenous bolus or continuous infusion and plasma and/or urine are collected at different times to calculate clearance. All these steps do not make this method universal.

Sinistrin: The New Inulin?

The measurement of GFR can also be obtained by evaluating the kinetics of Sinistrin FITC and in particular by estimating the half-life. Sinistrin has the advantage of having a lower molecular weight (3500 Da) compared to inulin, it is highly soluble in aqueous solvents at room temperature, it can be used and labeled with FITC fluorescein [9]. Unlike inulin, it does not require any filtration and has the advantage of being able to be used using transcutaneous devices. An instrument composed of two LEDs is required for measuring fluorescence and transcutaneous GFR. The method consists in the intravenous infusion of Sinistrin with the FITC chromophore which emits the fluorescence captured by the instrument. Transcutaneous measurement has proven to be a good method for measuring renal function in murine models and has the advantage, especially in animals, of measuring glomerular filtration in the absence of particular traumas [21].

Transcutaneous Methods for GFR Measurement

To determine glomerular filtration, the intravenous injection of a sinister FITC molecule was studied and then the variation in fluorescence was studied using a device positioned on the skin. The change in fluorescence is used to calculate the elimination half-life of the marker and then convert the half-life data to GFR (ml/min). The main advantage of this method is its non-invasiveness, however it has limitations as it is an indirect method for measuring GFR and therefore requires conversion factors. The main advantage is its independence from blood/urine sampling and laboratory tests with real-time GFR examination, however a limitation to be evaluated is the high cost of the device (\$1000) which makes it impractical for clinical practice [10].

Radiolabeled Tracers

The two most commonly used radiolabeled markers are ethylenediaminetetraacetic acid with radioactive chromium-51 (^{51}Cr -EDTA) and diethylenetriamine pentaacetic acid with radioactive technetium-99 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA), both of which are low molecular weight and freely filtered by the glomerulus.

The method consists in measuring the plasma and urinary clearance of single intravenous injections of radiolabeled substances or alternatively intraperitoneal injection [11]. Blood and urine samples are taken and processed using a gamma counter that estimates GFR. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA has been used in healthy male Wistar rats and in animals with chronic kidney disease or doxorubicin-induced nephritic syndrome [12]. The main limitation of this technique derives from the use of radioisotopes,

which are not easy to find and which require special authorization and specific conservation; furthermore it presents toxicity for operators who must use specific precautions and careful waste management.

^{99m}Tc can dissociate from DTPA and up to 13% of ^{99m}Tc-DTPA can bind to plasma proteins, resulting in an underestimate of GFR [13]. These markers could be useful for verifying GFR but are not preferable in clinical practice.

Non-Radiolabeled Contrast Agents in GFR Assessment

Among the various possibilities for measuring GFR is iothalamate, an ionic contrast agent derived from tri-iodobenzoic acid with a molecular weight of 637 Kda. Bell proposed a rapid HPLC method to detect iothalamate and para-aminohippuric acid in rat serum and urine [14], giving an estimate of both GFR and renal blood flow. This method is not easy to apply as it involves both central venous catheterization, a method not without serious side effects, and the simultaneous collection of blood and urine.

Iohexol/Iohexol-DBS

Iohexol (Omnipaque™, GE Healthcare) is a molecule used as a contrast agent. It is excreted unmetabolised by glomerular filtration, without reabsorption or secretion by renal tubular cells without undergoing hepatic metabolism or interference with blood cells. Its use as a reference method for measuring GFR was established almost 30 years ago in humans [15]. In recent years, the filtration of iohexol in mice has been studied by intravenous injection and subsequent blood sampling for pharmacokinetic analysis. Iohexol is measured by HPLC chromatographic analysis. Schultz et al. described the plasma clearance of iohexol in rats in 2014 using liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry (LC-ESI-MS). They administered different doses of iohexol via the tail vein to male HsdRCCHan:WIS rats, and the animals were sacrificed at different times after infection with iohexol (15, 30, 60, and 90 minutes) to obtain blood samples. Passos et al. validated the plasma clearance of iohexol in rats [16] against the “classical” gold standard, inulin clearance, using capillary electrophoresis, observing a correlation between iohexol and inulin clearance ($r = 0.792$). However, the procedure required large amounts of blood. Carrara proposed the measurement of GFR through experiments on mice using the following scheme: administration of iohexol (129.4 mg) intravenously and subsequent determination on four blood samples after the infusion at times (20, 40, 120, 140 minutes) [17]. While Luis-Lima proposed a further simplified scheme with fewer side effects, always in mice; intravenous administration of 6.47 mg of iohexol and subsequent blood sampling (approximately 10 μ L each) after the infusion at times (15, 35, 55 and 75 minutes) with determination of iohexol by HPLC-UV on the blood and with factor correction equal to 0.89. The advantage of both methods was represented by the fact that they were comparable in their results not only in mice with normal renal function but also in mice with CKD and with a single kidney following nephrectomy [16].

This method has the advantage of using a small quantity of blood, approximately 10 μ L, offering the advantage of carrying out serial samples over time to evaluate the progress of renal function.

Rodríguez-Rodríguez AE et al. have proposed the possibility of using dried blood samples (DBS) while maintaining adequate precision in sample processing [16]. The method consisted of sampling 5 μ L of blood with heparin tubes at times 15, 30, 45, 60, 75 minutes after the infusion of Iohexol and subsequent drying of the blood sample on filter paper (Whatman 903, GE Healthcare) to 24 hours and subsequent extraction with 5% perchloric acid with centrifuge [18]. The measurement of Iohexol

was carried out with the HPLC method; this procedure showed high precision in the determination of GFR in mice.

Turner established a new method of determining GFR using Iohexol with two blood samples and compared it to better known methods such as inulin, creatinine and cystatin-C [19]. Intravenous infusion of 25 mg/kg of Iohexol was performed and blood samples were taken at times 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 minutes; the result showed that the samples taken at the 30 and 90 minute periods represented the average of the values of all eleven blood samples. Thus, Iohexol was proposed as a method to determine GFR through a single intravenous infusion of 25 mg/kg of Iohexol, with subsequent measurements taken within 30 and 90 minutes.

Iohexol represents a precise method for measuring GFR however it may have measurement errors due to sample preparation.

Conclusions

The study of the various methods for calculating GFR is still a topic of study today so that we can achieve a simple, rapid and reproducible measurement in every peripheral structure. The ideal method should avoid 24-hour urine collection, reduce the amount of blood, avoid radiolabeled substances and speed in sample calculation. We have listed several types, each with potential disadvantages. Creatinine and cystatin-C, despite being widely used, sometimes have limitations in determining the real GFR. Radiolabeled markers (^{99m}Tc -DTPA and ^{51}Cr -EDTA) are cheap but unsafe and should be replaced with an alternative method. Inulin represents the most precise method but is difficult to reproduce in a clinical environment due to the costs and complexity of the procedure. Iothalamate is less precise than inulin but more convenient and easier to use. Iohexol represents a precise and safe method but to date it has been studied in mouse models. An alternative may be represented by fluorescent markers such as FITC inulin or FITC sinistrin, also used in the transcutaneous method with the advantage of instantaneous measurement and no use of optimal methodical blood sampling in animals [6]. In conclusion, the method for measuring GFR should depend on the care setting, the resources available, the experience of the researcher and the safety and well-being of the animals.

BIBLIOGRAPHY

1. Awan AAY, Berenguer MC, Bruchfeld A, Fabrizi F, et al. Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2022 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2023 Dec;176(12):1648-1655. <https://doi.org/10.7326/M23-2391>.
2. Inker LA, Silvia Titan. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.016>.
3. Yan AF, Williams MY, Shi Z, Oyekan R, Yoon C, Bowen R, Chertow GM. Bias and Accuracy of Glomerular Filtration Rate Estimating Equations in the US: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024 Mar 4;7(3):e241127. <https://doi.org/10.11001/jamanetworkopen.2024.1127>.
4. Jing J, Pattaro C, Hoppmann A, Okada Y; CKDGen Consortium; Fox CS, Köttgen A. Combination of mouse models and genomewide association studies highlights novel genes associated with human kidney function. *Kidney Int.* 2016 Oct;90(4):764-73. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.004>.
5. Mousa MA, Asman AS, Ali RMJ, Sayed RKA, Majrashi KA, Fakiha KG, Alhotan RA, Selim S. Impacts of Dietary Lysine and Crude Protein on Performance, Hepatic and Renal Functions, Biochemical Parameters, and Histomorphology of Small Intestine, Liver, and Kidney in Broiler Chickens. *Vet Sci.* 2023 Jan 29;10(2):98. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020098>.
6. Teixido-Trujillo S, Luis-Lima S, López-Martínez M, et al. Measured GFR in murine animal models: review on methods, techniques, and procedures. *Pflugers Arch.* 2023 Nov;475(11):1241-1250. <https://doi.org/10.1007/s00424-023-02841-9>.
7. Ntaios G, Brederbeck J, Ojeda FM, Zeller T, Blankenberg S, Schnabel RB. New race-free creatinine- and cystatin C-based equations for the estimation of glomerular filtration rate and association with cardiovascular mortality in the AtheroGene study. *Intern Emerg Med.* 2024 Feb 13. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03529-9>.
8. Besseling PJ, Pieters TT, Nguyen ITN, de Bree PM, Willekes N, Dijk AH, et al. A plasma creatinine- and urea-based equation to estimate glomerular filtration rate in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):F518-F524. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00656.2020>.
9. Chan G, Pino CJ, Johnston KA, Humes HD. Estimating Changes in Glomerular Filtration Rate With Fluorescein Isothiocyanate-Sinistrin During Renal Replacement Therapy. *ASAIO J.* 2023 Aug 1;69(8):810-815. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001947>.
10. Hauser-Kawaguchi A, Milne M, Li F, Lee TY, Luyt LG. The development of a near infrared inulin optical probe for measuring glomerular filtration rate. *Int J Biol Macromol.* 2019 Feb 15;123:255-260. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.034>.
11. Balouzet C, Michon-Colin A, Dupont L, Vidal-Petiot E, Prot-Bertoye C, et al. Comparison of (99m)Tc-DTPA and (51)Cr-EDTA for glomerular filtration rate measurement with the continuous infusion method. *J Nephrol.* 2023 Dec;36(9):2457-2465. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01612-0>.
12. Iversen E, Bengaard AK, Leegaard Andersen A, Tavenier J, et al. Performance of Panel-Estimated GFR Among Hospitalized Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2023 Dec;82(6):715-724. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.05.004>.
13. Lee HT, Jan M, Bae SC, Joo JD, Goubaeva FR, Yang J, Kim M. A1 adenosine receptor knockout mice are protected against acute radiocontrast nephropathy in vivo. 2006. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F1367–F1375. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00347.2005>.
14. Pottel H, Cavalier E, Björk J, Nyman U, Grubb A, Ebert N, et al. Standardization of serum creatinine is essential for accurate use of unbiased estimated GFR equations: evidence from three cohorts matched on renal function. *Clin Kidney J.* 2022 Aug 3;15(12):2258-2265. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac182>.
15. Delanaye P, Pottel H, Cavalier E, Flamant M, Stehlé T, Mariat C. Diagnostic standard: assessing glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Nov 9;gfad241. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad241>.
16. Rodríguez-Rodríguez AE, Luis-Lima S, Donate-Correa J, Diaz-Martín L, Arnau MR, Jiménez-Sosa A, Gaspari F, Ortiz A, Porrini E. Iohexol plasma clearance simplified by Dried Blood Spot (DBS) sampling to measure renal function in conscious mice. *Sci Rep.* 2021 Feb 25;11(1):4591. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83934-2>.
17. Fabiola Carrara, Nadia Azzollini, Giovanni Nattino, et al. Simplified Method to Measure Glomerular Filtration Rate by Iohexol Plasma Clearance in Conscious Rats. 2016. 133(1):62-70. <https://doi.org/10.1159/000445843>.
18. Dejaco A, Dorn C, Paal M, Gruber M, Graf BM, Kees MG. Determination of glomerular filtration rate "en passant" after high doses of iohexol for computed tomography in intensive care medicine—a proof of concept. *Front Pharmacol.* 2024 Feb 1;15:1346343. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1346343>.
19. Turner ME, Laverty KJ, Jeronimo PS, Kaufmann M, Jones G, White CA, Holden RM, Adams MA. Validation of a routine two-sample iohexol

- plasma clearance assessment of GFR and an evaluation of common endogenous markers in a rat model of CKD. *Physiol Rep.* 2017 May;5(9):e13205.
<https://doi.org/10.14814/phy2.13205>.
20. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-308.
<https://doi.org/10.1159/000469669>.
21. Schreiber A, Shulhevich Y, Geraci S, Hesser J, Stsepankou D, et al. Transcutaneous measurement of renal function in conscious mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012 Sep;303(5):F783-8.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00279.2012>.

Impact of Serum Phosphorus on Hemoglobin: A Literature Review

In depth review

Fortunata Zirino¹, Antonella Lipari¹, Alessia Tigano¹, Alfio Edoardo Giuffrida¹, Concetto Sessa¹, Dario Galeano¹, Ivana Alessandrello¹, Roberta Maria Messina¹, Roberta Pilato², Walter Morale¹, Vincenzo Calabrese³

1 Unit of Nephrology and Dialysis, P.O. Maggiore "Nino Baglieri", University of Messina, Messina, Italy

2 Department of General Surgery and Medical-Surgical Specialty, University of Catania, Catania, Italy

3 Unit of Nephrology and Dialysis, Department of Clinical and Experimental Medicine, A.O.U. 'G. Martino', University of Messina, Messina, Italy



Fortunata Zirino

Corresponding author:

Vincenzo Calabrese

E-mail: v.calabrese@outlook.it

telephone number: +39 3208736905

ABSTRACT

Phosphorus is a macroelement found in the body, mostly in the bones as crystals of hydroxyapatite. Higher levels are found in patients affected by chronic kidney disease (CKD). Since the early stage of CKD phosphorous excretion is impaired, but the increase of PTH and FGF23 maintains its level in the normal range. In the last decades, the role of FGF23 in erythropoiesis was studied, and now it is well known for its role in anemia genesis in patients affected by conservative CKD. Both Hyperphosphatemia and anemia are two manifestations of CKD, but many studies showed a direct association between serum phosphorous and anemia. Phosphorus can be considered as the common point of more pathogenetic ways, independent of renal function: the overproduction of FGF23, the worsening of vascular disease, and the toxic impairment of erythropoiesis, including the induction of hemolysis.

KEYWORDS: Phosphorus, Hemoglobin, Anemia, Chronic Kidney Disease, FGF23

Introduction

Phosphorus is a macroelement found in the body; 85% of it is deposited in the bone as crystals of hydroxyapatite, 14% in the intracellular compartment as a component of nucleic acids, plasma membranes and involved in all cellular energetic processes, and only 1% is extracellular [1].

Of the latter, 70% is organic phosphorous and 30% is inorganic phosphorous. Inorganic phosphorous can be protein-bound, complexed with sodium, calcium, and magnesium, or circulating as mono- or di-hydrogen forms. About 800 mg of phosphorous is introduced with the food, and the kidneys filter across the glomerulus about 90% of the daily phosphate load. The residual 10% is excreted by the gastrointestinal system.

Chronic Kidney disease (CKD) impairs phosphorus excretion due to the reduction of the skillful nephron mass. As a consequence of this, parathyroid hormone (PTH) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) are over-secreted from the early stages of CKD, to prevent an increase in serum phosphorous concentration [2].

Both PTH and FGF23 increase phosphorus urinary excretion but, conversely to FGF23, PTH is related to serum calcium due to the relative activation of calcium-sensing receptor (CaSR). Indeed, PTH limits calcium gastrointestinal absorption because it reduces 1,25-dihydroxy vitamin D levels. This negative feedback tray maintains serum calcium and phosphorus within normal ranges in individuals with normal kidney function. The progression of renal disease causes the failure of this equilibrium and hypocalcemia, hyperphosphatemia, and tertiary hyperparathyroidism may occur.

Cernaro V. et al. [2] highlighted in their review as the secretion of FGF23 starts to increase when the glomerular filtration rate (GFR) drops below 90 ml/min/m². Anemia was not manifested with this eGFR because anemia has a multi-etiological pathogenesis, and the only increase of FGF23 is not able per se to cause anemia.

In the last decades, the role of FGF23 in erythropoiesis was well studied. It was known that circulating FGF23 is related to anemia in patients affected by conservative CKD. This information suggests that high serum phosphorus and low hemoglobin level are related via FGF23 [3, 4].

It has always been known that in patients with CKD anemia was mostly caused by inefficient EPO production in the kidneys, but the pathogenetic role of FGF-23 serum levels should be highlighted. FGF-23 is inversely related to GFR and is positively associated with the development of anemia. Among the pathways through which FGF23 impacts hemoglobin level we found the direct reduction of EPO secretion from the kidney and the block of erythroid progeny in the G2 phase of the cell cycle. Thus, an increased FGF23 value impairs the differentiation of the erythroid line and their apoptosis. Furthermore, through the hepatic pro-inflammation molecules secretion, FGF23 promotes hepcidin synthesis, reducing iron availability.

Impaired nephron mass and renal function are related to weak production of erythropoietin (EPO) and, consequently, to the development of anemia. The mainly involved pathways include low blood iron levels, chronic inflammation, increased bleeding risk, EPO resistance, or relative EPO deficiency [5].

The impact of CKD and other electrolytes is studied [6]. The relationships among hyperphosphatemia, anemia, and vascular aging were also demonstrated in patients with normal renal function [7]. Indeed, similarly to the use of calcium-based phosphate binders, in hyperphosphatemia conditions serum phosphorous links serum calcium and precipitates, increasing vascular calcification.

Phosphate Balance and Anemia

It is known that both hyperphosphatemia and anemia share often CKD as a common cause.

Tran L. and colleagues [7] showed an association between anemia and serum phosphate also in a sample of patients without CKD. In detail, they conducted a large observational study on 155.974 individuals dividing the whole sample into tertiles based on phosphorous level: they showed an adjOR of 1.26 to develop moderate anemia and 1.35 to develop mild anemia in the higher tertile compared to middle tertile.

Indeed, differences in eGFR between mild-anemia and moderate-anemia groups (85.0 ml/min/1.73m² and 80.2 ml/min/1.73m², respectively) had, although statistically significant, little clinical impact. The sensitivity analysis conducted by dividing into subgroups for ethnicity and gender showed similar observations.

Although the impact of serum phosphorus on hemoglobin has not been fully investigated, except for cross-sectional design with conflicting results [8], the association between iPTH and anemia was largely studied. Indeed, in 1988 Bogin and colleagues [9] reported that a tenfold increase in intact PTH significantly worsened the median of fragility (MOF) of erythrocytes (0.411 ± 0.006 vs 0.454 ± 0.007 , $p < 0.01$).

Circulating PTH-protein fragments that may accumulate in CKD and C-terminus or N-terminus detection was not accurate due to cross-reaction with these fragments. For this reason, the intact PTH was detected, through a two-site antibody test to detect full-length (1-84, or active) PTH molecules.

Zingraff et al. [10] and Ureña et al. [11] showed an increasing hemoglobin level after parathyroidectomy, posing the hypothesis of an impact of PTH level on anemia and EPO resistance. According to Zingraff, a probable pathogenetic pathway could be found in PTH-caused marrow fibrosis because they detected a relationship between the amount of fibrosis and increased hemoglobin levels. Analyzing the Ureña et al. study, they evaluated both the impact of iPTH and the impact of serum phosphorous on the hemoglobin. In detail, iPTH was correlated with hemoglobin level with an R of -0.54 ($p < 0.001$), and adjOR of serum phosphorous, including age and iPTH among the covariates, was -0.22 (95%CI -0.38/-0.05).

Based on these findings, the management of hyperphosphatemia would reduce hyperparathyroidism incidence and, consequently, it could increase hemoglobin levels. Furthermore, hyperphosphatemia and hyperparathyroidism induce hemolysis and bone marrow fibrosis [8, 10], the management of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism could reduce the direct impact on hemoglobin levels.

Other mechanisms that could explain the impact of hyperphosphatemia on anemia are represented by the polyamines' overproduction and consequent erythropoiesis inhibition and the association between erythrocytes' ATP and phosphorus level, with lactate overproduction and consequent lysis [12, 13].

Phosphate Balance and Anemia in CKD

Limits of many studies were the observational design, the absence of longitudinal evaluation, and the absence of FGF23 level measurement.

As highlighted in introduction, overproduction of FGF23 is associated with iron deficiency, and this data is confirmed by several studies [14, 15].

Patients with CKD, especially patients in end-stage renal disease (ERSD), lose about 1-3 g/year of iron, due to uremia-related platelet dysfunction [16], but transferrin saturation was not always related to anemia. For this reason, we suppose that other pathogenic pathways link phosphorus as a common marker.

In a study of Amnuay K. et al. [17], multivariate analysis including transferrin saturation showed a negative association between phosphorus and anemia of about -0.22g/dl each mg/dl of phosphorus increase (95%CI: -0.38 to -0.049). Like all electrolytes, even phosphate has a “curved shaped risk”, and hemolysis is demonstrated also in hypophosphatemia. This is the possible reason for the low linear slope detected in their study.

Griveas et al. [18] reported in an observational study conducted in 2018 that simultaneous reduction of serum phosphorus (from 6.54 ± 1.27 to 5.05 ± 1.01 mg/dl, $p < 0.05$) and an increase of hematocrit (35.9% vs 37.41%, $p = 0.10$) in six months on dialysis-dependent CKD patients treated with sucroferric oxyhydroxide, without significant differences in serum iron or transferrin saturation.

Similarly, animal experimental study [19] on rats affected by chronic kidney disease and treated with ferric citrate showed an increase of hemoglobin (12.5 vs 13.1 g/dl) and a reduction of serum phosphate (12.2 vs 8.7 mg/dl). Hepatic biopsy did not show significant differences among groups.

As highlighted by several studies on phosphorus binders, the impact of serum phosphorus on hemoglobin is carried out also through an increased erythropoiesis-stimulating agents (ESA) resistance. In fact, the Matsushima et al. [20] detected in their observational study an increased use of ESA in patients treated with sucroferric oxyhydroxide without reduction of serum phosphorus whereas Ikee and colleagues [21] showed a reduction of ESA resistance was also independently related to another iron free phosphorus-binder (Sevelamer carbonate).

Furthermore, Diskin et al. [22] demonstrated that patients with hyperphosphatemia needed higher ESA doses than patients with normal serum phosphorus. Similarly, Kamyar et al. [23] evaluated the relationship between phosphorus and ESA doses in a cohort of 49,215 patients. They showed a significant correlation between phosphorus and ESA dose both in univariate model ($Rho: 0.18$, $p = 0.005$) and in a multivariate model (OR: 0.92, 95% CI: 0.90–0.94) comparing “ESA hypo-responsive” to “most ESA responsive” patients.

No significant differences between hemoglobin and a low reduction of ESA doses were detected by Gubenšek J. et al. [24] in a sample of dialysis dependent patients with little reduction of serum phosphorus.

No association between serum phosphate and hemoglobin was directly computed in this study but we may postulate, based on presented data, that a better phosphorus control could reduce the demand of ESA, with consequent decrease in costs and adverse events. Opposite data were presented in literature. In details, conversely by aforementioned data, Yokoyama et al. conducted a randomized trial on hemodialyzed patients [8] testing the effects of ferric citrate. They detected unvaried hemoglobin levels despite significantly lower ESA resistance simultaneously to a phosphorus increase. Analyzing the sample features, these results could be due to the specific limits of inclusion patients: patients undergoing renal replacement therapy, low range of hemoglobin (9-12 g/dl), and the upper limit of serum phosphorus (7 mg/dl in serum assessment before the dialytic treatment).

Koibuchi et al. showed in their longitudinal analysis a negative association between hemoglobin and ferritin levels, conversely to the positive association of iron deposits with phosphate. Although this study did not directly evaluate the association between phosphorus and hemoglobin, we can suppose that higher serum phosphorus was related with lower hemoglobin levels.

Although the associations among serum phosphate, FGF23, and hemoglobin, no clear relationship between phosphorus and hepcidin was shown. In fact, only a few small observational studies showed this association [25] and the results are not consistent across other studies [26]. However, a trend toward reduced hepcidin levels was noted in patients who took lanthanum based phosphorous binders [27].

Phosphorus, vascular disease and anemia

The impact of high serum phosphorous on vascular disease is clear both in patients affected by moderate CKD [13] and in patients without CKD [28]. Hyperphosphatemia, indeed, causes calcium phosphate precipitation and cellular apoptosis due to the overactivation of Na/Pi co-transporters and a Pit-1 cotransporter with consequent mitochondrial impairment.

Instrumental investigation seems to agree this hypothesis. In fact, unitary phosphate increase seems to be related to retinal venular disorder and anomalous flowmetry as venous congestion [29]. Furthermore, also cardiac doppler imaging shown an altered diastolic function associated with hyperphosphatemia and high calcium-phosphate product [30].

This impact was studied in non-diabetic end-stage renal disease (ESRD) patients by Ishimura et al. [31, 32]. They observed, in a cohort of 421 subjects, that hyperphosphatemia has an impact on vascular calcifications in non-diabetic but not in diabetic ESRD patients. Different electrolytes impact in different subgroups is known. For example, whereas hemoglobin level was lower in hyperkalemic group than normokalemic group in a conservative CKD patients [33], differences on hemoglobin were not detected in dialysis dependent patients of the same ward [34].

According to this finding, as reported by Razzaque [35] in their observational study, lower diameter of vascular calcifications was related in patients with lower phosphate levels, independently of serum calcium concentration.

Also Locatelli et al. [36] strengthened the hypothesis of an impact of phosphorus level on the vascular calcification. Indeed, in their observational study, they showed a reduction of vascular calcification risk in patients treated with various types of phosphate binders such as lanthanum-carbonate or aluminum-based phosphate-binders.

Besides increased vascular calcification, serum phosphorous is related to cell-toxicity and myocardial hypertrophy, leading to a rapid decline in kidney function both in animal experimental models and in human observational studies [37, 41]. A pathogenetic pathway to explain this action of phosphorus was proposed by Smith et al. [42]. According to them, the deposition of calcium phosphate nanocrystals in the extracellular fluid link to a partially phosphorylated glycoprotein called fetuin-A. This linkage is known as fetuin-A-containing calciprotein particle (CCP), and it modulates the expression and secretion of tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-1 β in murine macrophages as well as the expression of type I and type II class A scavenger receptor (SR-AI/II) needed to clear phosphate crystals. The apoptotic reaction induced by phosphorus deposition occurs ubiquitously in the whole organism, including erythropoietic cellular line.

According to this, a cross-sectional study by Dijk et al. [43] and Michel et al. [44] showed an independent and significant linear association between hemoglobin and vascular disease, as well as a role of vascular stiffness on local hemolysis and anemia, respectively. A no less important aspect was the Quality of Life (QoL). In this sense, Wouters HJCM et al. [45] conducted a prospective observational study on 138.670 subjects, among which 5510 presented anemia. They showed that anemia is frequently related to lower QoL, mostly in patients older than 60 years.

Conclusions

Regarding the correlation between anemia and hyperphosphatemia, we currently do not have sufficient studies available in literature. Unfortunately, this limit seems to be related to the lack of research in the field of hemodialysis and the dosage of FGF23 in clinical practice. The measurement of FGF23 would make it possible to start several observational and longitudinal studies useful for understanding the correlation mechanism between hyperphosphatemia and anemia. Although large specifically designed studies are needed to confirm this hypothesis, based on this literature analysis, we can hypothesize that hyperphosphatemia may worsen anemia through various ways, independently by renal function: the overproduction of FGF23, the worsening of vascular disease and the toxic impairment of erythropoiesis as well as inducing hemolysis (Figure 1).

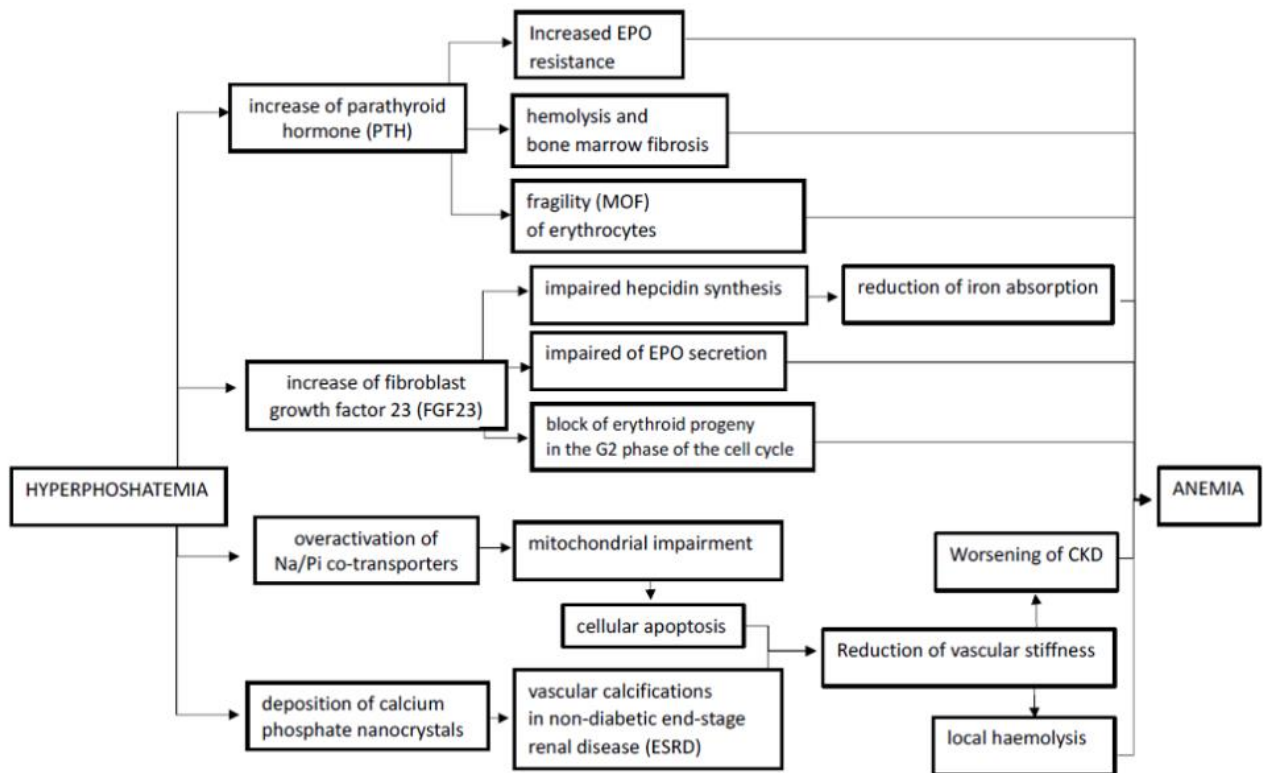


Figure 1. Pathogenic ways related to hyperphosphatemia causing anemia.

BIBLIOGRAPHY

1. Goyal R, Jialal I. Hyperphosphatemia. 2021. In: StatPearls [[Internet]]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
2. Cernaro V, Santoro D, Lucisano S, et al. The future of phosphate binders: A perspective on novel therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014. 23:1459–1463. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.962652>.
3. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020. 16:7–19. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0189-5>.
4. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol*. 2021. 66:R23–R32. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0178>.
5. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2018 71:423–435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>.
6. Prakash S, Bihari S, Lim ZY, Verghese S, Kulkarni H, Bersten AD. Concordance between point-of-care blood gas analysis and laboratory autoanalyzer in measurement of hemoglobin and electrolytes in critically ill patients. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jul;32(6):e22425. <https://doi.org/10.02/jcla.22425>.
7. Tran L, Batech M, Rhee CM, et al. Serum phosphorus and association with anemia among a large diverse population with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. 2016. 31:636–645. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv297>.
8. Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study. 2019. *Sci Rep* 9:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45335-4>.
9. Bogin E, Massry SG, Levi J, et al. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. 1982. *J Clin Invest* 69:1017–1025. <https://doi.org/10.1172/jci110505>.
10. Zingraff J, Drüeke T, Marie P, et al. Anemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 1978. 138:1650–1652.
11. Ureña P, Eckardt K-U, Sarfati E, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron*. 1991. 59:384–393. <https://doi.org/10.1159/000186596>.
12. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. 1:825–831. <https://doi.org/10.2215/CJN.02101205>.
13. Lichtman MA, Miller DR. Erythrocyte glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration in uremic subjects: relationship to extracellular phosphate concentration. *J Lab Clin Med*. 1970. 76:267–279.
14. Czaya B, Faul C. The Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Inflammation and Anemia. *Int J Mol Sci* 20. 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20174195>.
15. David V, Martin A, Isakova T, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*. 2016. 89:135–146. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.290>.
16. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23:1631–1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>.
17. Amnuay K, Srisawat N, Wudhikarn K, et al. Factors associated with erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness anemia in chronic kidney disease patients. *Hematol Rep*. 2019. 11:61–64. <https://doi.org/10.4081/hr.2019.8183>.
18. NDT Abstract Supplement 2018. *Nephrol Dial Transplant*. 33:i1–i660. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104>.
19. Vaziri ND, Nunes ACF, Said H, et al. Route of intestinal absorption and tissue distribution of iron contained in the novel phosphate binder ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant*. 2020. 35:1136–1144. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa053>.
20. Matsushima H, Yasuda T, Oyama A, Miyata. Efficacy and safety of iron-based phosphate binders, ferric citrate hydrate versus sucroferriic oxyhydroxide, on hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32:iii679. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx179.MP673>.
21. Ikee R, Tsunoda M, Sasaki N, et al. Potential influence of sevelamer hydrochloride on responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2012. 17:225–229. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01545.x>.
22. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, et al. Can acidosis and hyperphosphataemia result in increased erythropoietin dosing in haemodialysis patients? *Nephrology (Carlton)*. 2006. 11:394–399. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00674.x>.
23. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2009. 53:823–834. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.040>.
24. Gubenšek J, Buturović-Ponikvar J, Knap B, Marn Pernat A, Benedik M, Ponikvar R. Effect of switching to nocturnal thrice-weekly

- hemodialysis on clinical and laboratory parameters: our experience. *Ther Apher Dial.* 2013 Aug;17(4):412-5. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12088>.
25. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, et al. Heparin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2011;76(2):90-98. <https://doi.org/10.5414/cn107018>.
 26. Yeşilbaş O, Yıldız N, Baykan Ö, Alpay H. Is heparin related with anemia and bone mineral metabolism in children with non-dialysis chronic kidney disease?. *Turk Pediatri Ars.* 2019;54(4):238-245. Published 2019 Dec 25. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.93206>.
 27. Chang YM, Tsai SC, Shiao CC, et al. Effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on fibroblast growth factor 23 and heparin levels in chronic hemodialysis patients [[published correction appears in *Clin Exp Nephrol.* 2017 Feb 23]]. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(5):908-916. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1362-9>.
 28. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009. 4:609-615. <https://doi.org/10.2215/CJN.04100808>.
 29. Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, et al. Serum Phosphorus and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1626-1633. <https://doi.org/10.2215/CJN.02610319>.
 30. Galletta F, Cupisti A, Franzoni F, et al. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med.* 2005;258(4):378-384. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01544.x>.
 31. Ishimura E, Okuno S, Taniwaki H, et al. Different risk factors for vascular calcification in end-stage renal disease between diabetics and nondiabetics: the respective importance of glycemic and phosphate control. *Kidney Blood Press Res.* 2008. 31:10-15. <https://doi.org/10.1159/000112542>.
 32. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients—importance of glycaemic control. *Diabetologia.* 2002. 45:1446-1448. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0920-8>.
 33. Calabrese V, Cernaro V, Battaglia V, Gembillo G, Longhitano E, Siligato R, Sposito G, Ferlazzo G, Santoro D. Correlation between Hyperkalemia and the Duration of Several Hospitalizations in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2022 Jan 4;11(1):244. <https://doi.org/10.3390/jcm11010244>.
 34. Calabrese V, Tripepi GL, Santoro D. Impact of hyperkalemia in length of hospital stay in dialysis dependent patients. *Ther Apher Dial.* 2022 Apr 2. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13847>.
 35. Razzaque MS. Phosphate toxicity and vascular mineralization. *Contrib Nephrol.* 2013. 180:74-85. <https://doi.org/10.1159/000346784>.
 36. Locatelli F, Del Vecchio L. Optimal phosphate control: Still an unmet need in chronic kidney disease patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2014. 15:307-309. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.860446>.
 37. Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2011. 58:1022-1036. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.08.009>.
 38. Ibbels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 298:122-126. 1978. <https://doi.org/10.1056/NEJM197801192980302>.
 39. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int.* 2004. 66:2237-2244. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66013.x>.
 40. Barsotti G, Morelli E, Giannoni A, et al. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial. *Kidney Int Suppl.* 1983 16:S2. PMID: 6376918.
 41. Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006. 17:2928-2936. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005101101>.
 42. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2012. 27:1957-1966. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr609>.
 43. Dijk JM, Wangge G, Graaf Y van der, et al. Hemoglobin and atherosclerosis in patients with manifest arterial disease. The SMART-study. *Atherosclerosis.* 2006. 188:444-449. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.010>.
 44. Michel J-B, Martin-Ventura JL. Red Blood Cells and Hemoglobin in Human Atherosclerosis and Related Arterial Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21186756>.
 45. Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T, et al. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica.* 2019. 104:468-476. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195552>.

Risk Factors for Idiopathic Nephrotic Syndrome Relapse in Pediatric Age

Brief report

Luca Pecoraro¹, Germana Longo², Mattia Parolin², Enrico Vidal², Nadia Antonucci³, Valeria Silecchia², Maria Sangermano², Elisa Benetti²

1 Pediatric Clinic, Department of Surgical Sciences, Dentistry, Gynecology and Pediatrics, University of Verona, 37126 Verona, Italy

2 Pediatric Nephrology, Department of Women's and Children's Health, Padua University Hospital, 35122 Padua, Italy

3 Independent Statistician



Luca Pecoraro

Corresponding Author:

Luca Pecoraro

Pediatric Clinic, Department of Surgical Sciences, Dentistry, Gynecology and Pediatrics, University of Verona, 37126 Verona, Italy.

E-mail address: luca.pecoraro@aovr.veneto.it

ABSTRACT

Introduction. Eighty percent of children with primitive nephrotic syndrome (NS) will have at least one relapse in their life. Specific risk factors could be associated with a higher incidence of relapses and a worse prognosis. This study aims to deepen the demographic and onset-related risk factors in children with known diagnosis of primitive NS attending the Pediatric Nephrology Unit of the University Hospital of Padua.

Methods. Observational, descriptive study of all children (1-11 years old) with a known diagnosis of Primitive NS who attended our Pediatric Nephrology Unit between 1 January 2002 and 31 March 2023.

Results. 49 patients were involved. 79.5% had at least one episode of NS relapse during their lifetime. 69.4% were classified as frequently relapsing or steroid-dependent NS. The relapse risk factor "non-Western ethnicity" was related to a worse prognosis and steroid-dependent NS classification ($p = 0.041$). The onset-related risk factor "thrombocytosis" appears to be related to a better prognosis ($p = 0.03$).

Conclusion. The relapse risk factors "non-Western ethnicity" and "thrombocytosis" are characterized by worse and better prognosis, respectively. This evidence could support the follow-up of primitive NS in pediatric age.

KEYWORDS: nephrotic syndrome relapse, risk factors, ethnicity, thrombocytosis

Introduction

Eighty percent of children with primitive nephrotic syndrome (NS) will have at least one relapse in their life. Among these, fifty percent will be affected by frequently relapsing or steroid-dependent NS [1]. It is very difficult to predict NS relapses. At the same time, it is historically known that fifty percent of treated patients are affected by relapses in the first 6 months [2]. Moreover, it is demonstrated that more relapses are associated with a worse prognosis [1]. Several studies demonstrated that specific risk factors for NS relapses could be associated with a higher incidence of NS relapses. On the one hand, demographic risk factors, such as male sex, atopy, rural background, low socioeconomic status, and non-Western ethnicity, are involved. On the other hand, onset NS-related risk factors are associated with more relapses, such as age < 5 years, reduced serum albumin and serum total protein, reduced nutritional status, remission no sooner than two weeks of steroid therapy, concurrent infectious episode, poor compliance in steroid therapy [4, 8]. This study aims to deepen the demographic and onset-related risk factors for NS relapse in children with known diagnosis of primitive NS attending the Pediatric Nephrology Unit of the University Hospital of Padua.

Methods

We performed an observational, descriptive study of all children (1-11 years old) with a known diagnosis of Primitive NS who attended our tertiary Pediatric Nephrology Unit between 1 January 2002 and 31 March 2023. Starting from their nephrological history, they were classified into the categories “frequently relapsing” (FR), “steroid-dependent” (SD), and “non-frequently relapsing non-steroid-dependent” (NFRNSD). Specifically, FR NS was defined by the presence of > 2 relapses in 6 months or > 3 relapses in 12 months; SD NS was determined by 2 or more relapses during steroid therapy layover or onset of relapse within 15 days after its discontinuation; finally, NFRNSD NS was described by the presence of < 2 relapses in 6 months or < 3 relapses in 12 months and the absence of dependence on steroid therapy. Moreover, the presence of specific risk factors for primitive SN relapses was assessed. Specifically, demographic risk factors were represented by male sex and non-Western ethnicity. Onset-related risk factors were represented by age < 5 years, reduced serum albumin and serum total protein levels, reduced nutritional status, and remission no earlier than two weeks of steroid therapy. Finally, non-demonstrated specific onset-related risk factors for NS relapse were considered: hypertension, reduced eGFR, thrombocytosis, and hematuria. Statistical analysis was performed through R 4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). All tests were 2-tailed, and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Continuous numeric variables were summarized as mean, standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR), and categorical variables were summarized as absolute and relative frequency (percentcent). The point estimate of the prevalence of FR, SD, and NFRNSD SN subtypes was targeted by a 95% confidence interval (95% CI). Associations between numerical variables were evaluated with Pearson’s correlation coefficient. When there was a statistical association, the effect of known and unknown risk factors for relapses on the variables of interest was reported as a regression coefficient with 95% confidence interval (95% CI). Given the limited number of patients and the absence of the totality of data from all patients in some determinations, some associations were performed using Fisher’s exact test to compare demographic and onset-related risk factors with the characterization of the specific patient in a specific NS subtype.

Results

This study involved 49 patients (31 males, 18 females). The mean age of onset of primitive NS was 3.94 years. 79.5% had at least one episode of NS relapse during follow-up. 69.4% of the subjects were affected by FR or SD NS. The prevalence of risk factors for NS relapse and the association with classification into FR, SD, and NFRNSD subtypes is shown in Table 1. Specifically, the most represented risk factors were represented by male gender, non-Western ethnicity and age less than 5 years old, hypoproteinemia and hypoalbuminemia and remission within 2 weeks at the time of the onset of NS. Children with non-Western ethnicity have a higher risk of developing NS-relapse and being classified into SD NS subtype ($p = 0.041$). Moreover, thrombocytosis at the onset of NS is associated with fewer relapses classification into NFRNSD NS subtype ($p = 0.03$); simultaneously, these patients seem less likely to develop both SD SN ($p = 0.03$). Male sex, age < 5 years, reduced serum albumin and serum total proteins, remission no sooner than two weeks of steroid therapy, arterial hypertension, kidney failure, and hematuria were not associated with more relapses and classification into a specific subtype of NS.

Risk factors for Nephrotic Syndrome relapse	Population (n, %)	FR NS	SD NS	NFRNSD NS
Sex	Males 31 (63.3%) Females 18 (36.7%)	NS	NS	NS
Ethnicity	Non-Western 31 (63.3%) Western 18 (36.7%)	NS	0.041	NS
Age < 5 years old	Yes 36 (73.5%) No 13 (26.5%)	NS	NS	NS
Total serum protein < 4.2 g/dL	Yes 27 (65.8%) No 14 (34.2%)	NS	NS	NS
Albumin < 1.8 g/dL	Si 22 (52.3%) No 20 (47.7%)	NS	NS	NS
Remission no sooner than two weeks of steroid therapy	Yes 13 (28.3%) No 33 (71.7%)	NS	NS	NS
Arterial hypertension	Yes 7 (20%) No 28 (80%)	NS	NS	NS
Kidney failure	Yes 1 (2.9%) No 34 (97.1%)	NS	NS	NS
Microhematuria	Yes 20 (48.8%) No 21 (51.2%)	NS	NS	NS
Thrombocytosis	Yes 8 (28.6%) No 20 (71.4%)	NS	NS	0.030

Table 1. Association between risk factors for NS relapses and NS subtypes. Values are expressed as p-values. FR: frequent relapsing. SD: steroid-dependent. NFRNSD: non-frequently relapsing non-steroid-dependent.

Discussion

The identification of risk factors for NS relapses is important in the prognosis of idiopathic primary NS because the number of relapses is related to adverse effects due to prolonged exposure to steroids and the use of steroid-sparing agents used in FR and SD NS subtypes [1]. Our study demonstrated that the specific risk factors “non-Western ethnicity” is related to the likelihood of developing more relapses of NS, SD subtype and worse prognosis. This finding confirms the previous evidence regarding the emerging role of genetic factors in the pathogenesis of NS [1]. At the same time, it is known that thrombocytosis can be often observed in subjects with onset of NS [9, 10]. On the other hand, controversial evidence deepened the role of thrombocytosis as a favourable or unfavourable risk factor for the prognosis of NS. Hafni et al. [11] tried to deepen the possibility of an association between thrombocytosis and NS relapses, demonstrating that it is more frequent in FR NS subtype. The assessment of thrombocytosis as a “favourable” prognostic factor has never

been demonstrated in the literature and should be interpreted cautiously. The explanation for this phenomenon seems to be related to both circulating systemic factors and immune system dysregulation, with similar transcriptional and cytokine pathways involved in increased platelet counts and relapse of NS [12, 13]. This study is subject to multiple limitations. First, the small sample size. Second, it is a single-centre study. Third, the data were collected from a database, so there is a risk that some of the data may have been misclassified. Finally, not all variables were recordable for all patients involved in the study. The evidence demonstrated in our study could support the follow-up of NS and be used as the basis for clinical trials to develop targeted algorithms for specific risk factors for relapses.

BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Kidney Int Suppl* 2012;(2):139-274.
2. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13(2):159-65. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.23>.
3. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-Year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015;30:459-68. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2955-8>.
4. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO, Noer, MS, Soemyarso N. *Kompendium nefrologi anak*. Jakarta: BP IDAI; 2012. p. 72-80.
5. Albar H, Bilondata F, Daud D. Risk factors for relapse in pediatric nephrotic syndrome. *Paediatr Indonesiana*. 2018. 58 (5):238-41. <http://dx.doi.org/10.14238/pi58.5.2018.238-41>.
6. Behera MR, Kumar CM, Biswal SR, Reddy PVK, Reddy GBP, Polakampalli N, Kumar R, Sahu SK. Clinico-Biochemical Profile and Identification of Independent Risk Factors of Frequent Relapse in Childhood-Onset Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21765. <https://doi.org/10.7759/cureus.21765>.
7. Peng QQ, Zeng P, Jiang XH, Guan FJ. Establishment of relapse risk model and multivariate logistic regression analysis on risk factors of relapse in children with primary nephrotic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 22;101(29):e29866. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029866>.
8. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM; LEARNNS consortium. Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021 Jul;148(1):e2020029249. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029249>.
9. Odimegwu CL, Ikefuna AN, Okafor HU, Nwagha T, Ubesie A, Chinawa JM. Haemostatic profile of children with nephrotic syndrome attending University of Nigeria Teaching Hospital Ituku-Ozalla, Nigeria. *BMC Nephrol*. 2022 Aug 4;23(1):274. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02894-5>.
10. Anand NK, Chand G, Talib VH, Chellani H, Pande J. Hemostatic profile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 1996 Dec;33(12):1005-12. PMID: 9141800.
11. Hafni A, Hilmanto D, Rachmadi D, Sekarwana N. Trombocytosis in childhood relapsing nephrotic syndrome. *PI [Internet]*. 1Jul.2007 [[cited 18Oct.2023]];47(3):100-. <https://doi.org/10.14238/pi47.3.2007.100-3>.
12. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approach to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:245-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.2.245>.
13. Eneman B, Levtchenko E, van den Heuvel B, Van Geet C, Freson K. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016 Aug;31(8):1267-79. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3173-8>.

ADPKD e IPMN: mera coincidenza o problema congiunto?

Nefrologo in corsia

**Kristiana Kola¹, Liliana Italia De Rosa¹, Martina Catania¹, Matteo Brambilla Pisoni²,
Francesca Tunesi¹, Sara Farinone⁴, Micaela Petrone³, Paolo Manunta^{1,2}, Giuseppe
Vezzoli^{1,2}, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi²**

1 U.O. Operativa Nefrologia e Dialisi Ospedale IRCCS San Raffaele, 20132 Milano, Italia

2 Università "Vita-Salute" San Raffaele Milano, 20132 Milano, Italia

3 U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedale IRCCS San Raffaele, 20132 Milano, Italia

4 Servizio di Psicologia Clinica e della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Corrispondenza a:

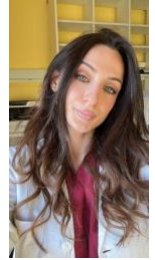
Liliana Italia De Rosa

UO Operativa Nefrologia e Dialisi Ospedale IRCCS San Raffaele Milano

Via Olgettina 60 20132 Milano

Tel 0226435330 Fax 0226432384

E-mail: derosa.liliana@hsr.it



Kristiana Kola

ABSTRACT

Questo articolo costituisce una revisione della letteratura esistente su una eventuale correlazione tra la malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) e le neoplasie mucinose papillari intraduttali del pancreas (IPMN). Inoltre, viene presentato un caso clinico del nostro ambulatorio in cui è stata osservata familiarità per entrambe le patologie, a supporto dell'ipotesi di una possibile via patogenetica comune. La review si concentra invero sulla possibile correlazione genetica tra queste due patologie nell'ambito delle ciliopatie, e sulla importanza di strategie di screening e monitoraggio mirate a individuare precocemente le complicanze pancreatiche nei pazienti con ADPKD. Viene sottolineata inoltre la complessità nella gestione clinica di queste rare condizioni e si enfatizza l'importanza della diagnosi precoce per la ottimizzazione dell'outcome.

PAROLE CHIAVE: ADPKD, IPMN, ciliopatie, rene policistico

Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (ADPKD) è la malattia renale geneticamente determinata più frequente e la quarta causa di terapia dialitica sostitutiva nel mondo. Essa è caratterizzata dallo sviluppo di molteplici cisti nei reni e in vari altri organi. Le principali caratteristiche dell'ADPKD includono l'aumento del volume renale in toto e la perdita progressiva della funzione renale [1].

La maggior parte dei casi di ADPKD è dovuta a mutazioni nei geni PKD1 e PKD2, che codificano per le proteine policistina 1 e policistina 2. Queste proteine formano un complesso recettore-canale espresso nella membrana cellulare plasmatica e nella membrana primaria delle ciglia apicali; ADPKD, pertanto, è classificata come una ciliopatia [1]. Le ciliopatie sono un gruppo di disturbi causati da difetti nella struttura o nella funzione delle ciglia. Queste condizioni derivano da mutazioni ereditarie che influenzano la formazione delle ciglia primarie e le vie di segnalazione ad esse correlate. In ADPKD lesioni cistiche possono formarsi in altri distretti come il fegato, la milza e il pancreas [2-4].

La severità di espressione della malattia correla con il tipo di mutazione genetica. I pazienti con mutazioni sul gene PKD2 generalmente presentano una forma più lieve di malattia renale rispetto a quelli con mutazioni sul gene PKD1, in particolare rispetto ai portatori delle cosiddette mutazioni PKD1 troncanti [5].

Alcuni studi hanno riportato che circa il 10%-20% dei pazienti con ADPKD ha lesioni cistiche pancreatiche, mentre circa l'80% sviluppa cisti epatiche entro i 30 anni. Tuttavia, ricerche più recenti e approfondite con risonanza magnetica suggeriscono una prevalenza di lesioni cistiche pancreatiche del 36,4% nei casi di ADPKD rispetto al 22% nei controlli abbinati per età e sesso, con una incidenza leggermente maggiore negli individui con mutazioni PKD2 [4, 6].

Le cisti pancreatiche nell'ADPKD possono essere classificate in due tipi principali: cisti vere e pseudocisti. Le cisti vere, simili alle cisti renali, sono rivestite da cellule epiteliali e derivano dai dotti pancreatici. Le pseudocisti sono invece cavità riempite di liquido senza rivestimento epiteliale e sono tipicamente causate da processi infiammatori [6].

Le cisti pancreatiche nell'ADPKD possono variare di dimensioni, da piccole (alcuni millimetri) a grandi (diversi centimetri). Come le cisti renali, hanno il potenziale di crescere nel tempo. Studi di imaging seriatati, come l'ecografia o la risonanza magnetica (MRI), possono aiutare a tenere monitorate le loro dimensioni e la loro progressione [4, 6].

Anche se le cisti pancreatiche di piccole dimensioni nell'ADPKD sono spesso asintomatiche e possono non richiedere trattamento, cisti più grandi o quelle complicate possono provocare dolore addominale, nausea, vomito e problemi digestivi. Tra le complicanze si annoverano infezioni, emorragie o occlusione del dotto pancreatico, che possono persino provocare pancreatite [4, 6, 7].

Le neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN) sono invece neoplasie cistiche pancreatiche caratterizzate da anomala proliferazione cellulare all'interno dei dotti pancreatici. Le IPMN sono state identificate per la prima volta nel 1982. La prevalenza delle neoplasie mucinose intraduttali papillari (IPMN) nella popolazione generale varia in base a diversi studi [8].

Attualmente, non esistono dati definitivi e univoci sulla prevalenza di IPMN nella popolazione generale. Ciò è dovuto alla limitata affidabilità degli studi retrospettivi, che spesso non forniscono indicatori precisi a causa dei limiti imposti da metodologie di imaging più obsolete.

Studi autoptici suggeriscono che la prevalenza di IPMN nelle lesioni pancreatiche cistiche è di circa il 20%, mentre l'epitelio normale è rilevato nel 47,5% [8].

Nella popolazione generale, si stima che le IPMN abbiano una prevalenza di circa il 5%. Inoltre, uno studio incentrato su individui di età pari o superiore ai 50 anni ha riscontrato una prevalenza di IPMN presunti o sospetti variabile dal 4,9% al 21,2% all'interno di questo gruppo di età [9].

Le IPMN colpiscono principalmente pazienti di età compresa tra i 60 e i 70 anni, senza differenze sostanziali tra uomini e donne [8].

Le IPMN rappresentano possibili precursori del cancro pancreatico. Il passaggio dall'IPMN al cancro pancreatico è graduale e comporta lo sviluppo di displasia di basso grado, displasia di alto grado e infine carcinoma invasivo [8, 10]. Diversi studi hanno esplorato il ruolo dei biomarcatori sia umorali che intracistici nella predizione della malignità delle IPMN. Marcatori come l'antigene carcinoembrionale (CEA), il CA 19-9, il CEA intracistico, il glucosio intracistico e la citologia del fluido cistico sono ampiamente impiegati nella pratica clinica per discriminare tra cisti mucinose e non mucinose e per prevedere la presenza di carcinoma invasivo [11]. Inoltre, nuove opzioni diagnostiche mini-invasive per l'IPMN degenerata, come il sequenziamento del DNA del fluido cistico, il microRNA (mi-RNA), le microvescicole circolanti e la biopsia liquida, stanno emergendo come promettenti strumenti diagnostici [12, 13].

Le IPMN possono interessare il dotto pancreatico principale (MD-IPMN), i dotti secondari (BD-IPMN) o entrambi (tipo misto). Mentre i pazienti con lesioni nei dotti secondari (BD-IPMN) hanno un rischio minore di sviluppare tumori maligni (circa il 20% entro 10 anni), quelli con IPMN che coinvolgono il dotto principale (MD-IPMN) sono a rischio elevato (circa il 70%) [14, 15]. Pertanto, è essenziale diagnosticare e caratterizzare accuratamente queste lesioni perché siano raccomandati un trattamento e un monitoraggio appropriati.

Le IPMN sono state associate a disturbi genetici ereditari come la poliposi adenomatosa familiare e la sindrome di Peutz-Jeghers ove mutazioni nei geni come *STK11/LKB1* potenziano il rischio di sviluppare cancro pancreatico [16, 17].

Le mutazioni somatiche nel gene *GNAS* svolgono un ruolo cruciale nella formazione delle IPMN, soprattutto nei pazienti affetti da sindrome di McCune Albright (MAS) [16, 18].

Le mutazioni genetiche più comuni tra le IPMN e il cancro pancreatico includono inoltre il proto-oncogene *KRAS* e le mutazioni *GNAS* [16, 18].

ADPKD e IPMN

ADPKD e IPMN sono due condizioni che possono coesistere, anche se al momento non esiste una relazione causale dimostrata tra le due patologie.

Nell'ambito della ricerca sui disturbi pancreatici, l'interconnessione tra IPMN e ADPKD ha suscitato più volte l'interesse della comunità scientifica, poiché entrambe rappresentano sfide diagnostiche e gestionali significative, seppure la letteratura in merito sia a tutt'oggi piuttosto scarsa. Recenti studi hanno comunque evidenziato una possibile interazione genetica tra le due condizioni [15, 19, 20], aprendo nuove prospettive nella comprensione delle loro basi patogenetiche e nell'ottimizzazione delle strategie diagnostiche e terapeutiche.

L'ADPKD è classificata come una ciliopatia, caratterizzata da anomalie nella funzione delle ciglia primarie. Le mutazioni che coinvolgono le ciglia primarie possono portare a ciglia immobili, contribuendo alla formazione di cisti renali e in altri organi così come altre manifestazioni sistemiche associate alla malattia [2, 3]. D'altra parte, le IPMN sono caratterizzate dalla crescita papillare intraduttale, dalla secrezione massiccia di muco e dalla dilatazione del dotto pancreatico principale o dei suoi rami [8, 15]. Sebbene non sia completamente chiaro il legame diretto tra IPMN e ciliopatie

come in caso di ADPKD, ci sono indicazioni che influenze genetiche comuni possano giocare un ruolo nello sviluppo delle IPMN [15, 20].

È interessante notare infatti che entrambe le patologie risentono di influenze genetiche e che, nel pancreas, le cellule del dotto e le cellule endocrine esprimono ciglia, contrariamente alle cellule acinari [21, 22]. Le IPMN, in particolare, sono caratterizzate dalla presenza di ciglia primarie nelle cellule del dotto pancreatico, che svolgono un ruolo cruciale nella comunicazione intercellulare e sono considerate organelli centrali per le vie di segnalazione, come il pathway di Hedgehog (HH), implicato in neoplasie pancreatiche come l'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) [23].

Il coinvolgimento della disfunzione delle ciglia primarie nella patogenesi di ADPKD e IPMN suggerisce probabilmente un percorso molecolare condiviso legato alle anomalie delle ciglia. A questo proposito va segnalato che la neoplasia papillare intraduttale del dotto biliare (IPNB), un processo neoplastico con elevata propensione alla malignità caratterizzato da proiezioni papillari o villose multifocali all'interno del dotto biliare, è molto spesso associato a difetti nel signaling ciliare e che le IPMN sono comunemente considerate analoghe a queste forme tumorali nella loro patogenesi [24-26]. Sebbene non sia ancora del tutto chiaro il fondamento genetico dell'IPMN in associazione con l'ADPKD nell'ambito delle ciliopatie, si ritiene però che mutazioni in geni specifici, possano contribuire allo sviluppo delle IPMN nei pazienti policistici [27].

Sia ADPKD che IPMN sono infatti patologie sottese da influenze genetiche che causano disfunzioni ciliari. Anche se la conoscenza delle mutazioni nei geni PKD1 e PKD2 è ben consolidata nell'ADPKD, successive ricerche potrebbero chiarire ulteriori fattori genetici coinvolti nello sviluppo delle IPMN in associazione alla malattia policistica. Possibili legami genetici tra queste due patologie suggeriscono fortemente infatti probabili vie patogenetiche comuni.

Tuttavia, la prevalenza dell'IPMN in individui con mutazioni nel PKD1 o nel PKD2 può variare sicuramente anche in base ai profili genetici individuali e ad altri fattori, pure ambientali, che influenzano la manifestazione della malattia [19].

Sicuramente, la coesistenza di ADPKD e IPMN nello stesso paziente, sebbene non comune, è stata più volte documentata in letteratura. Uno studio retrospettivo condotto da McNicholas et al. ha effettivamente confermato una prevalenza dell'IPMN in ADPKD pari all'1% [15], ma è altamente probabile che questa cifra sia sottostimata a causa delle limitazioni nelle tecniche diagnostiche utilizzate in passato. I recenti progressi nella tecnologia di imaging hanno portato effettivamente a una maggiore consapevolezza e a una migliore rilevazione delle anomalie pancreatiche, incluso le IPMN, nei pazienti con ADPKD. I recenti avanzamenti nella tecnologia di imaging, come l'ecografia endoscopica (EUS) e la colangiopancreatografia a risonanza magnetica (MRCP), hanno invero notevolmente migliorato la capacità di rilevare le anomalie pancreatiche, incluse le IPMN. Di conseguenza, è plausibile che la diagnosi e il riconoscimento delle IPMN nei pazienti con ADPKD siano notevolmente migliorati negli ultimi anni, e ciò potrebbe portare a una maggiore prevalenza di questa patologia nei pazienti policistici.

La prevalenza attuale stimata di IPMN è di circa il 3,8% nei pazienti con ADPKD che presentano lesioni cistiche pancreatiche (PCL) che comunicano con il dotto pancreatico principale (MPD), e approssimativamente dello 0,7%-1% nell'intero gruppo di pazienti affetti da ADPKD [15, 19, 20]. Uno studio REAL LIFE del 2023 sul management delle cisti pancreatiche in ambito clinico sottolinea l'importanza di considerare con particolare attenzione l'ADPKD nei protocolli diagnostici durante lo screening per IPMN. Questo perché i pazienti con ADPKD presentano un rischio maggiore di sviluppare cisti pancreatiche rispetto a quelli senza ADPKD (36% rispetto al 23%) [28].

IPMN in questi pazienti possono presentarsi come BD-IPMN, MD-IPMN o MT-IPMN. La maggior parte dei casi di IPMN in ADPKD sono BD-IPMN, spesso riscontrati in modo assolutamente

incidentale durante gli studi di imaging volti a valutare le dimensioni renali o la eventuale presenza di cisti renali complicate [29].

Pertanto, sebbene la co-occorrenza di ADPKD e IPMN nello stesso paziente non sia comune, diversi casi sono stati descritti in letteratura. Questi casi evidenziano la complessità nella gestione di queste rare condizioni quando si presentano contemporaneamente.

Il primo caso in assoluto documentato risale al 2009 ed è stato pubblicato da Yasunori Sato in Giappone. Da allora, sono stati segnalati meno di 10 casi in tutto il mondo sotto forma di case reports [19].

Tra questi riteniamo importante riportare in questa review due casi in particolare.

Il primo caso, descritto da Sani Mohamad et al., presenta un esempio raro di un paziente di 67 anni affetto da ADPKD, il quale riceveva una diagnosi di IPMN con caratteristiche di malignità attraverso esami di imaging. Nonostante le comorbilità, il paziente veniva sottoposto con successo a duodenopancreasectomia totale, preservando il piloro, e a splenectomia. L'esame istologico finale confermava la presenza di un IPMN con caratteristiche di malignità, ma purtroppo già con metastasi linfonodali positive a significato infausto sulla prognosi finale [29].

Pipalya et al. riportavano invece il caso di un uomo di 60 anni con ADPKD e una IPMN voluminosa nella testa del pancreas, diagnosticata tramite RMN, ecografia endoscopica e analisi del liquido cistico. Questa condizione veniva gravemente complicata dalla formazione di una fistola nella seconda parte del duodeno. Nonostante quindi la stretta indicazione a una duodenopancreasectomia, il paziente sceglieva però di non sottoporsi all'intervento chirurgico a causa di un rischio operatorio estremamente elevato dovuto a importanti comorbilità, tra cui insufficienza renale cronica di grado avanzato secondaria ad ADPKD e a una situazione di ingombro addominale complessa [30].

Abbiamo voluto selezionare questi due casi perché illustrano perfettamente l'importanza di una diagnosi precoce e il suo significativo impatto sull'iter terapeutico e soprattutto sull'esito finale, soprattutto nei pazienti policistici spesso affetti da altre severe comorbilità.

Esperienza del nostro Centro

Il nostro ambulatorio specializzato nell'ADPKD, attivo sul territorio lombardo da circa 15 anni, offre assistenza multidisciplinare a una vasta rete di pazienti provenienti da ogni regione d'Italia, contando più di 500 casi seguiti nel corso degli anni [31]. Grazie alla nostra esperienza e alla casistica accumulata, abbiamo avuto modo di identificare diversi casi di IPMN, quattro dei quali si sono presentati nei cinque anni più recenti. Tra questi casi, desideriamo evidenziare e riportare di seguito uno che riteniamo particolarmente interessante. Si tratta di una situazione in cui si è riscontrata una storia familiare di neoplasie pancreatiche all'interno di una famiglia con ADPKD. Questo caso solleva con forza l'ipotesi di un possibile legame genetico tra le due condizioni, un'ipotesi che ha suscitato discussione di una possibile connessione ma che, fino ad oggi, non è stata ancora pienamente dimostrata. Questo sottolinea l'importanza pertanto di uno screening più approfondito nei pazienti affetti da malattia policistica, al fine di individuare precocemente eventuali complicanze e predisporre un adeguato piano di gestione.

Caso clinico

Donna di 62 anni con storia familiare di ADPKD e tumori pancreatici nella linea materna. La madre, affetta da ADPKD, decedeva per neoplasia pancreaticata all'età di 67 anni. La paziente riceveva la diagnosi di ADPKD in giovane età, con conseguente progressivo sviluppo di ipertensione arteriosa di

grado severo, policistosi renale ed epatica con organomegalia e sviluppo di cisti pancreatiche (PCL). Al momento della stesura del caso clinico, la funzione renale era ancora relativamente preservata (eGFR 60 ml/min/1.73m²). L'analisi genetica indicava la presenza di mutazione a carico del gene PKD2 di natura non troncante.

Data la presenza di malattia renale policistica e la storia familiare di neoplasia pancreatiche, la paziente veniva sottoposta a monitoraggio periodico con RMN addominale. Fino al 2020, gli esami imaging non mostravano evidenti cambiamenti nel segnale relativo al parenchima pancreatico, salvo le note lesioni cistiche.

Tuttavia, nel 2022, il controllo RMN addome abituale rivelava due formazioni cistiche nella testa del pancreas con un volume aumentato rispetto agli esami precedenti (9 mm contro 6 mm) e con caratteristiche patognomiche per IPMN di tipo duttale ramificato. Al momento della diagnosi, le dimensioni della lesione non giustificavano un esame istologico, ma richiedevano un monitoraggio sicuramente più frequente ed eventualmente futuri approfondimenti con altra metodica.

Questo caso è di particolare interesse per la presenza di doppia familiarità, sia per ADPKD che per neoplasie pancreatiche, originata dalla stessa linea familiare. Ciò sottolinea l'importanza della stretta sorveglianza e l'influenza genetica verosimilmente condivisa, che rende fondamentale un maggior monitoraggio sia strumentale che con marcatori biomolecolari nelle famiglie ADPKD in cui sono presenti casi di IPMN.

Discussione

Attualmente, la prevalenza di IPMN sia nella popolazione generale che nei pazienti affetti da ADPKD non è definita in modo chiaro e concorde.

Il dato più elevato riguardante la prevalenza di IPMN nei pazienti con ADPKD, riportato come il 3,8%, è stato ottenuto da uno studio retrospettivo. Proprio per questo è fondamentale ribadire che le evidenze attuali sono principalmente di natura retrospettiva e potrebbero essere influenzate dai limiti delle metodologie diagnostiche precedenti, specialmente quando si tratta di individuare lesioni come le IPMN, di difficile rilevazione diagnostica e il cui decorso è spesso misconosciuto.

Tutti i dati della letteratura e l'esperienza clinica concordano però su un punto fondamentale: le cisti pancreatiche rappresentano un fattore predisponente per lo sviluppo di IPMN, potenzialmente influenzate da vari fattori genetici, patogenetici e ambientali.

Considerando pertanto l'alta e documentata prevalenza di cisti pancreatiche nella popolazione ADPKD, quest'ultima potrebbe essere considerata in prima ipotesi una popolazione a rischio maggiore per lo sviluppo di IPMN.

Nel campo delle patologie renali e pancreatiche, il confronto tra ADPKD e IPMN offre pertanto una strada stimolante da esplorare. Approfondendo la letteratura emergono interessanti similitudini patogenetiche che gettano luce su queste complesse condizioni.

La nostra discussione si concentra su diversi punti di interesse e di riflessione che richiedono attenzione. Un aspetto cruciale riguarda l'identificazione di possibili correlazioni genetiche tra ADPKD e IPMN, entrambe classificate come ciliopatie. La connessione tra IPMN e ADPKD nell'ambito delle ciliopatie è intrigante. Sia l'IPMN che l'ADPKD sono associati alle ciglia primarie, che svolgono un ruolo essenziale nella funzione cellulare e nelle vie di signaling.

Ciò sottolinea l'importanza di approfondire la comprensione delle basi genetiche e molecolari delle malattie cistiche renali e pancreatiche. L'ipotetico legame tra IPMN, ADPKD e ciliopatie evidenzia le

complesse connessioni tra queste patologie a livello molecolare e cellulare, suggerendo la necessità di approfondire il ruolo delle ciglia primarie in questo contesto. Questo potrebbe aprire la strada a nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche, offrendo potenziali benefici significativi per i pazienti affetti da entrambe le condizioni.

Un altro aspetto rilevante su cui concentrarsi è l'ottimizzazione delle strategie di screening e monitoraggio per individuare precocemente le complicanze pancreatiche nei pazienti con ADPKD. L'impiego di tecniche di imaging avanzate, come l'ecografia endoscopica e l'ampio utilizzo della risonanza magnetica [32] associato all'utilizzo di biomarcatori, si sta dimostrando fondamentale per una diagnosi tempestiva di IPMN e per valutare l'evoluzione delle lesioni cistiche pancreatiche nel tempo, soprattutto considerando le comorbidità associate all'ADPKD nell'ambito di una eventuale chirurgia maggiore qualora la diagnosi non fosse tempestiva. I casi clinici riportati in letteratura, specialmente quelli da noi menzionati, evidenziano infatti le complessità coinvolte nella gestione di queste rare condizioni quando si presentano contemporaneamente, sottolineando l'importanza della diagnosi precoce e delle adeguate strategie di intervento per migliorare l'outcome finale.

Pertanto, la gestione clinica dei pazienti con ADPKD e IPMN richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga nefrologi, gastroenterologi, radiologi e chirurghi. Una valutazione personalizzata del rischio chirurgico è fondamentale per prendere decisioni terapeutiche informate e ottimizzare gli esiti clinici.

Tuttavia, rimangono significative sfide da affrontare, tra cui la necessità di definire linee guida chiare per la gestione integrata di queste due patologie e la ricerca di ulteriori biomarcatori ancora più specifici predittivi per identificare i pazienti a rischio di progressione di neoplasia maligna del pancreas. Ulteriori studi sono inoltre necessari per comprendere appieno il ruolo delle mutazioni genetiche specifiche nel predisporre allo sviluppo di IPMN in associazione con l'ADPKD.

Conclusione

Il nostro articolo mira a sensibilizzare i medici sull'importanza di uno screening accurato e una valutazione approfondita dei pazienti con ADPKD per individuare precocemente eventuali IPMN, al fine di avviare tempestivamente le necessarie misure diagnostiche e terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Carsten Bergmann, Lisa M Guay-Woodford, Peter C Harris, Shigeo Horie, Dorien J M Peters, Vicente E Torres. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Dec 6;4(1):50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>.
2. Laura Devlin, Praveen Dhondurao Sudhindar, John A Sayer. Renal ciliopathies: promising drug targets and prospects for clinical trials. *Expert Opin Ther Targets*. 2023 Apr-May;27(4-5):325-346. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2218616>
3. Marijn F Stokman, Sophie Saunier, Alexandre Benmerah. Renal Ciliopathies: Sorting Out Therapeutic Approaches for Nephronophthisis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 May 13;9:653138. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.653138>.
4. Randy L Luciano, Neera K Dahl. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):247-54. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft437>.
5. Emilie Cornec-Le Gall, Marie-Pierre Audrézet, Jian-Min Chen, Maryvonne Hourmant, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. 2013 May;24(6):1006-13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070650>.
6. Jin Ah Kim, Jon D Blumenfeld, Shalini Chhabra, Silvina P Dutruel, Nanda Deepa Thimmappa, Warren O Bobb, et al. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations. *Radiology*. 2016 Sep;280(3):762-70. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151650>.
7. Adam E Mikolajczyk, Helen S Te , Arlene B Chapman. Gastrointestinal Manifestations of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;15(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.017>.
8. Rong-Shou Wu, Wen-Jun Liao, Jing-Sheng Ma, Jia-Kun Wang, Lin-Quan Wu, Ping Hou. Epidemiology and outcome of individuals with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *World J Gastrointest Oncol*. 2023 May 15;15(5):843-858. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i5.843>.
9. Claudio Ricci, Marina Migliori, Andrea Imbrogno, Elena Mazzotta, et al. Prevalence of Asymptomatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms in Healthy and Ill Populations Detected by Ultrasonography: A Single-Center Study of 6353 Outpatient. *Pancreas*. 2019 Jan;48(1):113-120. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001205>.
10. Jaime de la Fuente, Arjun Chatterjee, Jacob Lui, Avinash K Nehra, et al. Long-Term Outcomes and Risk of Pancreatic Cancer in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2337799. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37799>.
11. Enrico C Nista, Tommaso Schepis, Marcello Candelli, et al. Humoral Predictors of Malignancy in IPMN: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 27;22(23):12839. <https://doi.org/10.3390/ijms222312839>.
12. Yasmin G Hernandez, Aimee L Lucas. MicroRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions. *World J. Gastrointest Oncol*. 2016 Jan 15;8(1):18-29. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i1.18>.
13. Seiji Ohhashi, Kenoki Ohuchida, Kazuhiro Mizumoto, et al. Midkine mRNA is overexpressed in pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 2009 Apr;54(4):811-5. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0434-4>.
14. Chanjuan Shi, Ralph H Hruban. Intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol*. 2012 Jan;43(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.003>.
15. Bairbre A McNicholas, Yoshida Kotaro, William Martin, et al. Pancreatic Cysts and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Pancreas*. 2019 May/June;48(5):698-705. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001306>.
16. Ajaykumar C Morani, Abdelrahman K Hanafy, Nisha S Ramani, et al. Hereditary and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current Update on Genetics and Imaging. *Radiol Imaging Cancer*. 2020 Mar 13;2(2):e190020. <https://doi.org/10.1148/rycan.2020190020>.
17. Qingyue Liu, Zhiyu Wang, Chaoran Yu, Jianping Zhu, et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm arising in Peutz-Jeghers Syndrome bile duct: a unique case report. *Diagn Pathol*. 2022 Dec 28;17(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01275-8>.
18. Marcus C Tan, Olca Basturk, A Rose Brannon, Umesh Bhanot, et al. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015 May;220(5):845-854.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.029>.
19. Norio Yokoigawa, Yusai Kawaguchi. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas Associated with Polycystic Liver and Kidney Disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2023 Jan 9;17(1):21-25. <https://doi.org/10.1159/000528387>.
20. Hiroshi Naitoh, Hisanori Shoji, Isao Ishikawa, Reina Watanabe, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas associated with autosomal dominant polycystic kidney disease.

- J Gastrointest Surg. 2005 Jul-Aug;9(6):843-5.
<https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.01.290>.
21. Sukanya Lodh, Elizabeth A O'Hare, Norann A Zaghoul. Primary cilia in pancreatic development and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014 Jun;102(2):139-58.
<https://doi.org/10.1002/bdrc.21063>.
 22. Simon Schimmack, Sarah Kneller, Nigora Dadabaeva, et al. Epithelial to Stromal Re-Distribution of Primary Cilia during Pancreatic Carcinogenesis. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0164231.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164231>.
 23. Kennichi Satoh, Atsushi Kanno, Shin Hamada, et al. Expression of Sonic hedgehog signaling pathway correlates with the tumorigenesis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Oncol Rep*. 2008 May;19(5):1185-90.
 24. Maheswaran Pitchaimuthu, Mark Duxbury. Cystic lesions of the liver-A review. *Curr Probl Surg*. 2017 Oct;54(10):514-542.
<https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2017.09.001>.
 25. R D Perrone, S A Grubman, L C Rogers, D W Lee, E Moy, S L Murray, V E Torres, D M Jefferson. Continuous epithelial cell lines from ADPKD liver cysts exhibit characteristics of intrahepatic biliary epithelium. *Am J Physiol*. 1995 Sep;269(3 Pt 1):G335-45.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.3.G335>.
 26. Pap Á, Müllner K, Schäfer E, Kovács F, Ruzsnyák K, Burai M, Gyökeres T, Varga G, Keleti G. Bile Duct Obstruction Caused by Biliary Mucin-producing Papillary Neoplasm Similar to IPMN of the Pancreas. Abstracts of Papers Submitted to the 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, November 3-4, 2005.
<https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000193738.27039.68>.
 27. Jeremy F Reiter, Michel R Leroux. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017 Sep;18(9):533-547.
<https://doi.org/10.1038/nrm.2017.60>.
 28. Cătălina Vlăduț , Dana Bilous, Mihai Ciocîrlan. Real-Life Management of Pancreatic Cysts: Simplified Review of Current Guidelines. *J Clin Med*. 2023 Jun 13;12(12):4020.
<https://doi.org/10.3390/jcm12124020>.
 29. Yasunori Sato, Munenori Mukai, Motoko Sasaki, Azusa Kitao, Norihide Yoneda, Daisuke Kobayashi, Yoshiaki Imamura, Yasuni Nakanuma. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. *Pathol Int*. 2009 Mar;59(3):201-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02352.x>.
 30. Nirav Pipaliya, Chetan Rathi, Pathik Parik, Ruchir Patel, Meghraj Ingle, Prabha Sawant. A Rare Case of an Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of Pancreas Fistulizing Into Duodenum With Adult Polycystic Kidney Disease. *Gastroenterology Res*. 2015 Apr;8(2):197-200.
<https://doi.org/10.14740/gr657w>.
 31. Romina Bucci, Liliana Italia De Rosa, Matteo Brambilla Pisoni, Sara Farinone, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi et al. The Management of Patients with Adult Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) Requires a Multidisciplinary Approach. *G Ital Nefrol*. 2023 Dec 22;40(6):2023-vol6.
 32. Weiguo Zhang, Jon D Blumenfeld, Martin R Prince. MRI in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jul;50(1):41-51.
<https://doi.org/10.1002/jmri.26627>.

Ipercalcemia ipocalciurica familiare tipo 1 probabilmente secondaria a nuova mutazione inattivante di CASR

Nefrologo in corsia

Zanchelli¹, A. Giudicissi¹, L. Neri¹, V. Sgarlato¹, P.F. Bruno¹, M. Ruggeri¹, S. Signorotti¹, D. Apuzzo², E. Notaro², A. Buscaroli¹

1 U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italia
2 Nefrologia, Dialisi e Trapianto, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italia

Corrispondenza a:

Fulvia Zanchelli
UO di Nefrologia e Dialisi di Cesena
Ospedale M. Bufalini, Viale Giovanni Ghirelli, 286
47521 Cesena (FC), Italia
Tel. 0547/352104
E-mail: fulvia.zanchelli@auslromagna.it



Fulvia Zanchelli

ABSTRACT

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (Familial Hypocalciuric Hypercalcemia – FHH) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di ipercalcemia in genere lieve-moderata, ipofosforemia, ipocalciuria e valori di PTH normali o moderatamente aumentati. Generalmente FHH è clinicamente muta, anche se possono manifestarsi sintomi legati a elevati valori plasmatici di calcio quali astenia, sete intensa, poliuria, polidipsia o stato confusionale.

Sono descritti tre tipi di FHH, che differiscono per le alterazioni genetiche che sottendono alla patologia. La maggioranza dei casi di FHH viene classificata come tipo 1 (circa il 65% dei casi), e sono dovuti a mutazione del gene per il recettore Calcio-sensibile CASR, espresso sul cromosoma (Chr) 3q13.3-21, che codifica per una proteina recettore calcio sensibile accoppiato a proteine G della membrana plasmatica. Il tipo 2 e 3 di FHH sono dovuti rispettivamente a mutazioni GNA11 e AP2S1 rispettivamente, e verosimilmente sono ancora da identificare altri geni coinvolti nella patogenesi della malattia. Raramente l'ipercalcemia ipocalciurica familiare può non riconoscere una causa genetica ma essere provocata da autoanticorpi diretti contro CASR.

La frequenza della patologia non è conosciuta e viene stimata, probabilmente in difetto, a causa della presentazione paucisintomatica della malattia, intorno ad 1:80000 casi.

Il riconoscimento di FHH è importante soprattutto per la diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primitivo, che presenta un'incidenza molto superiore di circa 1:1000 casi, oltre che per permettere l'identificazione di pazienti a rischio di condrocalcinosi e/o pancreatite. Il sospetto clinico deve essere posto nei casi di ipercalcemia associata a ipocalciuria, e l'analisi genetica è fondamentale nella diagnosi differenziale verso forme di iperparatiroidismo primitivo che potrebbero evitare interventi chirurgici non necessari.

Descriviamo un caso clinico in cui si è riscontrata una nuova mutazione inattivante di CASR conducente a FHH di tipo 1.

PAROLE CHIAVE: ipercalcemia ipocalciurica familiare, CASR, gene, paratiroidi, calcio

Caso clinico

Paziente maschio, caucasico, 40 anni, due figlie in età scolare. Anamnesticamente nato da gravidanza a termine espletata con parto eutocico, non si rilevano patologie neonatali, né nell'età adulta.

Nel 2018 riscontro di neoplasia renale, sottoposto a nefro-surrenectomia sinistra con diagnosi di carcinoma a cellule chiare. Nel corso del follow-up riscontro di neoformazione renale destra per cui è stato sottoposto ad enucleazione con riscontro istologico di carcinoma papillare a cellule chiare. Era stato analizzato un pannello di geni associati alla predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori, in particolare per la ricerca di alterazioni di FLCN, con esito negativo.

Per riscontro di ipercalcemia 10,9 mg/dl (vn (valori normali) 8,6-10,2 mg/dL) con PTH 88 ng/L (vn 15-65 ng/L) il paziente è stato inviato a visita endocrinologica. Il paziente non ha mai assunto supplementazioni di vitamina D. Gli esami di controllo documentavano creatinina 1,02 mg/dL (vn 0,50-1,00 mg/dL), VFG 76 mL/min/1.73m², Na 140 mmol/L (vn 136-145 mmol/L), K 4,9 mmol/L (vn 3,5-5,1 mmol/L), Mg 2,1 mg/dL (vn 1,6-2,6 mmol/L), PTH 51 ng/L, P 3,8 mg/dL (vn 2,7-4,5 mg/dL), P urinario 29,1 mg/dL, albumina 4,6 g/L (vn 35-50 g/L), creatinina urinaria 83 mg/dL, calcio urinario 1,6 mg/dL. Un ulteriore approfondimento laboratoristico confermava la presenza di ipercalcemia 10,9 mg/dL, Mg 2,2 mg/dL, osteocalcina mcg/L (vn 14-46), telepeptide beta-crosslaps 1,27 µg/L (vn 0,05-0,75 µg/L), vitamina D 25-OH 45,8 (vn>20,0 AIFA 2009), PTH 56 ng/L. Il quadro laboratoristico non era compatibile con iperparatiroidismo primitivo per i valori di calciuria e fosfato e il paziente è stato inviato dallo specialista endocrinologo a consulto nefrologico ambulatoriale.

Il paziente riferiva pieno benessere, non presentava alcuna alterazione obiettivabile, i valori di creatinina erano oscillanti tra 1,2-1,4 mg/dL, e alla ricostruzione anamnestica si evidenziava storia di ipercalcemia lieve moderata documentabile nella madre con valori di calcemia intorno a 11,3 mg/dL, P 3,2 mg/dL, PTH 25 ng/L. Data la presenza di ipercalcemia verosimilmente familiare con PTH inappropriatamente normale o modicamente aumentato e ipocalciuria inappropriata per i livelli di calcemia, sono stati calcolati il rapporto tra calcio urinario e creatinina urinaria (Ca/Cr clearance ratio) documentando un valore di 0,002, altamente indicativo di FHH [1–3], e il valore di TmP/GFR risultato pari a 3,8 (vn per paziente con età>16 anni compreso tra 2,6-3,8 mg/dL), risultato ai limiti superiori della norma; il paziente è stato sottoposto a consulenza genetica nel sospetto di ipercalcemia ipocalciurica familiare [4].

Sono state analizzate le sequenze genetiche le cui alterazioni si associano a questa condizione, identificando una variante probabilmente patogenetica per carico del gene CASR (c.302G>C p>Cys101Ser). Mutazioni del gene CASR rappresentano la maggior parte delle cause genetiche della FHH, e l'alterazione è da ritenersi causativa del quadro clinico del paziente.

Poiché la malattia presenta trasmissione autosomica dominante la trasmissione ai figli (maschi e femmine) è del 50%. Nel caso descritto è probabile che l'alterazione di CASR al probando sia stata trasmessa dalla madre, e in quest'ultima è indicato effettuare la ricerca della variante del gene CASR c302G>C p.(Cys101Ser).

Gene	Esone/introne	Tipo	Nucleotide	Aminoacido	rs (dbNSP)	Zigosità	Origine	Ereditarietà	Rilevanza clinica
CASR	3	Missenso	c.302G>C	p.(Cys101Ser)	–	Eterozigosi	Non nota	AD	Probabilmente patogenetica

Tabella 1. L'analisi ha evidenziato un coverage medio di 237X, un coverage di 100X nel 90,55% e di 20X nel 98,67% delle regioni target analizzabili. La variante identificata è stata confermata con sequenziamento Sanger su seconda estrazione di DNA.

L'interpretazione delle varianti riportate nel referto segue le indicazioni presenti nelle Linee Guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics. Relativamente ai risultati secondari, vengono considerate solo le varianti patogenetiche note e quelle predette patogenetiche secondo la versione v3.1 delle raccomandazioni dell'American College of Medical Genetics and Genomics.

La madre del paziente è stata sottoposta a ricerca della variante del gene CASR identificata nel probando. Qualora la mutazione fosse presente il test potrebbe sostenere la patogenicità della condizione, mentre non c'è indicazione all'esecuzione del test genetico nelle figlie del probando durante l'infanzia, data l'assenza di sintomatologia clinica. Si consiglia invece lo studio metabolico dell'omeostasi calcio-fosforo attraverso esami di controllo di routine.

Per ulteriore precisazione clinica sono state ricercate sulle indagini di imaging effettuate dal paziente calcificazioni pancreatiche o segni di condrocalcinosi, che allo stato attuale non sono stati riscontrati.

Discussione

L'ipercalcemia ipocalciurica familiare (Familial Hypocalciuria Hypercalcemia – FHH) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, generalmente asintomatica e con decorso stabile e benigno. La sintomatologia, quando presente, è generalmente sfumata e conseguenza degli elevati valori di calcio, e può comprendere astenia, poliuria, polidipsia, confusione mentale, ma anche condrocalcinosi e aumentato rischio di pancreatiti per deposizione intraduttale pancreatica di calcio [5].

CASR è una proteina dimerica transmembrana che opera in costante presenza del suo agonista calcio [6]; presenta al suo estremo extracellulare molteplici cariche negative che legano i cationi presenti nel sangue, legando il calcio a bassa affinità e inducendo l'attivazione di molteplici vie intracellulari che inducono aumento dei valori di calcio nel citosol. La risposta fisiologica consiste nella riduzione della secrezione di paratormone dalle cellule paratiroidi.

A livello renale diminuisce l'assorbimento tubulare di calcio nel tubulo prossimale e nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle [7].

Mutazioni di CASR riducono la sensibilità del tessuto paratiroideo e renale al calcio, elevando così il set point del calcio; sono così necessari livelli calcemici maggiori per ridurre del 50% la secrezione massimale di PTH, e ridurre il riassorbimento di calcio e magnesio nell'epitelio tubulare, causando quindi ipercalcemia, ipocalciuria, e livelli normali/elevati di ione Mg e tale condizione è erroneamente percepita come normale.

Una delle peculiarità di CASR è quella di essere immagazzinato a livello del reticolo endoplasmatico e dell'apparato di Golgi, essendo così immediatamente disponibile anche in presenza di valori elevati e stabili di calcio ematico, attraverso un fenomeno denominato ADIS (agonist-driven insertional signalling).

I casi di FHH con mutazioni del gene per CASR vengono classificati come FHH di tipo 1 [8].

Il tipo 2 e 3 di FHH sono dovuti a mutazioni del cromosoma 19, rispettivamente nel braccio corto del cromosoma 19 in FHH tipo 2 e nel braccio lungo del cromosoma 19, in FHH di tipo 3, e verosimilmente sono ancora da identificare altri geni coinvolti nella patogenesi della malattia [9, 10].

Raramente l'ipercalcemia ipocalciurica familiare può non riconoscere una causa genetica ma essere provocata da autoanticorpi diretti contro CASR [11].

La frequenza della patologia non è conosciuta e viene stimata, probabilmente in difetto a causa della presentazione paucisintomatica della malattia, intorno ad 1:80000 casi.

Conclusioni

Nel paziente descritto è stata riscontrata una variante del gene CASR missenso c302G>C p.(Cys101Ser) in eterozigosi a trasmissione autosomica dominante interpretata come probabilmente patogenetica per consolidato studio funzionale in-vitro indicativo di un effetto dannoso sul gene o sul prodotto genico, per variante assente nei database di consultazione [12], per essere variante missenso di un gene che presenta una bassa percentuale di geni missenso benigne e le cui varianti missenso sono comunemente associate a malattia, per essere variante missenso predetta deleteria con punteggio REVEL>0.7, e infine per quesito diagnostico e storia familiare riportate dallo specialista prescrittore specifici per il gene implicato [13–15].

Il riconoscimento di FHH è importante soprattutto per la diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primitivo, che presenta un'incidenza molto superiore, circa 1:1000 casi, in cui possono documentarsi adenoma in singola ghiandola paratiroidea nell'80% dei casi, iperplasia delle paratiroidi nel 10-15% dei casi, adenomi multipli paratiroidi nel 5% dei casi e adenocarcinoma in una percentuale inferiore all'1% [16, 17]. Oltre alla diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo primitivo, la diagnosi genetica di FHH permette l'identificazione di pazienti a rischio di condrocalcinosi e/o pancreatite.

Tutti i pazienti con diagnosi di sospetto iperparatiroidismo primitivo che non presentino sintomi maggiori quali calcolosi, dolori addominali, malattia scheletrica, alterazioni psichiatriche e che abbiano un rapporto calcio/creatinina urinaria < 0,20 devono essere sottoposti a consulenza genetica con quesito specifico di diagnosi differenziale tra iperparatiroidismo primitivo e/o sospetta FHH. Un valore di ratio < 0,02 presenta una sensibilità pari al 93% per FHH, allo scopo di evitare inappropriati interventi di paratiroidectomia parziale.

Per la paucisintomaticità del quadro FHH non richiede generalmente alcun trattamento se non la sorveglianza clinico-laboratoristica; in presenza di elevati valori di calcio è suggerito il trattamento sintomatico dell'ipercalcemia, mentre per il controllo a lungo termine dell'ipercalcemia è proposto il trattamento con calciomimetici, che legandosi come agonisti ai CASR paratiroidi riducono la sintesi e la secrezione di PTH. Marx propone la somministrazione di calciomimetici in pazienti con valori di calcemia costantemente superiori a 11,2 mg/dL, ovvero > di 1 mg/dL rispetto ai valori massimi della norma in assenza di sintomatologia riferibile a ipercalcemia, o in pazienti che presentano valori di calcio ai limiti superiori della norma con sintomi riferibili a ipercalcemia [18].

La collaborazione tra endocrinologo, nefrologo e genetista, oltre che la scrupolosa raccolta dei dati anamnestici e clinici, riveste un ruolo fondamentale per avviare il paziente a un corretto iter diagnostico e terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Orphanet: Familial hypocalciuric hypercalcemia.
2. Mastromatteo E., Berti G. Ipercalcemia ipocalciurica familiare: tra genetica e clinica. *L'Endocrinologo* 22, 365–367 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40619-021-00938-w>.
3. Pallais J.C., Kifor O., Chen Y.-B., Slovik D., Brown E.M. Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 2004; 351: pp. 362-369. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040008>.
4. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Dec;18(6):359-70. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e32834c3c7c>.
5. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):609-619. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.004>.
6. Grant MP, Stepanchick A, Cavanaugh A, Breitwieser GE. Agonist-driven maturation and plasma membrane insertion of calcium-sensing receptors dynamically control signal amplitude. *Sci Signal.* 2011 Nov 22;4(200) p:ra78. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002208>.
7. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Mar;298(3):F485-99. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00608.2009>.
8. Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med.* 1985 Apr;102(4):511-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-4-511>.
9. Heath H 3rd, Jackson CE, Otterud B, Leppert MF. Genetic linkage analysis in familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia: evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1993 Jul;53(1):193-200. PMID: PMC1682230.
10. Hovden S, Rejnmark L, Ladefoged SA, Nissen PH. AP2S1 and GNA11 mutations – not a common cause of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):177-185. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0842>.
11. Pallais JC, Kemp EH, Bergwitz C, Kantham L, Slovik DM, Weetman AP, Brown EM. Autoimmune hypocalciuric hypercalcemia unresponsive to glucocorticoid therapy in a patient with blocking autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):672-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1739>.
12. gnomAD, 1 – ClinVar – NCBI (nih.gov)..
13. Haldeman-Englert CR, Hurst ACE, Levine MA. Disorders of GNAS Inactivation. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 1993. PMID: 29072892
14. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, et al. ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 Aug;23(8):1381-1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01171-4>.
15. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
16. Sandrine Lemoine, Lucile Figueres, Justine Bacchetta, Samuel Frey, Laurence Dubourg, Calcium homeostasis and hyperparathyroidism: Nephrologic and endocrinologic points of view, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 83, Issue 4, 2022, Pages 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.05.003>.
17. Eastell R, Brandi M, Costa A, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*2014;99:3570–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1414>.
18. Marx SJ. Calcimimetic Use in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia-A Perspective in Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):3933-3936. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01606>.

Effetto della plasmafiltrazione e dell'adsorbimento nell'abuso di cocaina: un caso clinico

Nefrologo in corsia

N. Coviello¹, A. Carella¹, G. Loizzo¹, C. Prisciandaro¹, G. Tarantino¹, MV. Bonfantino², F. D'Elia¹

1 UOC Nefrologia e Dialisi, PO Di Venere, Bari

2 UOC Cardiologia, PO Di Venere, Bari

Corrispondenza a:

Nicola Coviello

UOC Nefrologia e Dialisi, PO Di Venere

Via Ospedale di Venere, 1

70131 Bari

E-mail: nico.coviello2@gmail.com



Nicola Coviello

ABSTRACT

La rabdomiolisi è una delle principali cause di insufficienza renale acuta. Numerose sono le cause endogene ed esogene che possono instaurare tale processo: tra le esogene ricordiamo l'abuso di cocaina, emergenza del nostro Paese interessante i giovani adulti. La cocaina, alcaloide stimolante naturale, ha un'azione tossica che può interessare tutti gli apparati, principalmente il sistema nervoso centrale e il sistema cardiovascolare. L'interessamento renale è multifattoriale e può manifestarsi spesso con un'insufficienza renale acuta o con una riacutizzazione di una malattia renale cronica.

L'eziopatogenesi è correlata a modifiche dell'emodinamica, a danni diretti causati dall'accumulo di miofibrille a eventi immunologici determinanti vasculiti o microangiopatie trombotiche. In letteratura sono descritti approcci terapeutici differenti: terapia di supporto, terapia dialitica sostitutiva ed eventuale rimozione della causa scatenante, per la quale un ruolo ancora da confermare viene svolto dall'afesi terapeutica.

Descriviamo il caso di un uomo di 42 anni, ricoverato presso il Reparto di Terapia Intensiva Cardiologica del nostro Presidio Ospedaliero, per riscontro di grave alterazione degli indici di miocardiocitonecrosi e di funzionalità epatica, in seguito ad abuso di cocaina. Durante la degenza si manifestava peggioramento della funzionalità renale con contrazione della diuresi e insorgenza di acidosi metabolica, non responsive alla terapia medica. Anche in considerazione degli elevati livelli circolanti di mioglobina, correlati alla rabdomiolisi, si sottoponeva il paziente a un ciclo di afesi selettiva mediante immunoassorbimento con cartuccia TR350 associato a emodialisi: dopo due sedute di adsorbimento, il paziente riprendeva diuresi spontanea con una progressiva normalizzazione degli indici di funzionalità renale, epatica e di miocardiocitonecrosi.

PAROLE CHIAVE: cocaina, rabdomiolisi, afesi, adsorbimento

Introduzione

L'abuso di cocaina, emergenza epidemiologica e sanitaria sempre più ingravescente, se non controllato e trattato tempestivamente, può spesso determinare l'insorgenza di intossicazioni acute.

La cocaina e i suoi metaboliti in concentrazioni elevate, infatti, possono essere responsabili di manifestazioni clinico-laboratoristiche molteplici ed eterogenee: esistono forme silenti e asintomatiche e forme con coinvolgimento multiorgano. Anche il rene, mediante meccanismi eziopatogenetici variegati, può subire un insulto determinante un'insufficienza renale, spesso non responsiva alla terapia medica.

Gli approcci terapeutici prevedono principalmente una terapia sintomatica e determinata dalle manifestazioni multiorgano eventualmente presenti ma anche l'allontanamento della noxa patogena: non esistono infatti terapie farmacologiche specifiche per l'abuso di cocaina ma solo approcci comportamentali o terapie ancillari per le quali non esiste un univoco consenso tra gli specialisti (Tabella 1).

Terapia farmacologica
Benzodiazepine, barbiturici, neurolettici
Antiepilettici
Vasodilatatori
Antiarritmici
Anticoagulanti
Fibrinolitici
N-Acetil-Cisteina
Glutazione
Alcalinizzanti

Tabella 1. I principali approcci terapeutici ai pazienti con intossicazione da cocaina.

Esistono pochi dati in letteratura riguardanti l'impiego di metodiche aferetiche per la gestione delle complicanze della rhabdmiolisi, e ancor meno evidenze di casi di abuso di cocaina trattati efficacemente con l'adsorbimento.

Vogliamo porre la nostra attenzione su un episodio di insufficienza renale acuta, complicata da insufficienza epatica e da sospetta cardiopatia ischemica, insorte in un paziente dopo assunzione di cocaina, trattate con cicli di aferesi terapeutica (AT) con beneficio.

Caso clinico

Discutiamo il caso clinico di un paziente maschio, di 42 anni giunto alla nostra attenzione, poiché ricoverato presso la S.C. di Cardiologia del nostro Presidio Ospedaliero, per riscontro di elevati valori sierici di troponina e mioglobina, insufficienza epatica e un quadro di insufficienza renale acuta con diuresi conservata.

Il paziente presentava anamnesi patologica muta a eccezione del tabagismo e di frequente abuso di sostanze stupefacenti, quali cocaina. Veniva negata inoltre, l'assunzione abituale di farmaci e di sostanze alcoliche.

A febbraio 2023, accedeva al pronto soccorso locale dopo essere stato rinvenuto al suolo da tempo imprecisato: riferiva assunzione di cocaina, pur non sapendone definire il dosaggio e il timing.

Obiettivamente, si evidenziava: cianosi delle labbra e delle dita degli arti superiori e inferiori, agitazione psico-motoria e disorientamento con Glasgow Coma Scale pari a 14, intensa astenia e mialgie diffuse, ipotensione arteriosa (PA 100/50 mmHg) e oliguria.

Agli esami ematochimici: pH 7.34, pCO₂ 23.3 mmHg, HCO₃⁻ 16 mmol/L, lattati 10.83 mmol/L, globuli bianchi 16060 mmc, emoglobina 15.3 g/dL, creatinina sierica 2.2 mg/dL, azotemia 43 mg/dL, sodiemia 139 mmol/L, kaliemia 4.8 mmol/L, AST 492 U/L, ALT 684 U/L, LDH 783 U/L, CK totale 1071 U/L, CK MB 8.9 ng/mL, mioglobina >20000 ng/mL, troponina I cardiaca 745.80 pg/mL. All'esame tossicologico urinario si confermava la presenza di metaboliti della cocaina (Tabella 2).

	Accesso PS 19/02/2023	Ricovero UTIC 20/02/2023	Inizio 1° Seduta AT 22/02/2023	Inizio 2° Seduta AT 23/02/2023	Sospensione AT 25/02/2023	Dimissione 28/02/2023
Emoglobina (g/dl)	15,9	15,6	15,3	14,9	12,8	11,2
Globuli bianchi (x10³/μL)	16200	16370	13220	9320	8470	6800
Piastrine (x10³/ μL)	284	150	112	86	99	115
S-Creatinina (mg/dL)	2,2	3,9	6,0	5,5	2,9	1,3
S-Urea (mg/dL)	43	79	117	141	118	63
S-Sodio (mmol/L)	139	133	131	130	138	141
S-Potassio (mmol/L)	4,8	3,60	3,50	3,60	3,1	3,7
S-AST (U/L)	492	2084	5854	4677	650	40
S-ALT (U/L)	684	1300	6098	8966	3111	84
S-Ammonio (micromol/L)	60	66	110	66	60	32
S- Bil.Totale (mg/dL)	0.8	1.9	3.5	2.6	2,1	1,1
S- Bil.Diretta (mg/dL)	0.3	1.1	2.5	1.8	1,3	0,5
S-CK totale (U/L)	1071	N.D.	N.D.	1630	1061	526
S-LDH (U/L)	783	1189	3000	1000	626	400
S-CK MB (U/L)	8,9	88,8	150	50,8	3,9	2,7
S-Mioglobina	>20000	>20000	>20000	3704	397	175
S-Troponina I	745,8	1128,2	2000,5	23,7	23,8	22,8
U-Tossicologico	Metaboliti Cocaina					negativo
pH	7,34		7,36	7,35	7,38	7,44
pCO₂ mmHg	23,3		30,8	33,8	34,4	34
HCO₃⁻ (mmol/L)	12,5		17,2	18,3	20,1	22,8
Lattati (mmol/L)	10,83		5,38	2,16	1,5	0,5

Tabella 2. Andamento dei principali parametri ematochimici dal ricovero alla dimissione.

Il monitoraggio ECG-grafico segnalava una bradicardia sinusale alternata a una tachicardia ventricolare non sostenuta.

In considerazione del quadro strumentale e dei reperti di laboratorio veniva predisposto ricovero urgente presso la S.C. di Cardiologia.

Al paziente, monitorato costantemente in telemetria cardiaca, venivano esclusi deficit della cinetica parietale mediante esecuzione di eco-color-Dopplergrafia, pur presentando un ritmo cardiaco non regolare. Veniva impostata terapia infusione alcalinizzante e diuretica, senza beneficio: gli indici di funzionalità renale ed epatica, infatti, peggioravano progressivamente accompagnati da una costante oliguria (Tabella 2). Dopo consulto congiunto tra Cardiologi e Nefrologi, nell'ipotesi di una rabdomiolisi sostenuta da abuso di cocaina e responsabile di insufficienza renale acuta e insufficienza epatica, si poneva indicazione a trattamento aferetico.

Si procedeva a posizionamento eco-guidato di catetere venoso centrale in vena femorale destra e, dopo controllo dei valori di fibrinogenia, il paziente veniva avviato a ciclo di aferesi selettiva con tecnica di adsorbimento, mediante colonna adsorbente Immunosorba TR-350, a ritmo quotidiano. Al termine di due trattamenti adsorbenti, si assisteva a un progressivo miglioramento degli indici di funzionalità renale ed epatica, riduzione dei valori ematici di mioglobina, ripresa di diuresi valida, stabilizzazione dell'emodinamica con quadro ECG-grafico compatibile con bradicardia sinusale.

In considerazione dell'ottimale risposta clinico-laboratoristica e della remissione della sintomatologia neurologica, si soprassedeva all'esecuzione di ulteriori trattamenti.

Dopo una settimana, agli esami ematochimici precedenti la dimissione, si evidenziava: pH 7.44, pCO₂ 34mmHg, HCO₃⁻ 22mmol/L, lattati 0.5 mmol/L, globuli bianchi 6800 mmc, emoglobina 11.2 g/dL, creatinina sierica 1.3 mg/dL, azotemia 63 mg/dL, sodiemia 141 mmol/L, kaliemia 3.7 mmol/L, AST 40 U/L, ALT 84 U/L, LDH 400 U/L, CK totale 526 U/L, CK MB 2.7ng/mL, mioglobina 175 ng/mL, troponina I cardiaca 22.8 pg/mL (Tabella 2).

Il paziente veniva quindi dimesso, con indicazione a eseguire follow-up ambulatoriale cardionefrologico durante il quale ha eseguito esame coronarografico con esito negativo.

Si è assistito a completa risoluzione delle alterazioni laboratoristiche relative a enzimi di miocardiocitonecrosi, di funzionalità renale ed epatica (Tabella 2).

Discussione

La cocaina è un alcaloide simpatico-mimetico del tropano, tra i più potenti stimolanti del sistema nervoso centrale, che determina mancato re-uptake delle catecolamine nelle terminazioni nervose. È naturalmente presente nelle foglie della pianta *Erythroxylon-Coca* e la sua azione neurostimolante, potenzialmente anestetizzante, è conosciuta da diversi secoli e ha trovato applicazioni anche nell'ambito medico.

Gli effetti stimolanti sul sistema nervoso centrale, la sensazione di euforia, l'insonnia, l'incremento della vigilanza e dell'energia, la rendono tra le sostanze d'abuso maggiormente richieste dalla popolazione giovane adulta in tutto il mondo.

Le foglie di *Erythroxylon-Coca* trattate con specifici solventi organici producono uno spesso sedimento organico, base per i successivi trattamenti chimici: con l'aggiunta, infatti, di acido cloridrico possiamo ottenere un sale cloridrato di cocaina, idrosolubile, che può essere iniettato per via endovenosa, inalato per via nasale o ingerito per via orale. Esiste anche un composto fumabile, altrimenti noto come "crack", frutto della conversione del sale cloridrato di cocaina, in alcaloide trattato successivamente con il bicarbonato di sodio.

L'abuso di cocaina può essere considerato un'emergenza sanitaria: in considerazione dei dati raccolti nell'European Drug Report, analizzando la fascia d'età che va dai 15 ai 64 anni, in Europa la prevalenza di consumatori abituali è di circa 1,2%. In Sud America nel 2019, la percentuale era sovrapponibile, mentre nel Nord America si arrivava ad una percentuale del 2.1 %, in aumento rispetto ai dati precedentemente raccolti nel 2006 [1-5].

La farmacocinetica della cocaina è ormai ben nota: con un peso molecolare pari a 303.36, dopo l'assunzione ed il successivo assorbimento, può legarsi per circa il 90% all'albumina plasmatica, venendo così distribuita nell'intero organismo. Il volume di distribuzione della cocaina è pari a 1.2-1.9 l/kg e possiede un'emivita compresa tra i 40 e 90 minuti: tale variabilità è correlata alla via di assunzione. Viene rapidamente degradata dalle colinesterasi plasmatiche ed epatiche in metaboliti inattivi come benzoilecgonina (BE), ecgonina metilestere (EME) ed ecgonina. La sua escrezione è

principalmente renale: piccole concentrazioni di cocaina possono essere rintracciate nelle urine, immutate, sino a un limite massimo di 12 ore. BE ed EME, al contrario, possono essere trovate nelle urine fino a 144 ore dall'assunzione e rappresentano pertanto i marker dei test diagnostici [1].

Gli eventi avversi sono molteplici e variegati, con potenziale interessamento di tutti i sistemi dell'organismo (Tabella 3).

Segni e sintomi Neurologici	Segni e sintomi Cardiologici e Muscolari	Segni e sintomi Respiratori	Segni e sintomi Gastroenterici	Segni e sintomi Nefrologici	Segni e sintomi Vascolari
Delirio	Iperensione Arteriosa	Tachipnea	Epatite	Insufficienza renale acuta	Dissecazione aortica
Agitazione Psicomotoria	Scompenso ventricolare sinistro	Pneumomedia stino	Necrosi epatica	Oligo-anuria	Tromboflebite
Convulsioni	Endocardite	Pneumotorace	Ischemia intestinale	Infarto renale	Trombosi
Midriasi	Miocardite	Costrizione bronchiale	Perforazione intestinale	Ematuria	Vasculite
Attacco Ischemico Transitorio	Infarto miocardio	Emottisi			
Ictus	Aritmia	Infiltrato polmonare			
Emorragia	Arresto cardiaco				
Ipertermia	Dolore toracico				
Epilessia	Rabdomiolisi				

Tabella 3. Principali manifestazioni cliniche di un'intossicazione acuta da cocaina.

Anche se sono noti in letteratura coinvolgimenti renali, polmonari, muscolari, gastrointestinali ed epatici, il sistema nervoso centrale è il più colpito, seguito da quello cardiocircolatorio. I meccanismi eziopatogenetici sono sostenuti sia da un danno diretto mediato dalla cocaina stessa sia dall'azione dei suoi metaboliti [1, 6].

L'insorgenza di complicanze multiorgano e la possibilità di danni irreversibili, sono proporzionali alla dose e alla frequenza di assunzione della sostanza, come al protrarsi del suo utilizzo: a conferma di ciò, il nostro paziente, assiduo consumatore di cocaina a dosaggi elevati, in passato aveva presentato solo coinvolgimento del sistema nervoso centrale, risoltosi con semplice terapia reidratante, senza necessità di ricovero [7].

Nel caso da noi descritto, invece, lo stesso, presentava tutti i segni clinici e laboratoristici di una intossicazione sistemica con un interessamento multiorgano, specificatamente encefalico, epatico, cardiaco e renale, con conseguente necessità di ospedalizzazione.

Un reperto obiettivo confondente è stato il riscontro di ipotensione arteriosa, dato abbastanza atipico per questi pazienti, soliti all'abuso di cocaina: l'effetto adrenergico della molecola avrebbe giustificato, infatti, il quadro di ipertensione arteriosa ma la concomitante e rapida insorgenza di crush sindrome, giustificherebbe l'insorgenza dello stato di shock.

La letteratura scientifica conferma l'esistenza di una rara forma di leucoencefalopatia correlata all'abuso di cocaina, come anche i possibili multipli insulti al sistema nervoso centrale determinati secondariamente della sostanza stessa: compromissione del flusso ematico cerebrale con conseguente ipossia, possibili stroke emorragici o ischemici, vasospasmi e vasculiti cerebrali. Tali quadri possono determinare una vasta gamma di segni e sintomi clinici che spaziano da un alterato livello di coscienza fino alla spasticità, senza tralasciare allucinazioni e ipertermia [1, 8].

È altrettanto noto che l'abuso di cocaina può determinare, in rari casi, un'insufficienza epatica acuta, in seguito alla formazione di metaboliti del tropano che inducono aumento della perossidazione lipidica e dell'attività dei radicali liberi [1, 9–12].

Nel 2019 Kim nella sua review, divide i meccanismi eziopatogenetici del danno cardiovascolare indotto dall'abuso di cocaina, in acuti e cronici. Tachicardia, crisi ipertensiva, vasospasmo coronarico e la conseguente condizione pro-trombotica, sono da ricondurre al legame diretto della cocaina e dei suoi metaboliti al recettore della norepinefrina, che attiva il sistema adrenergico determinando così un danno ipossico indiretto ai miocardiociti.

Inoltre, il legame della cocaina ai canali transmembrana del sodio e del potassio, alterando la distribuzione del potenziale di membrana cellulare cardiaco, può frequentemente determinare insorgenza di aritmie. Elevati dosaggi di cocaina nel circolo ematico, anche in considerazione dell'effetto anestetizzante locale, possono ridurre la contrazione della parete ventricolare cardiaca sinistra, determinare allungamento dell'intervallo QRS o QT, che associati al vasospasmo e alla condizione trombotica, sono fattori predisponenti per l'infarto miocardico acuto [1, 13].

Appare quindi evidente come la cocaina possa essere responsabile dell'insorgenza di rabdomiolisi, non solo per il danno determinato a livello della muscolatura scheletrica striata ma anche per il danno a livello del miocardio.

Il nostro paziente presentava già all'ingresso in pronto soccorso alterati valori sierici di transaminasi, mioglobina e troponina, quadro ECG-grafico con evidenza di aritmia e un quadro ecografico compatibile con una riduzione della capacità contrattile del ventricolo sinistro: nelle ore successive all'ospedalizzazione, comparivano i primi segni di coinvolgimento e compromissione della funzionalità renale responsabili della progressiva contrazione della diuresi e dell'alterazione dell'equilibrio acido-base.

Tra le maggiori complicanze della rabdomiolisi indotta da abuso di cocaina, troviamo infatti l'insufficienza renale acuta: il deposito di mioglobina a livello tubulare, il rilascio di catecolamine, l'aumento dello stress ossidativo, l'incremento delle richieste energetiche a livello intracellulare, l'attivazione del Sistema renina-angiotensina e delle endoteline assieme alle già citate condizioni pro-trombotiche e di vasospasmo rappresentano i meccanismi eziopatogenetici più comuni e rappresentativi del danno renale acuto.

Già Goel nel 2014 descriveva come l'abuso di cocaina possa determinare un danno renale acuto, anche mediante altri meccanismi meno frequenti come lo sviluppo di vasculiti ANCA-associate, nefriti interstiziali, microangiopatie trombotiche o infarti renali [1, 6, 10, 14–18].

Fatta diagnosi di rabdomiolisi, escluse urgenze cardiologiche, nel tentativo di allontanare le noxae patogene e di preservare la funzionalità renale, veniva impostata terapia alcalinizzante e diuretica a elevato dosaggio, purtroppo senza beneficio.

È negli anni '80 del secolo scorso che la letteratura scientifica inizia a concentrarsi sulle opzioni terapeutiche alternative e di completamento per la rabdomiolisi, riconoscendone l'elevata mortalità e la possibile resistenza alla sola terapia infusioneale: dopo i primi e pionieristici lavori di Kuroda del 1981, infatti, la Comunità Scientifica ha confermato negli anni l'utilità e la validità delle tecniche di aferesi nella gestione di tale condizione patologica e delle sue complicanze spesso multiorgano, a prescindere dalla causa scatenante. Tali tecniche si sono rivelate un'alternativa valida e spesso complementare alle più comuni emoperfusioni [19–30].

Sono tanti, infatti, i lavori scientifici che hanno evidenziato un effetto positivo e risolutore dell'aferesi terapeutica rispetto alle complicanze sistemiche dell'abuso di cocaina: i maggiori risultati riguardano un'aumentata sopravvivenza dei pazienti trattati, come anche una ripresa della

funzionalità renale ed epatica, con scomparsa completa delle manifestazioni neurologiche.

L'aferesi terapeutica, comprendente diverse tecniche, ha come finalità la possibilità di selezionare e allontanare dal torrente ematico alcune molecole, in maniera più o meno specifica e selettiva.

Adsorbimento e plasmaferesi (PE) si differenziano tra loro per alcune caratteristiche: se la PE comporta una rimozione meno selettiva delle molecole circolanti rispetto all'AT, la stessa PE prevede che il plasma sottratto al paziente venga sostituito da un liquido di reinfusione esogeno, esponendo il paziente allo sviluppo di infezioni o di reazioni allergiche [31–33].

I trattamenti di adsorbimento consistono nel passaggio del plasma attraverso colonne caratterizzate dalla proprietà di adsorbire selettivamente particolari sostanze patogene, evitando il depauperamento di elementi essenziali e la conseguente necessità di reinfondere plasma o soluzioni sostitutive: nello specifico, il sangue prelevato dal paziente, passa attraverso una prima cartuccia nominata plasmafiltro, in grado di separare il plasma dalla componente corpuscolata, grazie a un sistema di micropori che permette la filtrazione di alcuni soluti a discapito di altri. Tali cartucce sono costituite da materiali sintetici o semisintetici biocompatibili, al loro interno troviamo fibre capillari con diametro variabile tra i 270 e 370 micron, hanno una superficie filtrante totale che varia dai 0.2 ai 0.8 m², con pori di un diametro compreso tra i 0.2 e 0.65 micron. Nel nostro caso abbiamo usato il PLASMAFLO™ OP con membrana in polietilene, diametro delle fibre capillari di 330 micron e una superficie filtrante pari a 0.5 m². Attraversata la prima cartuccia, il plasma può così giungere alla seconda colonna, dove avviene l'adsorbimento (Figura 1).

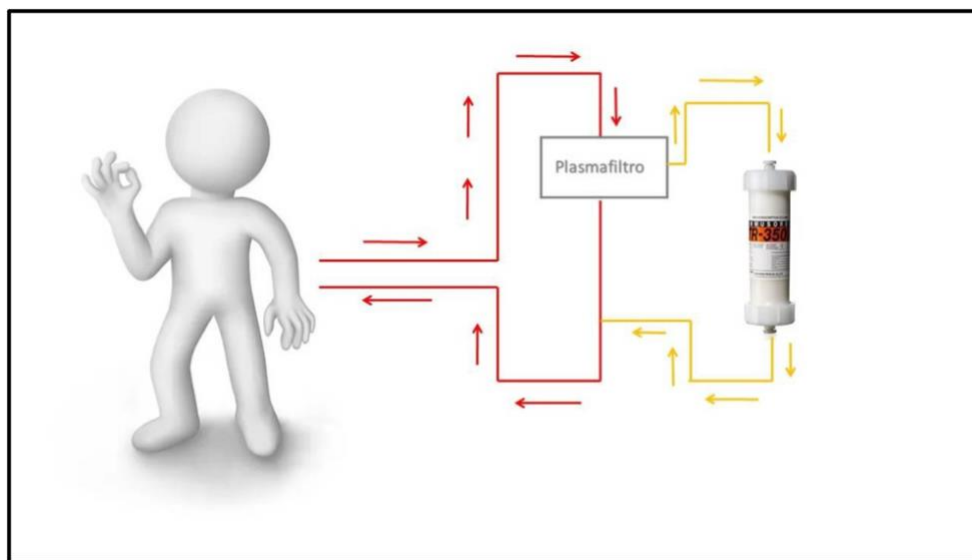


Figura 1. Schematizzazione di un circuito usato per l'aferesi terapeutica.

Pur non essendoci in letteratura casi di intossicazione da cocaina trattati con adsorbimento, in considerazione dei potenziali vantaggi offerti da questa metodica rispetto alla PE, valutando le caratteristiche della colonna adsorbente e la struttura biochimica della cocaina e della mioglobina, la nostra scelta terapeutica è ricaduta sull'adsorbimento.

Abbiamo utilizzato infatti, la colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350, la cui membrana è costituita da Triptofano in gel di polivinilalcol, in grado di assorbire molecole con peso molecolare fino a 150 kDa mediante interazione chimico-fisica con il triptofano stesso: il basso peso molecolare, l'elevato volume di distribuzione e l'elevato binding protein della cocaina, sono sembrate caratteristiche idonee e coerenti per le specifiche tecniche della colonna in questione, rendendo così ragionevole l'utilizzo della metodica, pur non essendo tutt'ora supportata da altre evidenze scientifiche [34].

Il paziente veniva sottoposto a sole due sedute di AT consecutive, della durata di 2 ore, trattando ad ogni seduta un volume di plasma compreso tra i 2 e i 2.5 litri: dopo la seconda seduta di AT, si evidenziava completa normalizzazione dei valori della mioglobina circolante, non rendendo necessario proseguire il ciclo aferetico.

Nei giorni seguenti, si assisteva a progressiva rapida risoluzione dell'insufficienza renale ed epatica, ripresa di diuresi valida, recupero di tutto il sensorio e ripristino dei parametri ECG-grafici.

Conclusioni

L'abuso di cocaina rappresenta tutt'oggi un'urgenza sanitaria da non sottovalutare, soprattutto in considerazione dell'incremento del numero dei consumatori abituali nella fascia dei giovani adulti ed essendo responsabile di un ricco corteo sintomatologico e di un possibile coinvolgimento multiorgano, mediante meccanismi eziopatogenetici differenti.

La rhabdomiolisi, possibile conseguenza dell'abuso di cocaina, si presenta come condizione clinica di grande interesse nefrologico per la quale, tuttora, gli approcci terapeutici sono in continuo sviluppo: già dai primi anni '80 del secolo scorso, ha iniziato a farsi strada la possibilità di usare le tecniche di aferesi terapeutica come alternativa alla dialisi extracorporea, nei casi refrattari alla terapia medica.

Tra le metodiche dell'aferesi terapeutica, l'adsorbimento con la colonna adsorbente IMMUSORBA TR-350, grazie agli esigui effetti collaterali sviluppati e grazie alle sue proprietà chimico-fisiche, è risultata efficace nell'allontanare dal circolo ematico la mioglobina e alcuni metaboliti della cocaina in eccesso, consentendo una rapida ed efficace risoluzione della rhabdomiolisi.

BIBLIOGRAFIA

1. RR Bravo, AC Faria, AM Brito-da-Costa, H Carmo, P Mladěnka, DD da Silva, F Remião, On Behalf Of The OeonomResearchers. "Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern" *Toxins (Basel)* 2022 Apr 13;14(4):278. <https://doi.org/10.3390/toxins14040278>.
2. SA Ryan. "Cocaine Use in Adolescents and Young Adults". *Pediatr Clin North Am*. 2019 Dec;66(6):1135-1147. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.08.014>.
3. J Antoine, N Berndt, M Astudillo, D Cairns, S Jahr, A Jones, W Kuijpers, et al. "Cocaine treatment demands in 10 western European countries: observed trends between 2011 and 2018". *Addiction*. 2021 May;116(5):1131-1143. <https://doi.org/10.1111/add.15237>.
4. European Drug Report 2021: Trends and Devolpments.
5. UNODC. World Drug Report 2021. United Nations: Vienna, Austria, 2021.
6. A Mudoni, F Caccetta, M Caroppo, F Musio, A Accogli, MD Zacheo, MD Burzo, V Nuzzo. "Acute kidney injury and rhabdomyolysis after cocaine overdose: case report and literature review". *G Ital Nefrol*. 2018 Mar;35(2):2018-vol2.
7. M Chandra, JC Anthony. "Cocaine dependence: Side effects and syndrome formation within 1-12 months after first cocaine use". *Drug Alcohol Depend*. 2020 Jan 1:206:107717. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107717>.
8. Y Abdilla, M Cauchi, N Vella. "Cocaine-induced toxic leucoencephalopathy with complete clinical recovery". *BMJ Case Rep*. 2019 Jul 27;12(7):e229134. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229134>.
9. M Ansari, S Arshed, M Islam, S Sen, A Yousif. "A case of reversible drug-induced liver failure". *Clin Case Rep*. 2017 Jun 2;5(7):1181-1183. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1030>.
10. A Hosseinnezhad, R Vijayakrishnan, MJS Farmer. "Acute renal failure, thrombocytopenia, and elevated liver enzymes after concurrent abuse of alcohol and cocaine" *Clin Pract*. 2011 May 16;1(2):e35. <https://doi.org/10.4081/cp.2011.e35>.
11. MJ Valente, F Carvalho, MdL Bastos, PG de Pinho, M Carvalho. "Contribution of oxidative metabolism to cocaine-induced liver and kidney damage". *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5601-6. <https://doi.org/10.2174/092986712803988938>.
12. T Dolkar, AM Hamad, MM Han, MB Thu, VR Gayam. "Cocaine and Opioid-Induced Acute Liver Injury: A Rare Case Report" *Cureus*. 2022 Mar 29;14(3):e23630. <https://doi.org/10.7759/cureus.23630>.
13. ST Kim, T Park. "Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health". *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 29;20(3):584. <https://doi.org/10.3390/ijms20030584>.
14. R Goel, JM Pullman, M Coco. "Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology". *Clin Kidney J* 2014 Dec;7(6):513-7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu092>.
15. JCCL Filho, MY Ogawa, TH de Souza Andrade, S de Andrade Cordeiro Gadelha, PFCBC Fernandes, AL Queiroz, E De Francesco Daher. "Spectrum of acute kidney injury associated with cocaine use: report of three cases". *BMC Nephrol*. 2019 Mar 20;20(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1279-0>.
16. G Boscutti, V Di Maso, A Marega, U Gerini, A Zacchi, F Bianco. "Droghe d'abuso e rene". *G ItalNefrol*. 2021 Sep 7;38(Suppl 77):2021-S77.
17. J Guglielminotti, B Guidet. "Acute renal failure in rhabdomyolysis". *Minerva Anestesiol*. 1999 May;65(5):250-5.
18. M Kuroda, K Katsuki, H Uehara, T Kita, S Asaka, R Miyazaki, T Akiyama, Y Tofuku, R Takeda. "Successful treatment of fulminating complications associated with extensive rhabdomyolysis by plasma exchange". *Artif Organs*. 1981 Nov;5(4):372-8. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1981.tb04019.x>.
19. WP Paaske, P Bagl, JE Lorentzen, K Olgaard. "Plasma exchange after revascularization compartment syndrome with acute toxic nephropathy caused by rhabdomyolysis". *J Vasc Surg*. 1988 Jun;7(6):757-8. <https://doi.org/10.1067/mva.1988.av0070757>.
20. JJ Cornelissen, W Haanstra, HJ Haarman, RH Derksen. "Plasma exchange in rhabdomyolysis" *Intensive Care Med*. 1989;15(8):528-9. <https://doi.org/10.1007/BF00273565>.
21. KC Yang, CC Fang, T Su, YT Lee. "Treatment of fibrate-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD" *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):e57-60. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.12.003>.
22. D Rund, T Schaap, N Da'as, DB Yehuda, J Kalish. "Plasma exchange as treatment for Lawsons (henna) intoxication". *J Clin Apher*. 2007;22(4):243-5. <https://doi.org/10.1002/jca.20128>.
23. RSP Huang, A Tholpady, A Wahed, B Chang, Y Bai. "Therapeutic plasmapheresis and red blood cell exchange in a sickle cell trait patient with rhabdomyolysis". *J Clin Apher*. 2012;27(6):342-5. <https://doi.org/10.1002/jca.21247>.
24. VMS Raj, A Alladin, B Pfeiffer, C Katsoufis, M Defreitas, A Edwards-Richards, J Chandar, W Seeherunvong, G McLaughlin, G Zilleruelo, C L Abitbol. "Therapeutic plasma exchange in the treatment of exertional heat stroke and multiorgan failure" *Pediatr Nephrol*. 2013 Jun;28(6):971-4. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2409-8>.

25. K Pavenski, H Vandenberghe, H Jakubovic, DN Adam, B Garvey, CJ Streutker, J Cutan. "Plasmapheresis and steroid treatment of levamisole-induced vasculopathy and associated skin necrosis in crack/cocaine users". *Med Surg*. 2013 Mar-Apr;17(2):123-8. <https://doi.org/10.2310/7750.2012.12028>.
26. M Ghannoum, RS Hoffman, S Gosselin, TD Nolin, V Lavergne, DM Roberts. "Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings". *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):682-688. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.026>.
27. M Ghannoum, DM Roberts. "Management of Poisonings and Intoxications". *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Sep 1;18(9):1210-1221. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000057>
28. A Skolnik, J Monas. "The Crashing Toxicology Patient". *Emerg Med Clin North Am*. 2020 Nov;38(4):841-856. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2020.06.014>.
29. M Ghannoum, J Bouchard, TD Nolin, G Ouellet, DM Roberts. "Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice". *Semin Dial*. 2014 Jul-Aug;27(4):350-61. <https://doi.org/10.1111/sdi.12246>.
30. J Ke, Y Wei, B Chen. "Application of Hemoperfusion in the Treatment of Acute Poisoning". *Blood Purif*. 2024;53(1):49-60. <https://doi.org/10.1159/000532050>.
31. DZ de Back, MM Neyrinck, H Vrielink. "Therapeutic plasma apheresis: Expertise and indications". *Transfus Apher Sci*. 2019 Jun;58(3):254-257. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.04.008>.
32. KM Schneider. "Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy". *Kidney Int Suppl*. 1998 Feb;64:S61-5.
33. N Coviello, A Carella, C Dell'Aquila, G L Masi, C Prisciandaro, G Tarantino, M Taurisano, M T Nisi, G Rinaldi, F D'Elia. "Chronic Inflammatory Polyradiculopathy Post-Covid-19 and the Role of Therapeutic Apheresis: A Clinical Case". *G Ital Nefrol*. 2023 Jun 29;40(3):2023-vol3.
34. A Ohkubo, T Okado, S Miyamoto, K Goto, M Yamamoto, et al. "Removal Characteristics of Immunoadsorption with the Immusorba TR-350 Column Using Conventional and Selective Plasma Separators". *Ther Apher Dial* 2016 Aug; 20(4):360-7. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12467>.

Lattobacillemia: una entità rara nei pazienti immunocompromessi. Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Nefrologo in corsia

Marina Cornacchiari¹, Anna Mudoni², Amelia Liccardo¹, Bianca Visciano¹, Maria Antonietta Rizzo¹, Paola Cuoccio¹, Luca Francesco Di Toma¹

1 ASST Ovest Milanese sede Magenta

2 U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le)

Corrispondenza a:

Dott.ssa Anna Mudoni

U.O. Nefrologia e Dialisi A.O "Card. G. Panico"

Via San Pio X, 4 73039 Tricase (Le)

E-mail: mudonia@libero.it



Marina Cornacchiari

ABSTRACT

La batteriemia causata da lactobacilli è rara, i dati sul suo significato clinico si basano solo su pochi casi clinici e su un numero limitato di studi, spesso di non facile interpretazione.

La specie *Lactobacillus* è un comune commensale del cavo orale, del tratto gastrointestinale e genito-urinario e la sua importanza come agente patogeno viene spesso trascurata. La diagnosi di infezione da *Lactobacillus* richiede un'attenta valutazione e collaborazione tra medico e microbiologo per escludere il rischio di contaminazione.

La maggior parte dei pazienti affetti da batteriemia da *Lactobacilli* sono immunodepressi, con plurime comorbidità. Fattori di rischio sono terapie prolungate con antibiotici ad ampio spettro e inefficaci verso i lactobacilli, presenza di cateteri venosi a permanenza, interventi chirurgici.

Descriviamo il caso insolito di una donna, in trattamento emodialitico cronico, con sepsi dovuta a *Lactobacillus casei* con revisione della letteratura.

PAROLE CHIAVE: *Lactobacillus*, batteriemia, emodialisi, pazienti immunodepressi

Introduzione

Il *Lactobacillus* è un batterio gram-positivo, anaerobico facoltativo, a forma di bastoncino. È un comune commensale dei tessuti della mucosa umana (cavità orale, tratto gastrointestinale e tratto genitale femminile) e non fa parte della flora cutanea. È ampiamente distribuito anche nell'acqua, nelle acque reflue e negli alimenti quali latticini, carne, pesce e cereali. La sua presenza, come commensale del tratto gastrointestinale, è associata alla protezione contro gli agenti patogeni e alla stimolazione del sistema immunitario. Per questo è utilizzato in tutto il mondo come probiotico [1, 2].

La batteriemia causata da lattobacilli è rara e i dati sul suo significato clinico si basano solo su casi clinici e su un numero limitato di studi [3, 4].

Essendo i lattobacilli comuni commensali è verosimile che l'incidenza reale possa essere sottostimata e, talora, può essere difficile interpretarne la presenza in sedi abitualmente sterili. Pertanto, il significato clinico è ancora argomento di discussione. Infatti alcuni Autori [5] ritengono che questo batterio non dovrebbe mai essere considerato un contaminante, mentre altri Autori [6] lo considerano un contaminante occasionale.

Sebbene quindi generalmente considerato un microrganismo non patogeno, il *Lactobacillus* può essere responsabile di vari tipi di infezioni prevalentemente nei pazienti immunocompromessi [1, 7]. I fattori di rischio per lo sviluppo della lattobacillemia sembrano essere prevalentemente condizioni di immunosoppressione, neutropenia persistente e prolungata grave malattia di base, ospedalizzazioni prolungate e uso di antibiotici ad ampio spettro.

Il *Lactobacillus Casei* è il ceppo più frequentemente isolato, sebbene se ne rinvengano altri, tra cui *L. Paracasei* e *L. Rhamnosus* [1].

Riportiamo un'insolito caso clinico di una donna in trattamento emodialitico, affetta da sepsi da *Lactobacillus casei*, a probabile partenza dal tratto gastrointestinale.

Il nostro caso si aggiunge ai dati di letteratura individuati su motori di ricerca come Google Scholar e PubMed e fornisce un importante esempio di come normali ceppi di probiotici non patogeni possano causare vere e proprie infezioni in pazienti fragili e vulnerabili quali gli emodializzati.

Caso clinico

Descriviamo la storia di una donna di 74 anni affetta da ipertensione arteriosa, broncopneumopatia ostruttiva con componente asmaticiforme, obesità, fibrillazione atriale parossistica, ipotiroidismo e malattia renale cronica. Nel 2016 viene sottoposta a sostituzione valvolare per stenosi aortica grave con successivo impianto di pacemaker per blocco atrioventricolare completo. La paziente iniziava trattamento emodialitico il 13/9/16, previo posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) temporaneo in vena giugulare interna destra, trasformato successivamente in CVC long-term e successivo passaggio in dialisi peritoneale nel giugno 2017. Nel settembre 2019 per esaurimento della metodica dialitica peritoneale, riprendeva l'emodialisi dopo posizionamento di un CVC long-term in Vena succlavia sinistra poiché le vene giugulare e la vena succlavia destra erano trombizzate e il patrimonio vascolare di entrambi gli arti superiori non era adeguato al confezionamento di un accesso vascolare nativo e/o protesico.

Nel novembre 2020, in seguito a comparsa di febbre, astenia e malessere generalizzato, venivano effettuate emocolture sia dal CVC che dalla vena periferica, che mostravano una infezione da *Lactobacillus Casei* non correlata al CVC: emocolture da CVC negative ed emocoltura da vena

periferica positiva (Tabella 1). Sulla scorta dell'antibiogramma veniva somministrata Eritromicina (500 mg/die per via orale per 20 giorni) con apparente risoluzione del quadro clinico.

	30.9.22	1.6.22	15.11.21	21.4.21	20.11.20
CVC branca rossa	neg/32,8 h	48,18/56,41 h	0/35,35 h	36,44/36,14 h	neg/10,24 h
CVC branca blu	neg/35,3 h	10,50/36,6 h	102,5/35,39 h	38,14/36,44 h	neg/10,33 h
Vena periferica	47,55/37,3 h	0/33,46 h	50,1/36,9 h	39,14/38,44 h	11,53/10,23 h
Antibiogramma					
Clindamicina	S	S	S	S	S
Eritromicina	S	S	S	S	
Meropenem/imipenem	R	S	R	R	
Linezolid	S	S	S		
Levofloxacin/ciprofloxacina	I	R	R	R	S
Vancomicina	R		R	R	S
Ampicillina					S
Cefotaxime					S
Ceftriaxone					S
Coltura punta CVC		neg			

Tabella 1. Le colture sono state eseguite con prelievo dai due rami del catetere venoso centrale e contemporaneamente dalla vena periferica. Come si vede, i tempi di positività non consentono una sempre facile e precisa determinazione dell'origine dell'infezione.

Nell'aprile 2021 al ripresentarsi della stessa sintomatologia, venivano eseguite emocolture dal CVC e dalla vena periferica, con nuovo riscontro di una infezione da *Lactobacillus Casei* probabilmente correlata al CVC: tempi di positivizzazione delle colture da CVC e da vena periferica sovrapponibili (Tabella 1). La paziente rifiutava la rimozione del CVC. Veniva somministrata Clindamicina sulla scorta dell'antibiogramma (per via orale 600 mg × 4/die per 3 settimane) e posizionato nelle branche del CVC Taurolidina al 2%.

Nel novembre 2021, ricompariva astenia e febbre ed era nuovamente rilevata un'infezione da *Lactobacillus Casei*. Le emocolture, di non facile lettura, sembravano mostrare un'infezione probabilmente non correlata al CVC (Tabella 1). La paziente veniva ricoverata e, sulla scorta dell'antibiogramma, era somministrata Clindamicina (600 mg/giorno) per via endovenosa.

Venivano eseguiti ecocardiogramma e TC del torace e dell'addome che risultavano negativi, mentre la PET total body mostrava un iperaccumulo a livello della protesi valvolare aortica, mascella, sterno, milza, ghiandole surrenali, passaggio gastroduodenale. L'esofagogastroduodenoscopia mostrava una gastropatia antrale. L'ecocardiogramma transesofageo non metteva in evidenza focolai infettivi, mentre alla valutazione odontoiatrica si evidenziava una grave malattia parodontale e tale patologia veniva considerata alla base dell'origine dell'infezione. Veniva eseguita una completa bonifica del cavo orale con scomparsa della febbre e normalizzazione di PCR e procalcitonina. Le colture da CVC risultavano negative ma una emocoltura dal sangue periferico risultava positiva dopo 58 ore, evidenziando nuovamente la presenza del *Lactobacillus Casei*. L'infettivologo consigliava di mantenere la Taurolidina al 2% per il CVC e di ripetere le colture periferiche prima della dimissione, che risultavano successivamente negative.

La paziente continuava un attento follow-up da dicembre 2021 a giugno 2022, rimanendo asintomatica, con negatività delle colture da CVC e da vena periferica, eseguite inizialmente ogni mese e poi ogni due mesi.

Nel maggio 2022 la paziente veniva sottoposta ad angioplastica per ischemia critica dell'arto inferiore destro.

Nel giugno 2022 ricomparsa di febricola, astenia e vomito. Il risultato delle emocolture eseguite da vena periferica e da CVC non era di nuovo, di facile lettura (Tabella 1). Si decideva comunque di rimuovere il CVC, di posizionare un CVC temporaneo, di effettuare trattamento antibiotico con Clindamicina e di utilizzare Taurolidina al 2% per il CVC. La coltura della punta del catetere long-term risultava però negativa. Un mese dopo, il CVC temporaneo era sostituito con un CVC long-term e la paziente rimaneva asintomatica per alcuni mesi, ma a settembre 2022, era riscontrata una nuova infezione da *Lactobacillus Casei* non correlata al CVC (Tabella 1). Veniva nuovamente trattata con Claritromicina con scomparsa della sintomatologia. Il Gastroenterologo suggeriva un trattamento con Rifaximina (200 mg due volte al giorno, ogni 10 giorni al mese) e monitoraggio con prelievo di colture da CVC e vena periferica ogni prima dialisi del mese.

Nei mesi successivi, la paziente andava incontro a un progressivo, ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche, fino al suo decesso nell'ottobre 2022 pur in assenza di esami colturali positivi.

Discussione

I Lattobacilli sono ampiamente diffusi e si possono trovare nel cavo orale, nel tratto gastrointestinale e nella vagina, mentre non fanno parte della flora cutanea. Sono tradizionalmente utilizzati negli alimenti fermentati e nei probiotici, si trovano anche nelle verdure, nel latte e in altri alimenti refrigerati [1].

In letteratura sono segnalati diversi casi di batteriemia da *Lactobacillus* associati a endocardite, frequentemente in presenza di una cardiopatia sottostante [1, 8, 11]. Le cause che sembrano predisporre la localizzazione dei lattobacilli a livello valvolare sono alcune caratteristiche patogeniche riscontrate in specifiche specie di tali microorganismi: la capacità di stimolare l'aggregazione piastrinica, di legarsi alla fibronectina, al fibrinogeno e al collagene, di produrre enzimi che consentono la scomposizione delle glicoproteine umane e la sintesi di coaguli di fibrina umana. Tutte queste caratteristiche possono favorire la loro sopravvivenza, colonizzando la superficie vascolare con possibile formazione di biofilm [1].

Inoltre, i lattobacilli producono glicosidasi e proteasi che potrebbero essere associate alla capacità di crescere in vivo e/o essere un fattore nella patogenesi dell'endocardite; con produzione combinata di beta-N acetile-D-glucosaminidasi e alfa-D-galattosidasi, con attivazione della proteina C, del fattore X, del fattore di Hageman e di enzimi simili alla callicreina e alla chimotripsina [5, 6].

Russo et al. [1] hanno descritto una dissezione aortica secondaria alla penetrazione ematogena di *Lactobacillus* attraverso i difetti della parete aortica, Wood et al. [12] hanno riportato un caso di polmonite associata all'uso del ventilatore, Jones et al. [13] un caso di polmonite trasmessa dal polmone trapiantato; Namnyak et al. [14] un caso di ascesso polmonare.

In altri casi, il *Lactobacillus* è stato coinvolto in polmoniti, empiemi, infezioni del tratto urinario, nella corioamnionite, endometrite, meningite, ascessi intra-addominali, nella carie e nella malattia di Fournier [2, 7, 14, 29].

Le infezioni dovute a *Lactobacillus* sono rare tra le persone immunocompetenti senza fattori di rischio, mentre nei pazienti immunocompromessi possono essere associate a una significativa morbilità e mortalità [1]. Salminen et al. [30] hanno, infatti, presentato dati clinici su 89 pazienti con batteriemia da *Lactobacillus* e hanno riportato una mortalità del 26% a 1 mese e del 48% a 1 anno, mentre un altro studio ha mostrato una mortalità del 69% a 1 anno [31].

Diverse specie di lattobacilli sono responsabili dei casi riportati in letteratura. In particolare, Campagne J [8] segnala che la specie più isolata nelle endocarditi è il *Lactobacillus rhamnosus* (24%) seguita da *L. acidophilus* (18%), *L. paracasei* (12%) e *L. casei* (12%). Anche nei casi di polmonite [2] le specie documentate erano *L. casei* ssp. *rhamnosus*, *L. rhamnosus* e *L. casei*. Invece *Lactobacillus Delbrueckii* e *L. Gasseri* sono raramente identificati come agenti causali dell'infezione.

I fattori di rischio per la batteriemia comprendono gravi comorbilità sottostanti, terapia immunosoppressiva, precedente terapia antimicrobica inefficace contro i lattobacilli, diabete mellito, AIDS, cancro, intubazione, supporto ventilatorio, precedente intervento chirurgico o endoscopico, impianto di materiale protesico, valvulopatia, trapianto di midollo osseo [1, 32, 34] e non sempre è possibile stabilire la via di ingresso [24, 34, 39].

Esiste una certa preoccupazione circa la sicurezza del *Lactobacillus* utilizzato come probiotico. Doern et al. [15] nel 2014 hanno riportato un caso clinico di polmonite in un paziente immunocompromesso e hanno fornito prove sia cliniche che microbiologiche sul fatto che la causa della malattia era un ceppo probiotico; in altri casi, il *Lactobacillus* infettante isolato è stato confermato mediante tipizzazione del ceppo risultato identico al ceppo probiotico utilizzato dal paziente [1, 25, 30, 40, 42].

Neef et al. [42] descrivono il primo caso di peritonite correlata alla dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) dovuta a *Lactobacillus paracasei*. Gli autori concludono che l'infezione da *L. paracasei* deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale dei patogeni nella peritonite correlata alla CAPD, soprattutto dopo un trattamento prolungato con vancomicina o glicopeptidi. Infatti il paziente a causa di episodi ricorrenti di peritonite era stato trattato con un ciclo prolungato di vancomicina intraperitoneale. Inoltre gli Autori ribadiscono che il *Lactobacillus* può essere difficile da identificare, come nel nostro caso.

Invece Lee et al. [43], esaminando retrospettivamente le cartelle cliniche per *Lactobacillus* spp. isolato dal liquido peritoneale dal luglio 1998 al gennaio 2002 presso il Chang-Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, hanno descritto la presenza di *Lactobacillus* spp. nel liquido peritoneale come conseguenza della fuoriuscita della flora normale da un organo cavo intraddominale perforato.

Tuttavia, è importante sottolineare che l'incidenza di malattie gravi dovute ai lattobacilli è allo stato attuale estremamente bassa anche nei pazienti fragili.

Il trattamento più comunemente usato, riportato in letteratura, è rappresentato da penicilline e aminoglicosidi [30, 34, 44]. Tuttavia, Swenson et al. [45] hanno riportato un'elevata sensibilità ad eritromicina, clindamicina, gentamicina, tobramicina e cloramfenicolo e una ridotta sensibilità a ciprofloxacina e trimetoprim-sulfametossazolo. Hanno inoltre dimostrato una ridotta sensibilità a beta-lattamici, penicillina, ampicillina, cefalotina e ceftriaxone e hanno ipotizzato che la ragione sia la capacità dei lattobacilli di produrre acido lattico che abbassa il pH. L'attività battericida dei β -lattamici è infatti dovuta a un enzima autolitico, la cui attività diminuisce quando il pH si abbassa. Il *Lactobacillus* sembra essere resistente alla vancomicina; il meccanismo di resistenza alla vancomicina non è chiaro. Anche l'imipenem è molto efficace [32, 34, 42, 46].

Il caso clinico descritto focalizza l'attenzione sulla notevole difficoltà nell'identificare la sede di origine dell'infezione nella nostra paziente in emodialisi cronica.

Come riportato in letteratura, anche nella nostra paziente, l'infezione si manifesta in modo indolente con astenia progressiva e febbre che non supera mai i 38,5°C.

La tabella 2 mostra che i risultati di laboratorio non sono specifici. La paziente era un'utilizzatrice moderata di probiotici che sono stati immediatamente interrotti.

	15.11.22	27.2.22	1.6.22	15.11.21	21.4.21	20.11.20
Emoglobina g/dl	10,8	10,8	10,4	8,1	11	9,8
Ematocrito %	36,2	43,5	32,9	25,2	34,2	29,8
Leucociti 10 ³ / μL	5.400	7.600	5.600	3.900	5.500	1. 5.300
Piastri 10 ³ / μL	73.000	95.000	55.000	65.000	68.000	70.000
Neutrofili %	63	78	74	66	76	70
Linfociti %	22	14	13	22	12	15
Monociti %	13	7	12	9	11	13
Eosinofili %	0	1	0	1	0	1
Basofili %	2	0	1	1	1	1
PCR mg/dl		3,03	4	2,24	2,08	3,74

Tabella 2. Esami di laboratorio eseguiti durante il periodo di follow-up.

La paziente è una donna immunocompromessa con una storia di malattia valvolare cardiaca. Come riportato, queste sono due importanti condizioni che predispongono all'infezione da lattobacilli.

L'ecografia cardiaca, sia convenzionale che transesofagea, non è riuscita a dimostrare la presenza di endocardite. La PET Total body ha mostrato un intenso iperaccumulo del tracciante in più siti, non specifico. La TC del torace e dell'addome sono risultate negative, così come l'endoscopia digestiva. Le emocolture non sono sempre state in grado di fornire o negare una diagnosi di infezione CVC correlata (Tabella 1) e comunque, quando il catetere è stato rimosso, la coltura della punta è risultata negativa. Nonostante le cure odontoiatriche e parodontali, l'infezione si è nuovamente ripresentata, negando indirettamente l'origine dell'infezione dal cavo orale.

Purtroppo non è stato possibile identificare con precisione la sede dell'infezione, anche se è probabile che la fonte sia il tratto gastrointestinale. Seguendo il consiglio del gastroenterologo, la paziente è stata trattata con rifampicina; le colture da CVC sono rimaste negative per 4 mesi fino alla sua morte, e quindi non abbiamo la certezza di aver ottenuto l'eradicazione dell'infezione e quanto la terapia con Rifaximina avrebbe potuto svolgere un ruolo determinante nella risoluzione definitiva dell'infezione.

Conclusioni

Sebbene i dati clinici supportino l'efficacia dei lattobacilli per il trattamento di varie condizioni patologiche, compresa la malattia renale cronica [47] il loro uso a lungo termine può indurre cambiamenti nell'ecosistema microbico del tratto gastrointestinale. Il significato clinico dei lattobacilli isolati da siti normalmente sterili è ancora oggi oggetto di dibattito.

Il nostro caso clinico sottolinea l'enorme difficoltà nell'identificare il focolaio infettivo in un paziente portatore di un CVC con colture che a causa della lenta crescita del microorganismo, non sempre permettevano di escluderne la localizzazione in tale sede, dilatando i tempi di una corretta identificazione della sede di origine dell'infezione e nell'impostare la terapia appropriata.

BIBLIOGRAFIA

1. Russo A, Angeletti S, Lorino G, Venditti C, Falcone M, Dicuonzo G, Venditti M. A case of *Lactobacillus casei* bacteraemia associated with aortic dissection: is there a link? *New Microbiol.* 2010 Apr;33(2):175-8.
2. Chaini E, Chainis N., Regos G et al. Pneumonia and Pleural Empyema due to a Mixed *Lactobacillus* spp. Infection as a possible early esophageal carcinoma signature. *Frontiers in Medicine.* 2016; 3:42. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00042>.
3. Schlegel L, Lemerle S, Geslin P. *Lactobacillus* species as opportunistic pathogens in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:887–8. <https://doi.org/10.1007/s100960050216>.
4. Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. *Lactobacilli* and bacteremia in southern Finland, 1989–1992. *Clin Infect Dis* 1996; 22:564–6. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.3.564>.
5. Harty DWS., Patrikakis M, Hume EBH, Oakey HJ, Knox KW. The aggregation of human platelets by *Lactobacillus* species. *J. Gen. Microbiol.* 1993 139, 2945-2951. <https://doi.org/10.1099/00221287-139-12-2945>
6. Oakey HJ, Harty Dws, Know Kw. Enzyme production by *Lactobacilli* and the potential link with infective endocarditis. *Appl. Bacteriol.* 1995, 78, 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1995.tb02834.x>.
7. Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S and McFarland *Lactobacillus* Bacteremia and Probiotics: A Review. *Microorganisms* 2023 Mar 30;11(4):896. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040896>.
8. Campagne J, Guichard JF, Maurier F et al. *Lactobacillus* endocarditis: a case report in France and literature review. 2020 May 17;21:e00811. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00811>.
9. Cannon JP, Lee TA, Danziger LH et al. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2005;24(1):31–40. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1253-y>.
10. Salvana EMT, Frank M. *Lactobacillus* endocarditis: case report and review of cases reported since 1992. *J Infect.* 2006;53(1):e5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.10.005>.
11. Grazioli-Gauthier L, Rigamonti E, Bernasconi E et al. *Lactobacillus jensenii* mitral valve endocarditis: Case report, literature review and new perspectives. 2022 Jan 11;27:e01401. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01401>.
12. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. *Lactobacillus* species as a cause of ventilator-associated pneumonia in a critically ill trauma patient. 2002 Sep;22(9):1180-2. <https://doi.org/10.1592/phco.22.13.1180.33530>.
13. Jones SD, Fullerton DA, Zamora MR, Badesch DB, Campbell DN, Grover FL. Transmission of *Lactobacillus* pneumonia by a transplanted lung. *Ann Torac Surg* (1994) 58(3):887–9. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90779-x](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90779-x)
14. Namnyak SS, Blair AL, Hughes DF, McElhinney P, Donnelly MR, Corey. Fatal lung abscess due to *Lactobacillus casei* ss rhamnosus. *Torax* (1992) 47(8):666–7. <https://doi.org/10.1136/thx.47.11.992-b>.
15. Doern D, Nguyen ST, Burnhamd CD et al. Probiotic-Associated Aspiration Pneumonia Due to *Lactobacillus rhamnosus*. *J Clin Microbiol.* 2014 Aug;52(8):3124-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.01065-14>.
16. Sharpe ME, Hill LR, Lapage SP. Pathogenic *Lactobacilli*. *J Med Microbiol* (1973) 6(3):281–6. <https://doi.org/10.1099/00222615-6-3-281>.
17. Bayer AS, Chow AW, Betts D, Guze LB. *Lactobacillemia* – report of nine cases. Important clinical and therapeutic considerations. *Am J Med* (1978). 64(5):808–13. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90521-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90521-1).
18. Querol JM, Manresa F, Izquierdo J, Císnal M. *Lactobacillus* pneumonia in a patient with oesophageal carcinoma. *Eur Respir J* (1989) 2(6):589–91.
19. Shoji H, Yoshida K, Niki Y. Lung abscess and pleuritis caused by *Lactobacillus rhamnosus* in an immunocompetent patient. *J Infect Chemother* (2010) 16(1):45–8. <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0004-5>.
20. Sriskandan S, Lacey S, Fischer L. Isolation of vancomycin-resistant *Lactobacilli* from three neutropenic patients with pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1993) 12(8):649–50. <https://doi.org/10.1007/BF01973653>.
21. Rogasi PG, Vigano S, Pecile P, Leoncini F. *Lactobacillus casei* pneumonia and sepsis in a patient with AIDS. Case report and review of the literature. *Ann ItalMed Int* (1998) 13(3):180–2.
22. Fruchart C, Salah A, Gray C, Martin E, Stamatoullas A, Bonmarchand G, et al. *Lactobacillus* species as emerging pathogens in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1997) 16(9):681–4. *Pharmacotherapy* (2002) 22(9):1180–2. <https://doi.org/10.1007/BF01708560>.
23. Rahman M. Chest infection caused by *Lactobacillus casei* ss rhamnosus. *Br Med J (Clin Res Ed)* (1982) 284(6314):471–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.284.6314.471-a>.
24. Abgrall S, Joly V, Derkinderen P, Decre D, Carbon C, Yeni P. *Lactobacillus casei* infection

- in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1997) 16(2):180–2.
<https://doi.org/10.1007/BF01709485>.
25. Darbro BW, Petroelje BK, Doern GV. *Lactobacillus delbrueckii* as the cause of urinary tract infection. *J Clin Microbiol* (2009) 47(1):275–7.
<https://doi.org/10.18683/germs.2022.1333>
 26. Duprey KM, McCrean L, Rabinowitch BL, Azad KN. Pyelonephritis and bacteremia from *Lactobacillus delbrueckii*. *Case Rep Infect Dis* (2012) 2012:745743.
<https://doi.org/1155/2012/745743>
 27. Dickgiesser U, Weiss N, Fritsche D. *Lactobacillus gasseri* as the cause of septic urinary infection. *Infection* (1984) 12(1):14–6.
<https://doi.org/10.1007/BF01641017>.
 28. Siala M, Jaulhac B, Gdoura R, Sibilia J, Fourati H, Younes M, et al. Analysis of bacterial DNA in synovial tissue of Tunisian patients with reactive and undifferentiated arthritis by broad-range PCR, cloning and sequencing. *Arthritis Res Ther* 2008 10(2):R40.
<https://doi.org/10.1186/ar2398>.
 29. Tleyjeh IM, Routh J, Qutub MO, Lischer G, Liang KV, Baddour LM. *Lactobacillus gasseri* causing Fournier's gangrene. *Scand J Infect Dis* 2004 36(6–7):501–3.
<https://doi.org/1080/00365540410015916>.
 30. Minna K, Salminen, Hilpi Rautelin, Soile Tynkkynen, Tuija Poussa, Maija Saxelin, Ville Valtonen, and Asko Jarvinen. *Lactobacillus* Bacteremia, Clinical Significance, and Patient Outcome, with Special Focus on Probiotic *L. Rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004 Jan 1;38(1):62-9. <https://doi.org/10.1086/380455>.
 31. Husni RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: Review of 45 cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1048–55.
<https://doi.org/10.1086/516109>.
 32. Avlami A, Kordossis T, Vrizediz N, Sipsas NV. *Lactobacillus rhamnosus* endocarditis complicating colonoscopy. *J Infect* 2001; 42:283–5.
<https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0793>.
 33. Baltch AL, Buhac I, Agrawal A, O'Connor P, Bram M, Malatino E. Bacteremia after upper gastrointestinal endoscopy. *Arch Intern Med* 1977; 137:594–7.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1977.03630170026010>.
 34. Datta P, Gupta V, Mohi G K, Chander J, Janmeja A K. *Lactobacillus coryniformis* causing Pulmonary Infection in a Patient with metastatic small cell Carcinoma: Case Report and Review of Literature on *Lactobacillus* Pleuro-Pulmonary Infections. *J Clin Diagn Res*. 2017 Feb;11(2):DE01-DE05.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/22837.9391>
 35. Suresh JA. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host. *J Natl Med Assoc*.2000 Feb; 92(2): 83–86.
 36. Harty DWS, Patrikakis M, Knox KW. Identification of *Lactobacillus* Strains Isolated from Patients with Infective Endocarditis and Comparison of their Surface-associated Properties with those of Other Strains of the Same Species. *Microbial ecology in health and disease* 1996 Vol. 6: 191-201.
<https://doi.org/10.3109/08910609309141327>.
 37. Manzella JP, Harootian R. Lactobacillemia of renal origin: a case report. *J Urol*. 1982;128:110. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)52776-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)52776-7).
 38. Chomarat M, Espinouse D. *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in patients with prolonged apalsia receiving ceftazidime-vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991;10:44.
<https://doi.org/10.1007/BF01967099>.
 39. P Kalima, R G Masterton, P H Roddie, A E Thomas. *Lactobacillus rhamnosus* infection in a child following bone marrow transplant. *J Infect*1996 Mar;32(2):165-7.
[https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(96\)91622-9](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(96)91622-9).
 40. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. 2005. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 115:178 –181.
<https://doi.org/10.1542/peds.2004-2137>.
 41. Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D. *Lactobacillus acidophilus* bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *J. STD AIDS* 2006, 17:280 –282.
<https://doi.org/10.1258/095646206776253507>.
 42. Neef PA, Polenakovic H, Clarridge JE, Saklayan M, Bogard L, Bernstein JM. *Lactobacillus paracasei* Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis and Review of the Literature. *Journal Of Clinical Microbiology*, June 2003, p. 2783–2784.
<https://doi.org/1128/JCM.41.6.2783-2784.2003>.
 43. Lee SY, Chang CT, Lee MH, Wu MS. *Lactobacillus* peritonitis: A rare cause of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Renal Failure*, vol. 26, no. 4, pp. 419–423, 2004.
<https://doi.org/10.1081/jdi-120039827>.
 44. Griffiths JK, Daly JS, Dodge RA. Two cases of endocarditis due to *Lactobacillus* species: antimicrobial susceptibility, review, and discussion of therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1992;15(2):250–5.
<https://doi.org/10.1093/clinids/15.2.250>.
 45. Swenson J.M., Facklam R.R., Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility of vancomycin resistant *Leuconostoc*, *Pediococcus*, and

- Lactobacillus species. Agents Chemother. (1990) 34, 543-549.
<https://doi.org/10.1128/AAC.34.4.543>.
46. Sussman JI, Baron EJ, Goldberg SM. Clinical manifestations and therapy of Lactobacillus endocarditis: report of a case and a review of the literature. Rev Infect Dis. 1986;8:771–76. <https://doi.org/1093/clinids/8.5.771>.
47. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes HR. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. J Bras Nefrol. 2018 Jul-Sep; 40(3): 278–286. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3931>.

La FAV stenotica: successo della collaborazione tra SPOKE e HUB

Nefrologo in corsia

Ramona Nicotera¹, Armando Pingitore², Pietro Prunesti³, Salvatore Chiarella⁴, Cinzia Donato⁵, Giovanni Mazzitello¹, Margherita Bovino¹, Pierpaolo Cannistrà⁶

- 1 Dirigente Medico SSD Nefrologia e Dialisi, P.O. Soverato
- 2 Dirigente Medico U.O. Radiologia (Interventistica), P.O. Pugliese-Ciaccio- Catanzaro
- 3 Direttore SSD Nefrologia e Dialisi, P.O. Soverato
- 4 Direttore S.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. Pugliese-Ciaccio- Catanzaro
- 5 Dirigente Medico S.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. Pugliese-Ciaccio-Catanzaro
- 6 Infermiere Professionale SSD Nefrologia e Dialisi, P.O. Soverato, specializzato in accessi vascolari per emodialisi



Ramona Nicotera

Corrispondenza a:

Ramona Nicotera
SSD di Nefrologia e Dialisi
P.O. Soverato (CZ)
Via Carlo De Cardona n°98
Tel/Fax 0961912516
Cell 3408795163
E-mail: ramona.nicotera@gmail.com

ABSTRACT

La fistola artero-venosa costituisce l'accesso vascolare di prima scelta in emodialisi. Presentiamo tre casi clinici che evidenziano la risoluzione in radiologia interventistica della stenosi venosa, una delle maggiori complicanze.

Il monitoraggio clinico e la diagnostica strumentale con l'ecocolordoppler hanno prevenuto il fallimento della FAV per alto rischio di trombosi.

Gli interventi angiografici, grazie alla collaborazione tra Spoke e Hub, sono stati portati a termine senza complicanze.

PAROLE CHIAVE: emodialisi, stenosi, FAV, radiologia interventistica, ecocolordoppler, PTA

Introduzione

La fistola artero-venosa (FAV) per il paziente in dialisi costituisce l'accesso vascolare di prima scelta, in quanto meno gravato da complicanze a medio-lungo termine e per la maggiore sopravvivenza rispetto alla protesi e al catetere venoso centrale permanente [1]. L'Ecocolordoppler (ECD) ormai da anni rappresenta l'esame diagnostico meno invasivo per il mapping dei vasi pre-confezionamento FAV e per il monitoraggio delle complicanze (stenosi, trombosi, ematomi, aneurismi e pseudoaneurismi) venose e arteriose [2-6]. Sono più frequenti le stenosi venose che le stenosi arteriose [7, 8]; si distingue poi ulteriormente tra stenosi dell'inflow (vaso afferente) e stenosi dell'outflow (vaso efferente). Tra le stenosi venose, le stenosi iuxta-anastomotiche (entro i 2 cm dall'anastomosi) sono più frequenti rispetto alle stenosi distali [7, 8].

Il primum movens della stenosi venosa è l'iperplasia neointimale. Costituiscono fattori concomitanti lo stress chirurgico, lo stato pro-infiammatorio legato alla malattia renale cronica, la predisposizione genetica, le venipunture ripetute. Il processo che si determina è un'anomala proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce, con espressione di citochine, chemochine, e mediatori come l'endotelina, il TGF β , l'ossido nitrico, l'osteopontina e l'apolipoproteina. Spiegherebbe la riduzione del lume vascolare anche la migrazione di fibroblasti dall'avventizia all'intima [9-11].

L'ECD attraverso il calcolo e il monitoraggio della portata ci informa sulla buona salute della fistola artero-venosa e ricerca le anomalie vasali [11, 12]. La radiologia interventistica con le tecniche di rivascularizzazione appare essere un riferimento valido per la risoluzione delle steno-ostruzioni [13-15]. Nello specifico, la procedura si attua nei seguenti punti:

- Puntura contro corrente della vena efferente o dell'arteria a favore di corrente e posizionamento dell'introduttore vascolare eco-guidato;
- Angiografia diagnostica, con reperto della lesione;
- Superamento della stenosi o dell'occlusione mediante guida idrofilica e catetere angolato;
- PTA con catetere ad alta pressione o con cutting-balloon sul versante venoso;
- Eventuale trombolisi loco regionale farmacologica (rtPA) o meccanica, tromboaspirazione.

Presentiamo tre casi clinici che documentano la nostra esperienza presso il P.O. di Soverato, SSD Nefrologia e Dialisi. Abbiamo direttamente eseguito l'ecocolordoppler della FAV (Ecografo "Esaote MylabSeven", angoli d'insonazione 0-60°; impostazione nella diagnosi di stenosi: frequenza di trasmissione B-Mode 8.0 MHz, la frequenza color-Doppler 5,0 MHz). Per indisponibilità presso lo stesso nosocomio, ci siamo avvalsi delle procedure della Radiologia Interventistica del P.O. Pugliese-Ciaccio di Catanzaro. I pazienti sono stati monitorati in corso di degenza presso la S.O.C di Nefrologia e Dialisi del P.O. Pugliese-Ciaccio di Catanzaro. In tutti i casi clinici presentati era prevista una terapia antiaggregante (Tabella 1). La diagnosi è stata stabilita sui criteri di stenosi dettati dalle Linee Guida Internazionali: riduzione del lume vascolare >50%; PSV ratio: rapporto tra il PSV nel tratto stenotico e il PSV nel tratto pre-stenotico >2; portata calcolata su arteria brachiale <500 ml/min su FAV nativa, < 600 ml/min su FAV protesica) [24, 25].

	Urea (mg%)	Hb (g%)	PLT (10 ³ / μ L)	Calcio (mg%)	Fosforo (mg%)	PTHi (pg%)	TERAPIA post-dialitica	TERAPIA antiaggregante
Caso 1	180	10,5	130	7,8	5,7	210	EPO α 6000 UI x 3/sett; Etelcalcetide 2,5 mg x 3	ASA 100 mg/die
Caso 2	167	9,8	119	7,5	6,1	156	EPO α 8000 UI x 3/sett	Clopidogrel 75 mg/die
Caso 3	175	11,7	145	8,2	5,9	134	DarboEpoetina 40 mcg/sett	ASA 100 mg/die

Tabella 1. Assetto ematochimico (stacco lungo dialitico) e terapia post-dialitica.

Caso clinico 1

Paziente di 75 anni, affetto da Insufficienza renale cronica lentamente progressiva secondaria a diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa. Confezionamento FAV omero-cefalica sinistra nel 2021. Inizia il trattamento emodialitico per uremia terminale a settembre 2021. Prima della protodialisi era stato sottoposto a valutazione ECD della FAV che documentava adeguata maturazione dell'accesso vascolare (portata calcolata su arteria brachiale circa 1200 ml/min). A sei mesi dall'inizio della terapia sostitutiva, si evidenziava difficoltà nell'attacco e alterazione dei parametri emodinamici (Tabella 2). Veniva, pertanto, subito sottoposto a esame diagnostico ecografico-ECD con evidenza di stenosi venosa iuxta-anastomotica emodinamicamente significativa (Figura 1) e portata calcolata su arteria brachiale di circa 350 ml/min. Si provvedeva, pertanto, a richiedere valutazione in radiologia interventistica con indicazione a PTA. Il paziente sottoposto a intervento, programmato in meno di un mese, recuperava piena performance della FAV, in assenza di complicanze (Figure 2-4).

	Pressioni intradialitiche pre-PTA (Qb 250 ml/min)	Ricircolo (calcolo su rene artificiale)
Caso 1	PA -160 +220	>21%
Caso 2	PA -180 +210	>32%
Caso 3	PA -150 PV +225	>27%

Tabella 2. Parametri dialitici pre-PTA.



Figura 1. Reperto ecografico stenosi venosa caso 1.

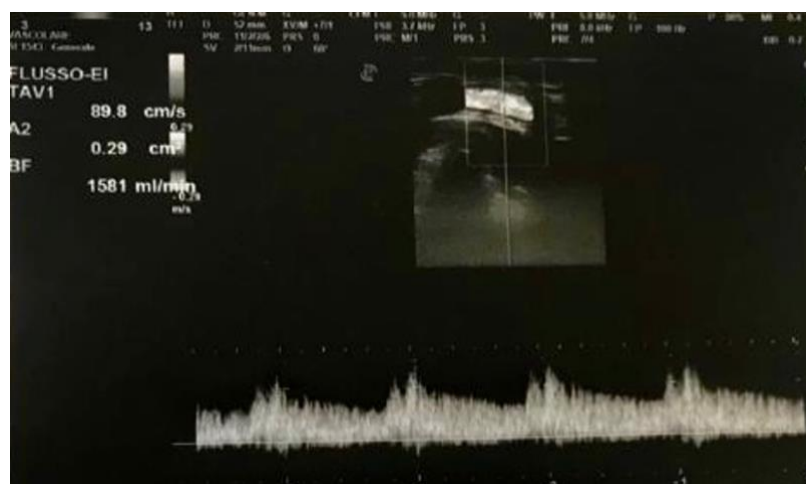


Figura 2. Portata calcolata su arteria brachiale della FAV post-PTA caso 1.



Figura 3. Angiografia pre-PTA caso 1.



Figura 4. Angiografia post-PTA caso 1.

Caso clinico 2

Donna di 67 anni, in trattamento emodialitico trisettimanale. In anamnesi: monorene congenito, diabete mellito tipo 2, cardiopatia ischemica trattata con PTCA/DES di IVA. Confezionamento FAV radio-cefalica al terzo medio dell'avambraccio sinistro a gennaio 2022, con buona performance dell'accesso ai controlli ecografici e clinici successivi (portata calcolata su arteria brachiale circa 800 ml/min). A settembre 2023 si riscontravano gravi difficoltà all'attacco e instabilità emodinamica per eccessive pressioni di rientro venoso (Tabella 2); si evidenziava anche la necessità di attuare dialisi in mono-ago. Si eseguiva, pertanto, ecografia-ECD della FAV che documentava stenosi lunga iuxta-anastomotica della vena cefalica (Figura 5), con portata calcolata su arteria brachiale 300 ml/min circa. È stata pertanto sottoposta a tempestivo intervento di PTA in radiologia interventistica con esito positivo in assenza di complicanze (Figure 6-8).

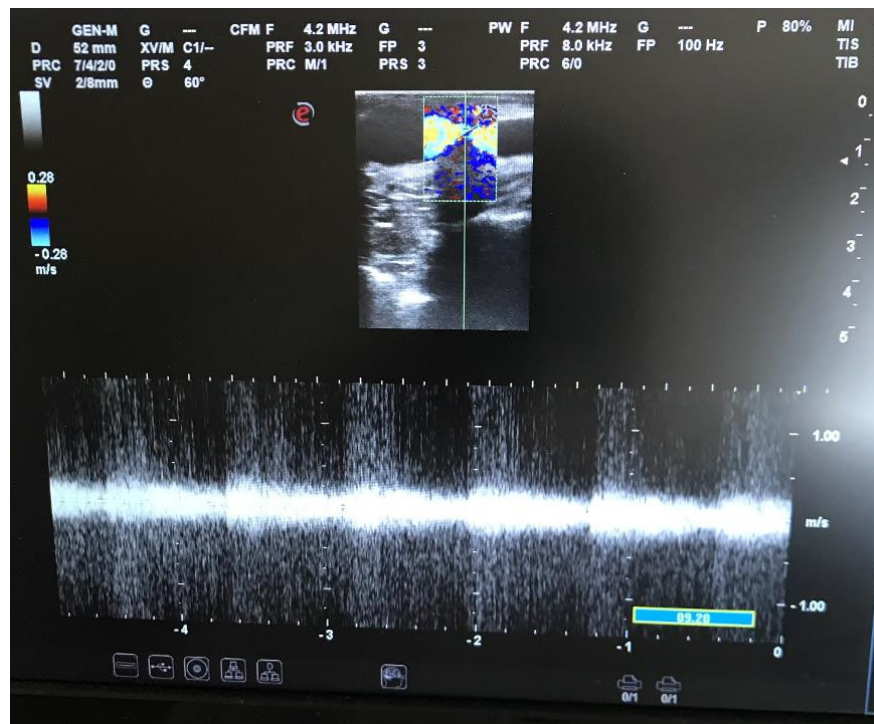


Figura 5. Reperto ecografico stenosi venosa caso 2.

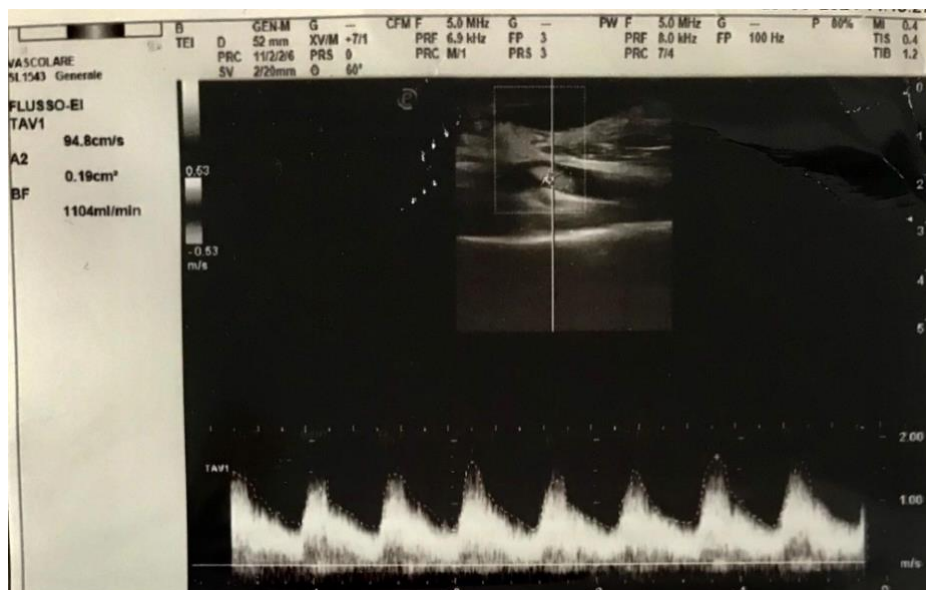


Figura 6. Portata calcolata su arteria brachiale della FAV post-PTA caso 2.

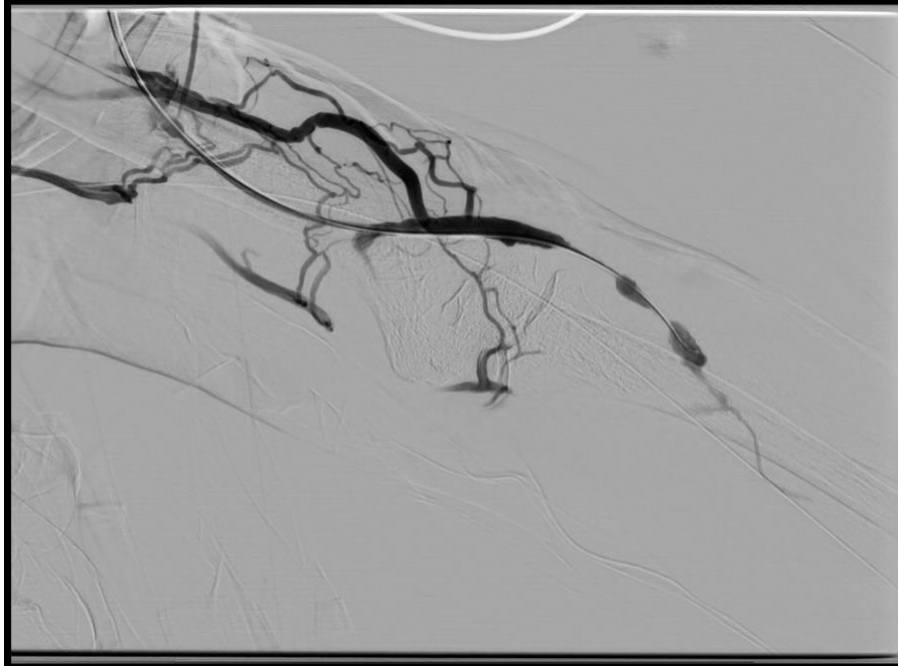


Figura 7. Angiografia pre-PTA caso 2.

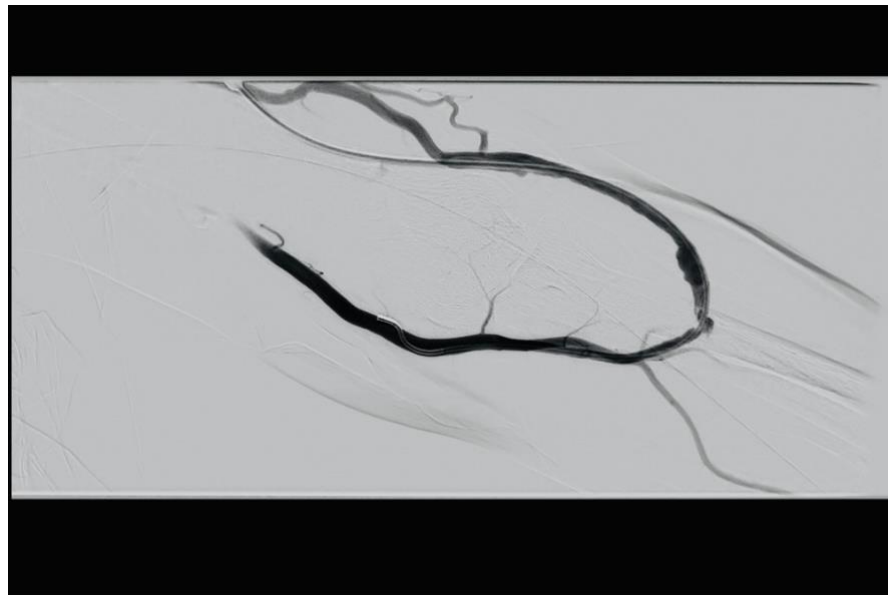


Figura 8. Angiografia post-PTA caso 2.

Caso clinico 3

Paziente di anni 77 affetto da encefalopatia ipertensiva, insufficienza renale cronica in ESRD, diabete mellito II tipo compensato e pluricomplicato. Ipertensione arteriosa essenziale con danno multiorgano, OSAS, ipertrofia prostatica benigna, obesità. Per grave progressione dell'IRC, era sottoposto a confezionamento FAV radio-cefalica sinistra al polso a luglio 2022. Veniva eseguita ecografia-ECD di controllo ogni 6 mesi e si metteva in evidenza a gennaio 2024, dopo episodi di attacco infruttuoso (Tabella 2) e necessità di dialisi in monoago, stenosi iuxta-anastomotica venosa emodinamicamente significativa (Figura 9), con portata calcolata su arteria brachiale di 200 ml/min circa. Era, pertanto, prontamente sottoposto a PTA in urgenza con soddisfacente controllo angiografico (Figure 10-12).

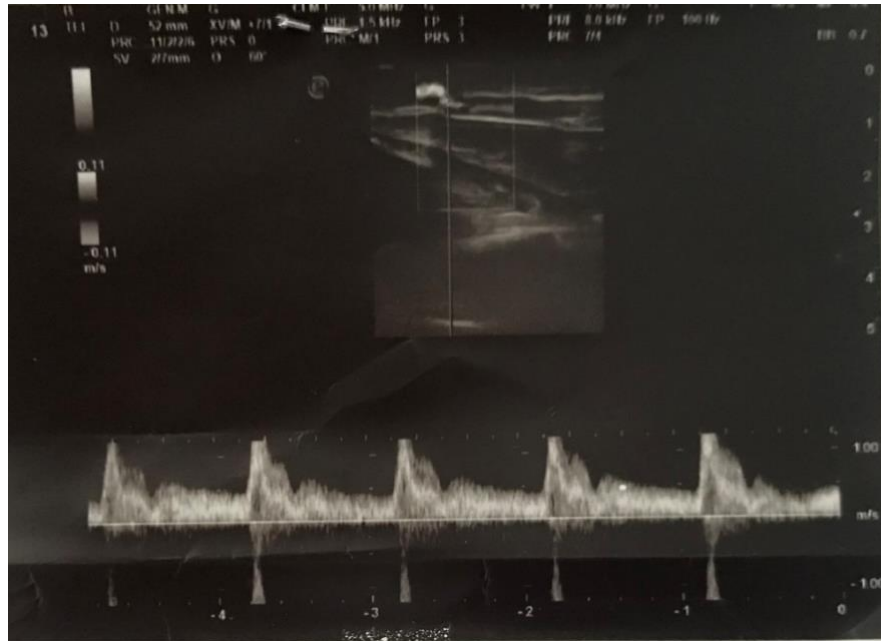


Figura 9. Reperto ecografico stenosi venosa caso 3.

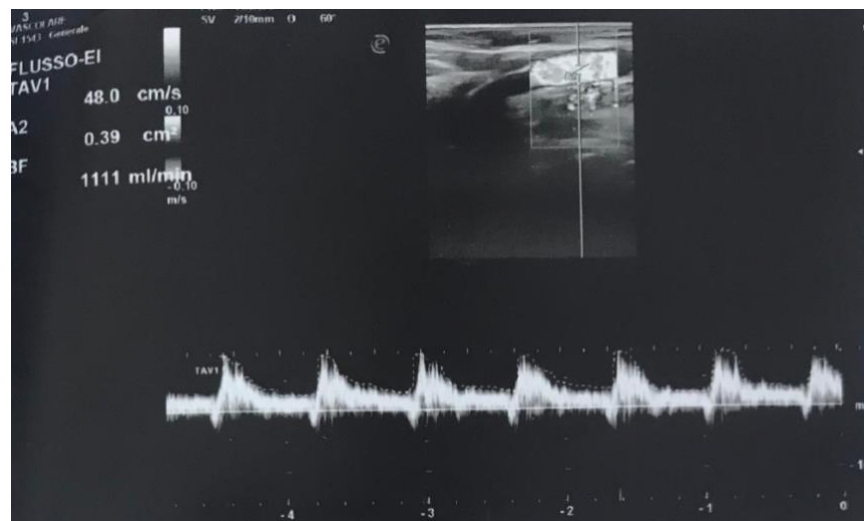


Figura 10. Portata calcolata della FAV post-PTA caso 3.

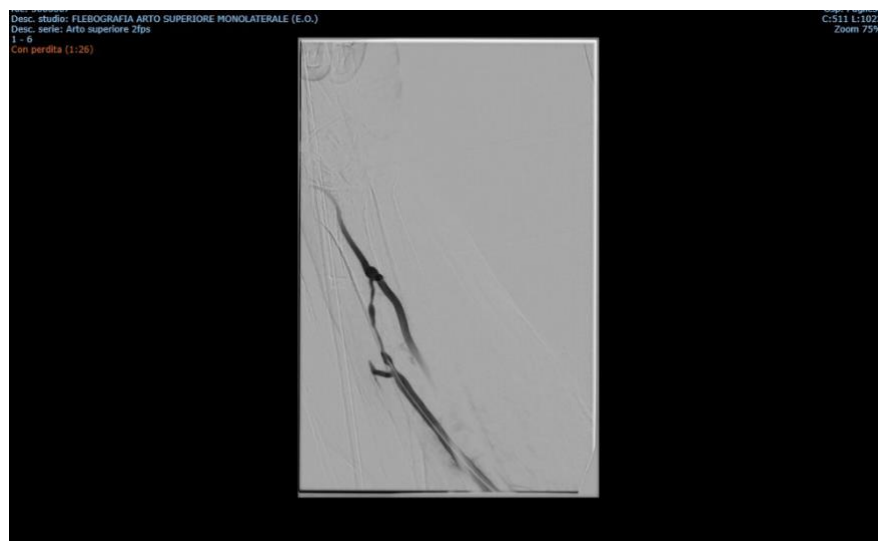


Figura 11. Angiografia pre-PTA caso 3.



Figura 12. Angiografia post-PTA caso 3.

Conclusioni

Per il paziente in emodialisi la possibilità di preservare al meglio l'accesso vascolare è requisito fondamentale per una buona adeguatezza dialitica e, quindi, per il benessere generale.

In letteratura ci sono esempi di rivascolarizzazione in radiologia interventistica adoperata su FAV immature, con incoraggianti risultati. Le stesse considerazioni possono estendersi alla trombosi dell'accesso vascolare, se l'intervento è tempestivo [29-35].

Di fronte a una FAV ben funzionante, il nefrologo può garantire, attraverso un'attività di prevenzione e diagnosi precoce, la più lunga sopravvivenza possibile, con un trattamento tempestivo delle complicanze [16-23]. Le Linee Guida Internazionali indicano la necessità di monitoraggio clinico (l'esame obiettivo a ogni seduta dialitica e la valutazione delle pressioni arteriosa/venosa) e sorveglianza a cadenza mensile (test del ricircolo e calcolo della portata) [24, 25]. Il calcolo della portata viene oggi riconosciuto come il miglior metodo di sorveglianza dell'accesso vascolare in quanto valori ridotti di flusso ematico o una loro relativa diminuzione nel tempo sono predittivi di stenosi vascolare, con rischio di trombosi sia per le FAV native che per quelle protesiche [26, 27]. Tessitore e colleghi, nella loro metanalisi, evidenziano come la sorveglianza ecografica riduca significativamente il rischio di trombosi [37]. Esistono diverse metodiche per il calcolo della portata di una FAV [25]. L'ECD è un metodo non invasivo, facilmente riproducibile, per quanto operatore-dipendente, e ha il vantaggio di poter essere utilizzato per guidare la puntura. Può stabilire, ad esclusione delle porzioni venose intratoraciche (non riesce a visualizzare adeguatamente né la vena anonima né il terzo prossimale della vena succlavia), la sede e la severità di una stenosi [25, 36]. Al fine di evitare interferenze emodinamiche (ipotensione) che possono indurre una sottostima della portata della FAV, il calcolo deve essere effettuato nel giorno interdialitico o prima dell'inizio della seduta dialitica [6, 28].

Nella nostra casistica dimostriamo che un'attenta diagnostica ECD consente, fin dai primi segnali, di evidenziare precocemente le stenosi, con metodo non invasivo e riproducibile, evitando la trombosi e portando a risoluzione il problema, in un follow-up di almeno un anno dall'intervento (Tabella 3).

Ci preme sottolineare, alla luce dei limiti vissuti quotidianamente in un piccolo Spoke, che rendono complesse pratiche cliniche consolidate, l'importanza della collaborazione con l'Hub, senza la quale non avremmo ottenuto alcun risultato.

Non trascurabili, infine, i buoni risvolti psicologici per il paziente che non si trova costretto a sottoporsi a nuovo intervento chirurgico o a rischio di cateterismo. In alcuni casi, peraltro, si presenta non vantaggioso intervenire prossimalizzando un accesso vascolare distale per le possibili complicanze in termini di sovraccarico cardiaco, in quadri clinici già gravati da comorbidità severe [38].

I numeri ancora non consentono di sottolineare dei dati statistici e si necessita di campioni più ampi per meglio definire un outcome a lungo termine.

	Accesso vascolare	Portata calcolata (media) su arteria brachiale pre-PTA	Portata calcolata (media) su arteria brachiale post-PTA
Caso 1	FAV omero-cefalica sinistra	350 ml/min	1500 ml/min
Caso 2	FAV radio-cefalica al terzo medio dell'avambraccio sinistro	300 ml/min	1100 ml/min
Caso 3	FAV radio-cefalica sinistra	200 ml/min	1110 ml/min

Tabella 3. Portata dell'accesso vascolare (calcolo pre- e post-PTA).

BIBLIOGRAFIA

1. Konner K, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, et al. Tailoring the initial vascular access for dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 329-38. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00436.x>.
2. Ferring M, Henderson J, Wilmink A, et al. Vascular ultrasound for the pre-operative evaluation prior to arteriovenous fistula formation for haemodialysis: review of the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1809-15. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn001>.
3. Wells AC, Fernando B, Butler A, et al. Selective use of ultrasonographic vascular mapping in the assessment of patients before haemodialysis access surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1439-43. <https://doi.org/10.1002/bjs.5151>.
4. Allon M, Lockhart ME, Lilly RZ, et al. Effect of preoperative sonographic mapping on vascular access outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2013-20. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00031.x>.
5. Wiese P, Nonnast-Daniel B. Colour Doppler Ultrasound in Dialysis Access. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1956-63. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh244>.
6. Rabbia C, Matricardi L. Eco-Color-Doppler Vascolare. *Minerva Medica*, III Edizione 2006.
7. Gibson KD, Gillen DL, Caps MT, et al. Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. *J Vasc Surg* 2001; 34: 694-700. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.117890>.
8. Parmar J, Aslam M, Standfield N. Pre-operative radial arterial diameter predicts early failure of arteriovenous fistula for hemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 113-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.001>.
9. Stracke S, Konner K, Kostlin I, Friedl R, Jehle PM, Hombach V, Keller F, Waltenberger J. Increased expression of TGF-beta1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. *Kidney Int* 61: 1011-1019, 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00191.x>.
10. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* 37: 970-980, 2001. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(05\)80013-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(05)80013-7).
11. Davidson I, Chan D, Dolmatch B, et al. Duplex ultrasound evaluation for dialysis access selection and maintenance: a practical guide. *J Vasc Access* 2008; 9: 1-9.
12. Malovrh M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 125-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.1.125>.
13. Ku YM, Kim YO, Kim J, et al. Ultrasonographic measurement of intima-media thickness of radial artery in pre-dialysis uremic patients: comparison with histological examination. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 715-20. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi214>.
14. Wittenberg G, Schindler T, Tschammler A, et al. Value of color coded duplex ultrasound in evaluating arm blood vessels-arteries and haemodialysis shunts. *Ultraschall Med* 1998; 19: 22-7. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000454>.
15. Mendes RR, Farber MA, Marston WA, et al. Prediction of wrist arteriovenous fistula maturation with preoperative vein mapping with ultrasonography. *J Vasc Surg* 2002; 36: 460-3. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.126544>.
16. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1218-25. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33394>.
17. Malovrh M. The role of sonography in the planning of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 299-303. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2003.16069.x>.
18. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, et al. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* 2003; 64: 1487-94. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00210.x>.
19. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, et al. Outcomes and practice patterns study. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the Dialysis Outcomes and Practice Study. *Kidney Int* 2003; 63: 323-30. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00724.x>.
20. May RE, Himmelfarb J, Yenicesu M, et al. Predictive measures of vascular access thrombosis: a prospective study. *Kidney Int* 1997; 52: 1656 – 62. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.499>.
21. Smits JH, Van der Linden J, Haegen EC, et al. Graft surveillance: venous pressure, access flow or the combination? *Kidney Int* 2001; 59: 1551-8. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041551.x>.
22. Kim YO, Yang CW, Yoon SA, et al. Access blood flow as a predictor of early failures of native arterio-venous fistulas in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2001; 21: 221-5. <https://doi.org/10.1159/000046251>.
23. Planken RN, Tordoir JH, Duijm LE, et al. Current techniques for assessment of upper extremity vasculature prior to hemodialysis vascular access creation. *Eur Radiol* 2007; 17:3 001-11. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0662-6>.

24. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl. 1): S137- 81.
[https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(01\)70007-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(01)70007-8).
25. NKF-K/DOQI. Clinical practice guidelines for vascular access update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): s176-322.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.04.029>.
26. Napoli M. *Eco color doppler & accessi vascolari per emodialisi*. Wichtig Editore, I edizione Marzo 2010.
27. Lomonte C, Casucci F, Antonelli M, et al. Is there a place for duplex screening of the brachial artery in the maturation of arteriovenous fistulas? *Semin Dial* 2005; 18 (3): 243-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.18320.x>.
28. Gray RJ, Sacks D, Martin LG, et al. Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee. Reporting standards for percutaneous interventions in dialysis access. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S433-42.
<https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000094618.61428.58>.
29. Miller GA, Goel N, Khariton A, et al. Aggressive approach to salvage non-maturing arteriovenous fistulae: a retrospective study with follow up. *J Vasc Access* 2009;10:183-91.
<https://doi.org/10.1177/112972980901000309>.
30. Roy-Chaudhury P, Lee T, Woodle B, et al. Balloon-assisted maturation (BAM) of the arteriovenous fistula: the good, the bad, and the ugly. *Semin Nephrol* 2012;32:558-63.
<https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.10.007>.
31. Clark TW, Cohen RA, Kwak A, et al. Salvage of nonmaturing native fistulas by using angioplasty. *Radiology* 2007;242:286-92.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2421051718>.
32. Song HH, Won YD, Kim YO, et al. Salvaging and maintaining nonmaturing Brescia-Cimino haemodialysis fistulae by percutaneous intervention. *Clin Radiol* 2006;61:404-9.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2421051718>.
33. Bavare CS, Street TK, Peden EK, et al. Stent grafts can convert unusable upper arm arteriovenous fistulas into a functioning hemodialysis access: a retrospective case series. *Front Surg* 2017;4:13.
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00013>.
34. Mallios A, Hull J, Boura B, et al. Drug eluting balloon angioplasty for assisted maturation of failing fistulae. *J Vasc Access* 2017;19:184-6.
<https://doi.org/10.5301/jva.5000819>.
35. Taurisano M., Mancini A., D'Elia F. Tripla stenosi su fistola artero-venosa brachio-basilica: utilità dell'angioplastica, case report e review della letteratura. *GItal Nefrol* 2022 – IS S N 17 24- 599 0 – © 2022 Società Italiana di Nefrologia – Anno 39 Volume 5 n° 7.
36. W D Haire, T G Lynch, R P Lieberman, G B Lund, J A Edney. Utility of duplex ultrasound in the diagnosis of asymptomatic catheter-induced subclavian vein thrombosis. *Journal of Ultrasound in Medicine (1991) Volume 10, Issue 9 p. 493-496*.
<https://doi.org/10.7863/jum.1991.10.9.493>.
37. Tessitore N, Poli A, Pro: Vascular access surveillance in mature fistulas: is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* (2019) 34: 1102-1106.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfz003>.
38. Syeda AZ, Rozina YC et al. Scienze traslazionali nell'insufficienza cardiaca secondaria alla fistola artero-venosa nei pazienti in emodialisi. *Ann Vasc Surg*. 2021 luglio;74:431-449.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.01.071>.

Utilità della termografia nella diagnostica degli accessi vascolari per emodialisi

Articoli originali

Giuseppe Gatta¹, Antonio Scarlatella¹, Francesco Aucella¹, Maria Nardella¹, David Perpetuini², Michele Tritto³, Daniela Cardone², Carlo Lomonte⁴, Arcangelo Merla², Filippo Aucella¹

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Fondazione “Casa Sollievo della Sofferenza” IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

2 Dipartimento di Ingegneria e Geologia, Università G D’Annunzio di Chieti-Pescara

3 Next2u s.r.l. Pescara

4 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale “Miulli”, Acquaviva delle Fonti (BA)



Giuseppe Gatta

Corrispondenza a:

Giuseppe Gatta

UOC Nefrologia e Dialisi IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”,

Viale Cappuccini 1

71013 San Giovanni Rotondo, ITALIA

Tel.0882/410477

E-mail: g.gatta@operapadrepio.it

ABSTRACT

La fistola artero-venosa (FAV) rappresenta l’accesso vascolare per eccellenza nei soggetti affetti da malattia renale cronica (MRC) in trattamento emodialitico. Vista la sua importanza, risulta cruciale un corretto confezionamento chirurgico e un puntuale programma di follow-up. Sebbene un buon esame obiettivo dell’arto sede di FAV fornisca utili informazioni sia per pianificare l’intervento di fistola sia nella fase di sorveglianza e monitoraggio della stessa, è ormai assodato che l’avvento della diagnostica strumentale (ecografia, angiografia digitale, Angio-TC, RM) abbia contribuito sensibilmente a migliorare la pervietà primaria e secondaria della FAV e a diagnosticare precocemente le complicanze dell’accesso vascolare. In questo ambito, la termografia clinica, una tecnica diagnostica non invasiva e funzionale che permette di valutare minime differenze di temperatura superficiali, ha mostrato buone potenzialità nella diagnostica della FAV. Infatti, l’analisi termografica di un arto sede di FAV evidenzia un incremento di temperatura nella sede della anastomosi e lungo il decorso della vena arterializzata. In questo articolo riportiamo la nostra esperienza sull’utilizzo della termografia in fase di valutazione pre-operatoria e nel post-intervento di confezionamento chirurgico di una FAV. Ulteriori studi potrebbero validare l’utilizzo della termografia clinica come tecnica diagnostica da utilizzare nel campo degli accessi vascolari per emodialisi.

PAROLE CHIAVE: termografia, emodialisi, fistola arterovenosa, valutazione della FAV pre- e postoperatoria, gestione della FAV pre- e postoperatoria

Introduzione

Ogni corpo, a una temperatura superiore allo zero assoluto, emette delle radiazioni nel campo dell'infrarosso. Queste radiazioni non sono visibili ad occhio nudo, ma possono essere captate da una termocamera e rese visibili su un comune schermo LCD. L'intensità delle radiazioni aumenta con l'incremento della temperatura del corpo in esame.

Il corpo umano ha una temperatura media di circa 36,5 °C, una termocamera è quindi in grado di captare le radiazioni emesse e di evidenziare le variazioni di temperatura dei vari distretti corporei.

Esiste una branca della medicina chiamata "termografia clinica" che studia, per mezzo di una termocamera, le variazioni di temperatura del corpo umano indotte da fenomeni fisiologici o patologici. La termografia clinica trova applicazione principalmente nella diagnostica dermatologica, neuropsicologica, angiologica e reumatologica.

La temperatura degli arti è direttamente condizionata dalla circolazione ematica: più un arto è perfuso più è caldo. Questa caratteristica rende gli arti suscettibili allo studio termografico (Figura 1).

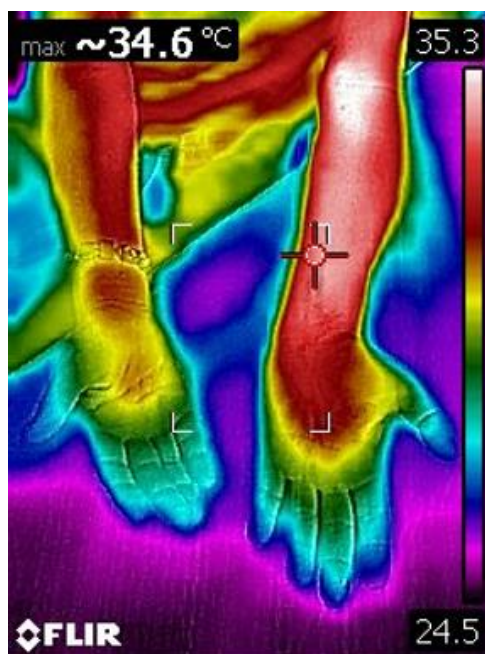


Figura 1. Immagine termografica degli arti superiori: l'arto superiore di sinistra è sede di una FAV distale. L'incremento del flusso ematico dovuto alla presenza della FAV comporta un incremento della temperatura cutanea reso evidente dalla differenza di colore delle aree cutanee di interesse ed è valutabile dal confronto con la scala calorimetrica, a destra dell'immagine.

I soggetti affetti da Malattia Renale Cronica (MRC) in fase terminale che scelgono l'emodialisi come trattamento sostitutivo necessitano di un accesso vascolare che garantisca un flusso ematico (Q_b) verso il dializzatore superiore a 250 ml/min, e una sua reinfusione nel circolo ematico. Esistono 3 tipi di accesso vascolare: la fistola artero-venosa nativa (FAV); la protesi vascolare (PV) e il catetere venoso centrale (CVC).

I dati clinici hanno dimostrato che la FAV rappresenta il miglior tipo di accesso vascolare, in quanto si associa ad un minor numero di complicanze e la sua presenza si correla a una maggior sopravvivenza dei soggetti che ne sono portatori [1, 2].

L'accesso vascolare (AV) dialitico, sia esso FAV o PV, è un by-pass diretto creato abitualmente fra un'arteria e una vena dell'arto superiore; come tale riduce fortemente le resistenze vascolari

periferiche e di conseguenza aumenta criticamente il flusso ematico della arteria e della vena arterializzata. La portata di una fistola matura funzionante, valutata sulla arteria brachiale omolaterale, deve essere superiore a 600 ml/min, circa 10 volte il flusso di una arteria brachiale non condizionata da una FAV. Come detto in precedenza, l'aumento del flusso ematico comporta una variazione di temperatura dell'arto non sempre percepibile al termotatto e difficilmente rilevabile con dei termometri direttamente applicati sulla cute.

L'analisi termografica dell'arto superiore sede di FAV evidenzia nettamente le differenze di temperatura indotte dalla presenza di una FAV o PV rilevando sia le aree di iperemia che quelle di ischemia eventualmente indotte dalla presenza della stessa FAV. Ad oggi, sono noti pochi articoli scientifici che riportano l'uso della termografia finalizzato allo studio degli accessi vascolari per emodialisi [3–7]. La disponibilità di una termocamera professionale FLIR A500 e del relativo software ci ha permesso di trarre alcune considerazioni sull'applicazione di tale tecnologia nello studio degli accessi vascolari, in particolare nella valutazione preoperatoria, intra-operatoria e nel monitoraggio delle eventuali complicanze che si possono verificare nell'immediato post-operatorio o nel corso degli anni successivi all'intervento.

La FLIR A500 è una telecamera termografica che presenta una risoluzione di 464 × 348 pixel e può rilevare temperature che vanno da -20°C a 1500°C. La telecamera offre obiettivi intercambiabili con diversi campi visivi e funzionalità di messa a fuoco manuale e automatica. Possiede una sensibilità termica che va da <30 mK a <50 mK, a seconda dell'obiettivo, e opera in una gamma spettrale di 7,5 – 14 μm. La massima frequenza di campionamento della termocamera è di 30 Hz.

Tutte le indagini termografiche sono state condotte dopo la permanenza del soggetto da esaminare in un ambiente a temperatura di circa 25 °C per un periodo di circa 30 minuti.

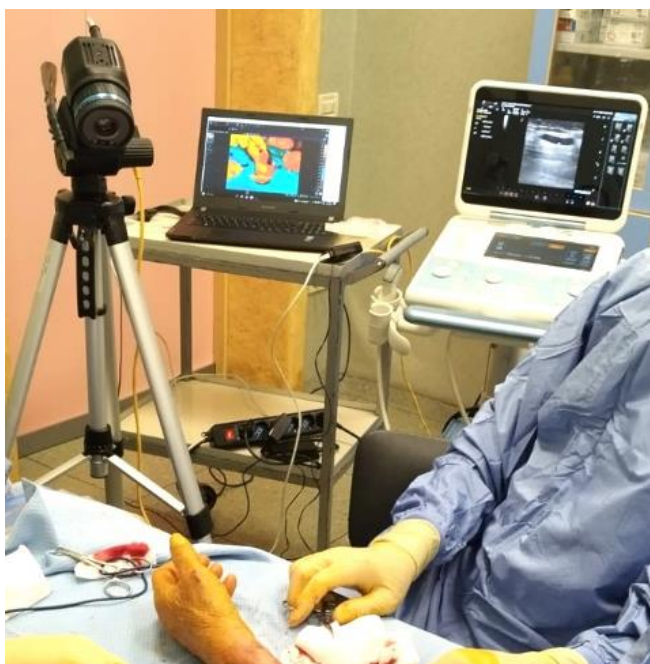


Figura 2. Termografia in corso di intervento chirurgico di confezionamento FAV.

La termografia nella valutazione preoperatoria

L'esecuzione di una FAV non può prescindere da una attenta valutazione preoperatoria che si basa sia sull'esame obiettivo che sul mapping ecografico vascolare dell'arto superiore. Indagini di secondo livello come la angiografia e la angio-TC sono riservate a casi specifici [8–11].

Studio flebografico dell'arto superiore

Il gold standard per la valutazione delle vene dell'arto superiore e della loro continuità con i vasi venosi centrali è rappresentato dalla flebografia digitale. Tale esame permette di rilevare la presenza di stenosi venose periferiche e dei vasi venosi centrali fino alla loro confluenza in atrio, evidenzia inoltre il circolo venoso profondo dell'arto superiore. La possibilità di diagnosticare una stenosi e di trattarla in un'unica sessione è un'evidente peculiarità di questa metodica [12]. Gli alti costi, il rischio di reazioni a mezzo di contrasto, l'esposizione a radiazioni ionizzanti, la sempre maggiore difficoltà ad eseguire l'esame in tempi rapidi, relegano il ricorso a questa metodica a casi selezionati, quando l'esame ecografico non riesce a dirimere dei dubbi diagnostici, per lo più legati alla presenza di stenosi o di vasi venosi collaterali. La termografia ci ha permesso di integrare la valutazione ecografica e di individuare la pervietà e il decorso della vena candidata all'anastomosi della FAV utilizzando come "mezzo di contrasto" una soluzione fisiologica fredda (15 °C) somministrata alla velocità di 20 ml/min attraverso una agocannula di piccolo calibro (23 G) posizionata nel vaso venoso distalmente al sito previsto di anastomosi. Dopo un tempo di latenza variabile, condizionato anche dalla profondità del vaso, e comunque non superiore ai 30 secondi, si evidenziava il tratto superficiale della vena e l'eventuale presenza di stenosi o collaterali venose da escludere durante l'intervento (Figura 3). L'immediata rimozione dell'agocannula e il ridotto traumatismo legato al calibro ridotto della stessa hanno permesso di evitare complicanze flebitiche o trombotiche a carico della vena.

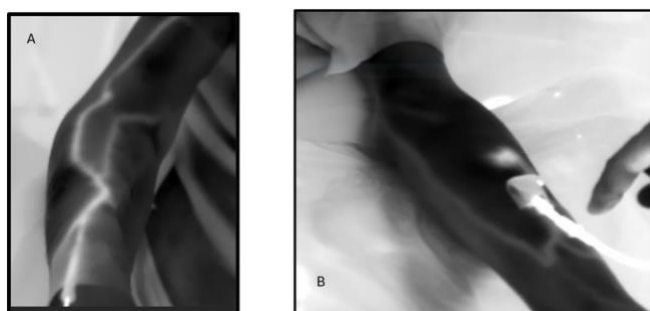


Figura 3. A) Immagine termografica : la somministrazione endovenosa di soluzione fisiologica a temperatura di circa 15 °C evidenzia il decorso superficiale delle vene. B) L'immagine termografica evidenzia un netto stop al deflusso della soluzione fisiologica fredda attraverso la vena mediana dell'avambraccio e un decorso preferenziale attraverso la vena basilica.

Abbiamo confrontato la flebografia digitale con la flebografia eseguita con la termocamera, trovando una discreta corrispondenza nell'evidenziare i vasi venosi superficiali. A differenza della metodica radiologica, la termografia non è in grado di evidenziare i vasi venosi profondi e le vene centrali (succlavia, anonima, cava superiore) (Figura 4).

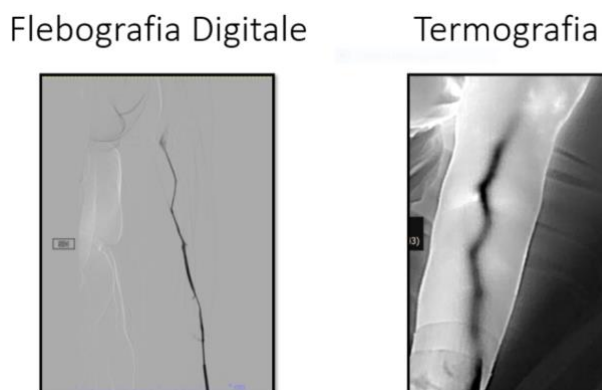


Figura 4. Arto superiore di sinistra. Confronto fra immagine radiologica flebografica digitale e immagine termografica ottenuta con l'infusione di soluzione fisiologica attraverso la stessa agocannula.

Studio della perfusione arteriosa

La valutazione Eco-Color-Doppler (ECD) della circolazione arteriosa del braccio è indispensabile sia per stabilire la idoneità del vaso da utilizzare per la anastomosi sia per prevenire l'ischemia indotta dalla presenza della fistola [13].

Nella nostra esperienza, nei casi in cui il diametro e il flusso delle arterie radiale e ulnare risultavano ridotti, la termografia evidenziava aree cutanee ipotermiche, segno di ipoperfusione periferica (Figura 5).

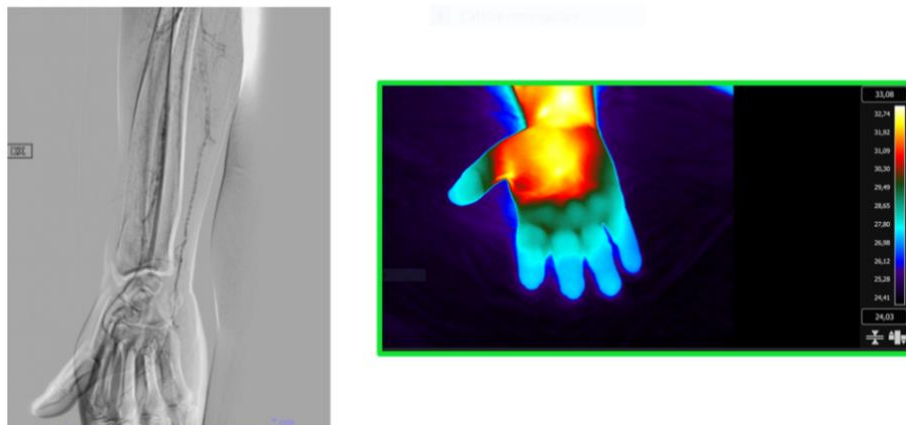


Figura 5. Angiografia arteriosa dell'arto superiore di destra: severa compromissione della circolazione arteriosa, l'immagine termografica della stessa mano evidenzia delle aree distali nettamente più fredde, segno di ipoperfusione.

Il test della iperemia reattiva dopo ischemia indotta (PORH) viene eseguito prima del confezionamento della FAV e offre l'opportunità di valutare la vasoattività della circolazione dell'arto superiore [11]. La metodica di riferimento prevede il campionamento con il PW-doppler degli indici di resistenza (IR) sulla arteria radiale prima, durante e dopo un periodo di ischemia indotta attraverso la contrazione dei muscoli dell'avambraccio mantenendo il pugno chiuso per circa 2 minuti. La riduzione dell'IR ($< 0,8$) nella immediata fase di rivascolarizzazione è considerato un indice predittivo positivo di pervietà primaria della FAV.

Abbiamo eseguito un'indagine di confronto fra termografia e PW-doppler nello studio della iperemia reattiva. Al fine di ottenere l'ischemia dell'avambraccio, veniva applicato un bracciale sfigmomanometrico al braccio e gonfiato a una pressione superiore a 50 mmHg rispetto alla pressione sistolica del soggetto in esame. Dopo 3 minuti, necessari a ottenere l'ischemia, si induceva la fase di rivascolarizzazione desufflando completamente il bracciale.

Mediante il PW-doppler venivano individuati 7 soggetti con test della iperemia reattiva positivo e quindi considerati sani e 7 soggetti con test negativo e quindi considerati vasculopatici.

Gli stessi soggetti ripetevano il test monitorando con la termocamera la perfusione dell'avambraccio e della mano. Nella fase di iperemia, i soggetti sani presentavano un netto incremento di temperatura della mano ($3,22 \pm 1,18$ °C) (Figura 6). Nei soggetti definiti vasculopatici la stazionarietà degli indici di resistenza corrispondeva a un ridotto incremento di temperatura nella fase di rivascolarizzazione ($1,43 \pm 0,89$ °C) (Figura 7). Questo ci permetteva di concludere che lo studio termografico restituisce risultati sovrapponibili all'esame eseguito con il PW-doppler [14].

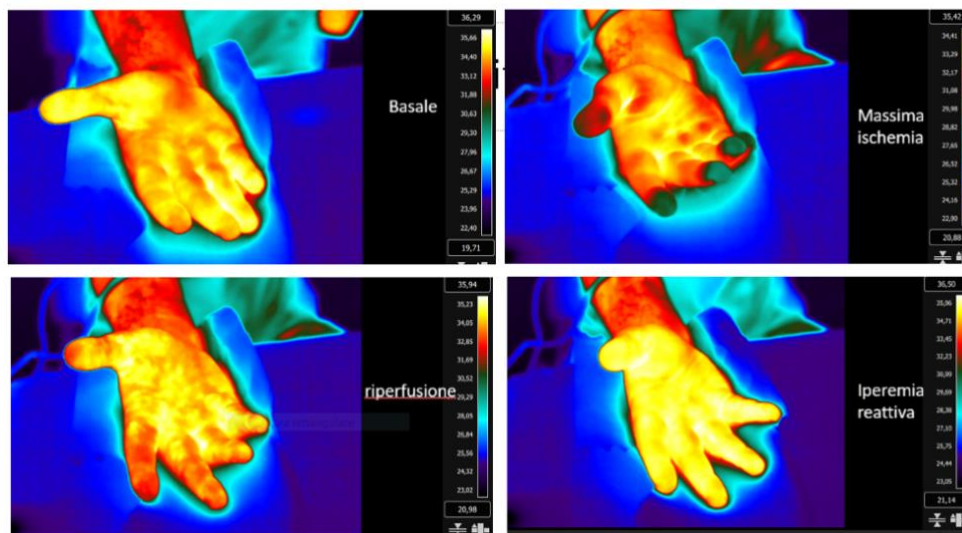


Figura 6. Iperemia reattiva in un soggetto sano. La termografia evidenzia il netto incremento della perfusione ematica dopo un periodo di ischemia.

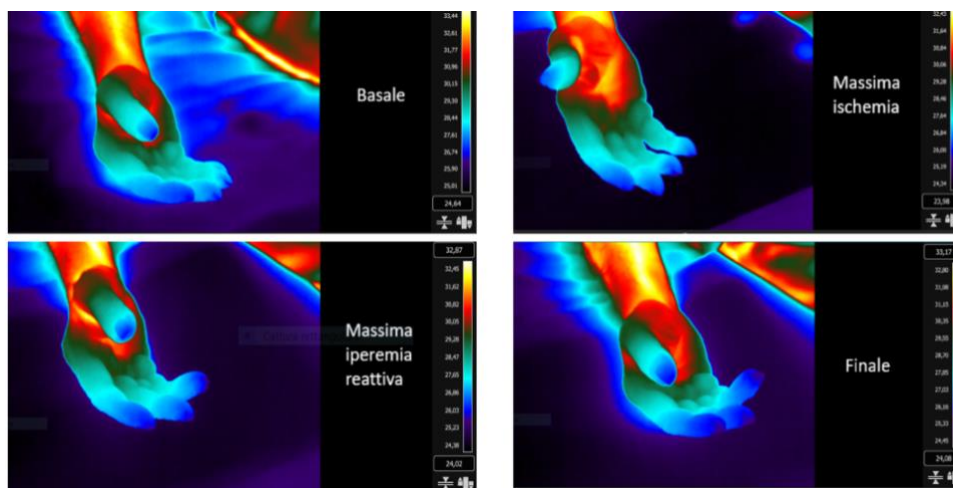


Figura 7. Test dell'iperemia reattiva in un soggetto vasculopatico. In tal caso a una fase di ischemia indotta non segue la iperemia reattiva.

Sorveglianza della FAV

Il monitoraggio clinico e la sorveglianza della fistola sono indispensabili per valutare la buona funzionalità della fistola e per diagnosticare precocemente eventuali complicanze suscettibili di correzione [15].

L'analisi termografica diretta dell'arto sede di una fistola funzionante evidenzia, come conseguenza della maggior perfusione ematica, un'area con temperatura maggiore nei distretti vascolarizzati dalla FAV e in sede di anastomosi.

A differenza delle vene native non arterializzate, la somministrazione di soluzione fisiologica fredda o calda in una vena arterializzata non permette di definire ulteriormente l'anatomia vascolare del vaso perfuso, in quanto l'elevata velocità di flusso della FAV allontana rapidamente la soluzione infusa, non determinando a livello cutaneo un ulteriore incremento del gradiente termico necessario per evidenziare una differenza cromatica nella scala calorimetrica. La termografia ha permesso invece di individuare con una sensibilità e specificità elevata il fenomeno dell'ischemia distale secondaria alla creazione di una FAV.

Come è noto, l'ischemia distale alla presenza di una fistola per emodialisi è una seria, ma infrequente complicanza. Con il termine HAIDI (Haemodialysis Access-Induced Distal Ischemia) si intende una condizione di ridotto rilascio di ossigeno all'estremità di un arto dove è presente una FAV a causa di una ridotta perfusione capillare, come conseguenza di una ridotta pressione di perfusione o di un incremento della resistenza al deflusso di sangue [16]. Da un punto di vista eziologico si possono configurare due varianti di ischemia della mano: una ipossica, legata all'ipoperfusione arteriosa, e una stagnante, dovuta all'incremento delle pressioni venose. Clinicamente la HAIDI si può manifestare acutamente nell'immediato postintervento o in forma cronica a distanza di alcune settimane o mesi dall'intervento [17]. Nella nostra esperienza, la termografia per la sua immediatezza e sensibilità si è dimostrata molto utile nella diagnosi e valutazione della sindrome HAIDI, risultando molto più sensibile dell'esame obiettivo nel diagnosticare le forme di ischemia lieve. Inoltre, ci ha permesso di valutare l'evoluzione della HAIDI nei mesi successivi all'intervento di FAV prossimale o protesica (Figura 8).

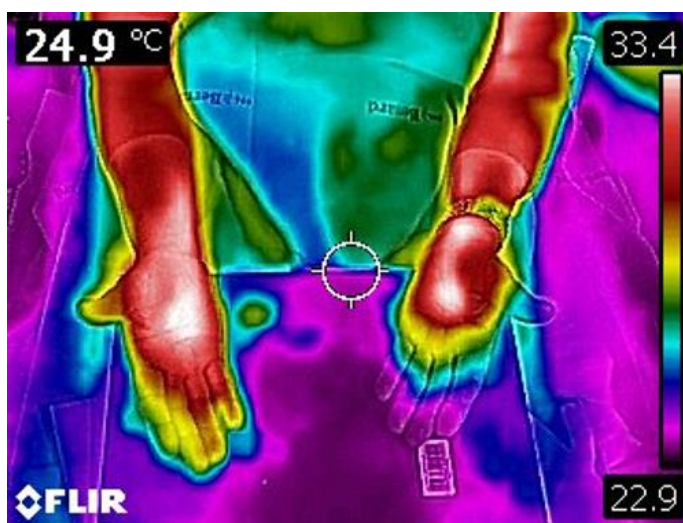


Figura 8. A sinistra l'arto sede di FAV brachio-cefalica mostra un'ischemia distale asintomatica.

Nelle forme di ischemia da ipertensione venosa, oltre alla ipoperfusione della mano, è stato possibile visualizzare anche il vaso collaterale accessorio responsabile della ipertensione venosa, rendendo non necessaria la flebografia digitale [18, 19]. Nei casi dubbi la termografia è stata utile nel distinguere la sindrome da ipoperfusione da altre patologie che mimano l'ischemia per segni e sintomi (tunnel carpale, neuropatie periferiche, onicomicosi ungueale). Lo studio termografico diretto evidenzia con immediatezza la presenza di numerosi vasi venosi collaterali che si creano a seguito di una stenosi della vena arterializzata, permettendo di focalizzare in aree meglio definite lo studio ECD di approfondimento (Figura 9).

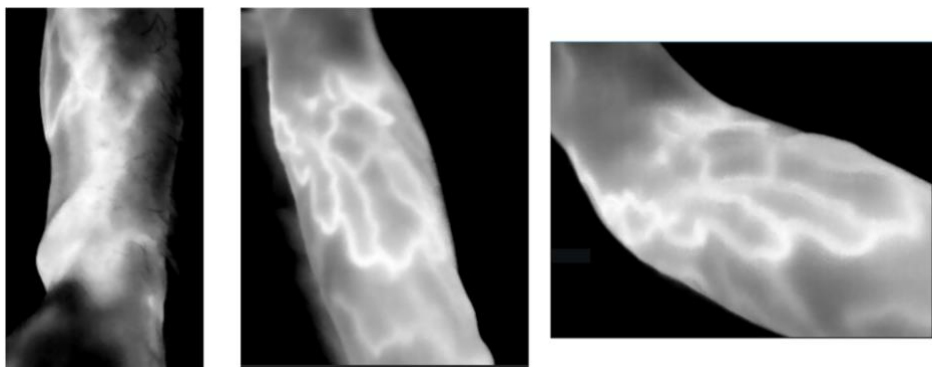


Figura 9. Stenosi della vena cefalica arterializzata. L'analisi termografica diretta evidenzia la fitta rete di circoli collaterali distali alla stenosi.

Discussione

Numerosi studi hanno dimostrato che la FAV rappresenta il miglior accesso vascolare per emodialisi. In termini di mortalità, i soggetti portatori di FAV hanno una maggior sopravvivenza rispetto ai portatori di catetere venoso centrale (CVC) [1]. Questo dato ormai acclarato ha indotto nefrologi e chirurghi vascolari ad ampliare i criteri di elegibilità all'intervento di FAV, a sorvegliare e a revisionare precocemente le FAV malfunzionanti.

Per la presenza di numerose comorbidità e di una casistica sempre più complessa, il solo esame obiettivo dell'arto candidato all'intervento è da considerarsi insufficiente per progettare in modo accurato l'intervento di FAV. Per tale motivo, la diagnostica strumentale ha assunto un ruolo sempre più determinante in fase di progettazione di un accesso vascolare, ma anche in corso di intervento (ECD – flebografia intraoperatoria) e sorveglianza di una FAV [8–15].

Attualmente, ecografia doppler, angiografia, angio-TC e angio-RM [1] sono le metodiche di riferimento a cui si fa ricorso per la valutazione preoperatoria, la sorveglianza e lo studio delle complicanze degli accessi vascolari. Fra tutte, l'ecografia, per accuratezza e relativa facilità di esecuzione, è quella più diffusa. È un esame facilmente ripetibile, non comporta rischi biologici e il suo utilizzo in corso di intervento di allestimento e/o revisione della FAV è ormai routinario.

La termografia clinica è una nota branca della termografia che ha trovato applicazione in senologia, dermatologia, reumatologia. In angiologia è stata utilizzata per valutare l'efficacia degli interventi di rivascolarizzazione degli arti inferiori.

L'utilizzo della termografia nella valutazione diagnostica degli accessi vascolari, da quanto riportato nei pochi report presenti in letteratura, ad oggi si è limitato allo studio dell'ischemia distale e alla valutazione della portata della FAV [3–7]. La disponibilità di una termocamera professionale ci ha permesso di trarre alcune considerazioni sull'applicazione della termografia clinica nel campo degli accessi vascolari per emodialisi.

Nella analisi preoperatoria, mediante l'infusione di soluzione fisiologica fredda, ha reso possibile lo studio del decorso della vena candidata alla anastomosi. Inoltre, ha permesso di valutare il circolo arterioso con la analisi diretta della perfusione distale, il test di Allen in realtà aumentata e il test della iperemia reattiva. Altrettanto interessanti sono state le informazioni ottenute nel monitoraggio e sorveglianza delle FAV. L'analisi diretta in alcuni casi ha evidenziato decorsi anomali delle vene arterializzate, spesso dovuti a stenosi o alla presenza di vene accessorie, che ad una prima analisi ecografica non erano evidenti. Nelle HAIDI la termografia è risultata utile in quanto mezzo diagnostico molto sensibile e specifico, specialmente nei casi di lieve entità o nella diagnosi differenziale con le sindromi dolorose delle mani sostenute da tunnel carpale, artrosi o altra causa.

In corso di intervento chirurgico abbiamo valutato in tempo reale la pervietà e il decorso della vena da anastomizzare, la perfusione della mano durante il clampaggio della arteria brachiale e, negli interventi per HAIDI, l'efficacia dell'azione correttiva.

Per quanto detto, lo studio termografico della FAV potrebbe avere un ruolo complementare agli strumenti diagnostici già in uso. Fra i vantaggi offerti da questa tecnica vanno ricordate la facilità di esecuzione, la panoramicità, l'assenza di effetti lesivi diretti sul paziente e sull'operatore, la possibilità di registrare le acquisizioni termografiche in formato video e l'analisi in post-processing con un software specifico. Uno dei limiti più importanti è l'analisi diretta ristretta alla sola superficie cutanea. Al fine di stabilire se la termografia possa avere un ruolo concreto nella diagnostica strumentale degli accessi vascolari saranno necessari ulteriori studi sia per meglio definire e uniformare le modalità di acquisizione delle immagini termografiche sia per avere un confronto con le metodiche già validate.

BIBLIOGRAFIA

1. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al; KDOQI Vascular Access Guideline Work Group KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.*2020; 75 (suppl.2): S1-S164. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>.
2. Gallieni M, Hollenbeck M; Iustoloni N et al. Clinical practice guideline on peri and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. *Nephrol Dial. Transplant* 2020 Oct 1; 356 (10): 1824. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz072>.
3. Masselot, JP Adhémar, J Laederich, D Kleinknecht. Thermography: an alternative to angiography for vascular access survey in haemodialysis. *JP Proc. EDTA* (1979) Vol.16.
4. John Allen et al 2006. Thermography and colour duplex ultrasound assessments of arteriovenous fistula function in renal patients. *Physiol. Meas.* 27 51. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/1/005>.
5. Al Shakarchi J, Mellor Steve, Inston Nicholas. The novel use of infrared thermal imaging as an adjunct for the management of haemodialysis access induced distal ischemia. *J Vasc Access* 2016; 17 (4): e70-e72. <https://doi.org/10.5301/jva.5000524>.
6. Al Shakarchi J, Hodson J, Field M, Inston N. Novel use of infrared thermal imaging to predict arteriovenous fistula patency and maturation. *J Vasc Access* 2017; 18 (4): 313-318. <https://doi.org/10.5301/jva.5000729>.
7. Novljan G., Rus R., Koren-Jeverica A et al. Detection of dialysis access induced limb ischemia by infrared thermography in children. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*: 15 (3): 298-305. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00955.x>.
8. Alfano G., Fontana F, Iannaccone M et al. Preoperative management of arteriovenous fistula (AVF) for hemodialysis. *J Vasc Access* 2017; 18 (6): 451-463. <https://doi.org/10.5301/jva.5000771>.
9. Lima A., Carrilho P., Germano A. Clinical and ultrasound evaluation for hemodialysis access creation. *Nefrologia* 2022; 42 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.03.006>.
10. Vandana Dua Niyyar. Preoperative Evaluation: Physical examination. *Interventional Nephrology* 7 – 13. Springer Science+Business Media New York 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81155-6_2.
11. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis*, Vol 39, No 6 (June), 2002: pp 1218-1225. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33394>.
12. Gonzales Tomas V, Bookwalter Candice A. Foley Thomas et al. Multimodality imaging evaluation of arteriovenous fistulas and grafts: a clinical practice review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023; 13 (1): 196-211. <https://doi.org/10.21037/cdt-22-439>.
13. Gubensek Jakob. The role of ultrasound examination in the assessment of suitability of calcified arteries for vascular access creation- mini review. *Diagnostic* 2023, 13, 2660. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162660>.
14. Perpetuini, David, et al. Preliminary Findings on the Use of Infrared Thermal Imaging for the Detection of Reactive Hyperemia in the Upper Limb on Vasculopathic Patients. *Engineering Proceedings* 51.1 (2023): 3. <https://doi.org/10.3390/engproc2023051003>.
15. Quarello F, Forneris G, Pozzato M. La sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa. *Giornale Italiano di Nefrologia/Anno* 21 n.4, 2004/pp.317-330.
16. Leach RM and Treacher DF. ABC of oxygen. Oxygen transport -2. Tissue hypoxia. *BMJ* 1998; 317 (7169): 1370-1373.
17. Pirozzi N, De Alexandris L, Scrivano J, Fazzari L., J Malik. Ultrasound evaluation of dialysis access-related distal ischaemia. *The Journal of Vascular Access* 2021, Vol. 22 (IS) 84-90. <https://doi.org/10.1177/1129729820932420>.
18. Anju Shelar, Manjunath Maruti Pol, Manav Manohar, Richa Garg, Jagdeep Ajmera. Accessory veins related hand ischemia: a case series. *Annals of Medicine and Surgery* 68. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102593>.
19. Planken R.N., Duijm L., Kessels, Leiner T., JP Kooman, Van Der Sande, Tardoir JHM. Accessory veins and radial-cephalic arterious fistula non maturation: a prospective analysis using contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *The Journal of Vascular Access* 2007; 8: 281-286.

Renal Functional Reserve in Naïve HIV Patients

Articoli originali

Carlos G. Musso^{1,2}, Rossina Juarez³, Belloso W⁴, Henry Gonzalez-Torres², Mercedes Capotondo⁴, Terrasa Sergio¹, Fabrizio Cristiano^{5,6}, Gustavo Aroca Martinez^{2,7}

1 Research Department, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2 Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simon Bolivar. Barranquilla, Colombia

3 Climedica Hospital. Buenos Aires, Argentina

4 Internal Medicine Department, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

5 UOSD Nefrologia Dialisi. Ospedale di Ortona. Contrada Santa Liberata. Asl 2 Lanciano Chieti. Italia

6 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Scienze, G. d'Annunzio. University of Chieti-Pescara. 66100 Chieti, Italia

7 Nephrology Division. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia



Carlos G. Musso

Corresponding author:

Carlos Guido Musso

Research Department, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Telephone: 005411 49590200

Gascón 450, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

E-mail: carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

ABSTRACT

Introduction. Renal functional reserve (RFR) is the kidney capability of increasing its basal glomerular filtration rate (GFR) at least 20% after an adequate stimulus. Renal disorders have been reported in seropositive HIV patients, particularly the decrease in glomerular filtration rate (eGFR), nephrotic syndrome, and proximal tubular deficiency associated with the disease itself or the use of some anti-retroviral treatments. Thus, it was decided to carry out a prospective study in order to evaluate if RFR test was preserved in naïve HIV patients.

Material and Method. GFR was measured by using cimetidine-aided creatinine clearance (CACC), and RFR as described Hellerstein et al. in seropositive naïve HIV patients and healthy volunteers.

Results. RFR was evaluated in 12 naïve HIV patients who showed positive RFR ($24.8 \pm 2\%$), but significantly lower compared to RFR in 9 control individuals ($90.3 \pm 5\%$).

Conclusion. In this study was found that renal functional reserve was positive in naïve HIV patients, but significantly lower compared to renal functional reserve achieved by seronegative healthy individuals.

KEYWORDS: renal reserve, HIV, renal physiology

Abbreviations

Renal Functional Reserve (RFR)
Glomerular Filtration Rate (GFR)
Human Immunodeficiency Virus (HIV)
Tenofovir Disoproxil-Fumarate (TDF)
Thick Ascending Limb of Henle's Loop (TALH)
Tubular-Glomerular Feedback (TGF)
Cimetidine-Aided Creatinine Clearance (CACC)

Introduction

Renal functional reserve (RFR) is the renal capability of increasing its basal glomerular filtration rate (GFR) at least 20% after an adequate stimulus such as amino-acid infusion or oral protein overload. A positive renal reserve response requires the presence of both adequate glomerular and renal tubular function [1]. In order to evaluate GFR, one of the most simple and reliable method seems to be the cimetidine-aided creatinine clearance (CACC), particularly that which uses oral cimetidine supply. Since cimetidine inhibits creatinine secretion in the proximal tubules, the ratio of the CACC and GFR is about 1.1 [2–4]. The clinical spectrum of human immunodeficiency virus (HIV) infection associated disease has changed significantly, mainly due to the wide availability and improvement of combination antiretroviral therapy regimens [5]. Moreover, renal disorders have been reported in HIV patients, particularly the decrease in GFR, nephrotic syndrome, and proximal tubular deficiency associated with the disease itself (viral renal tissue damage) or the use of tenofovir disoproxil-fumarate (TDF) and some protease inhibitors such as lopinavir/ritonavir and atazanavir [5]. Renal damage by TDF is established from its accumulation in the proximal convoluted tubule. In fact, the most representative form of nephrotoxicity reported in cases and series by TDF is an incomplete form of Fanconi syndrome [6–9]. As far as we know, it has not been reported yet if HIV infection itself can alter the RFR. Therefore, it was decided to carry out a prospective study in order to evaluate RFR in stable seropositive HIV patients who had neither nephropathy nor anti-retroviral treatment yet (naïve HIV patients).

Material and Method

RFR was evaluated in 21 young adult (18-64 years old) stable individuals, 12 naïve seropositive HIV patients, and 9 seronegative healthy volunteers (control group). The study exclusion/inclusion criteria were as follows:

Patient group:

- Inclusion criteria
 - a) Age between 18 and 64 years
 - b) Documented HIV infection (Western Blot test or history of at least one detectable HIV viral load determination)
 - c) not being on antiretroviral treatment yet
- Exclusion criteria
 - a) Nephropathy defined as presence of abnormal urinalysis (proteinuria, and/or hematuria), abnormal renal ultrasound imaging (any structural alteration), and/or eGFR <80 ml/min (obtained by creatinine-based CKD-EPI equation)
 - b) Undergoing opportunistic infection

c) Being on any nephrotoxic medication (AINEs, etc.) or anti renin-angiotensin-aldosterone system drugs (eg: enalapril, etc.)

Control group:

- Inclusion criteria
 - a) Age between 18 and 64 years
 - b) Documented seronegative HIV test
 - c) Not on any medication
- Exclusion criteria
 - a) Nephropathy defined as presence of abnormal urinalysis (proteinuria, and/or hematuria), abnormal renal ultrasound imaging (any structural alteration), and/or eGFR <80 ml/min (obtained by creatinine-based CKD-EPI equation)

All the studied individuals (patients and volunteers) signed an informed consent approved by our institution's Ethics Committee.

In each studied individual, first, it was performed a resting GFR by using measuring a cimetidine-aided creatinine clearance (CACC), and second a RFR test as described by Hellerstein et al. [10].

To measure RFR the following protocol was followed: each volunteer was on a low protein diet (0.8 g/kg/day) for two weeks, and on oral cimetidine (1600 mg/day) for 48 hours before the RFR test. First, basal blood sample was obtained, and then oral hydration was initiated using tap water (20 ml/kg) during thirty minutes.

After bladder voiding, time and volume data from each micturition were documented for two periods. From these data CACC was calculated by applying the following formula:

$$\text{CACC} = \left[\frac{\text{urinary creatinine} \times \text{urine volume (ml)}}{\text{serum creatinine} \times \text{time (min)}} \right]$$

Finally, from these two CACC values an average CACC value was obtained for each volunteer (basal GFR). Then, each volunteer received an oral protein load of 1.5 g/kg body weight based on dairy products (milk and cheese): 30 minutes for ingestion and 40 minutes for digestion.

After bladder voiding four consecutive blood samples (30, 60, 90, 120 minutes), and urine samples (including their time and volume) from each micturition were obtained for a period two hours (volunteers' voiding was each 30-40 minutes).

From these data the maximum CACC value after protein load (pick GFR), delta CACC value (pick CACC – basal CACC), and RFR percentage were calculated.

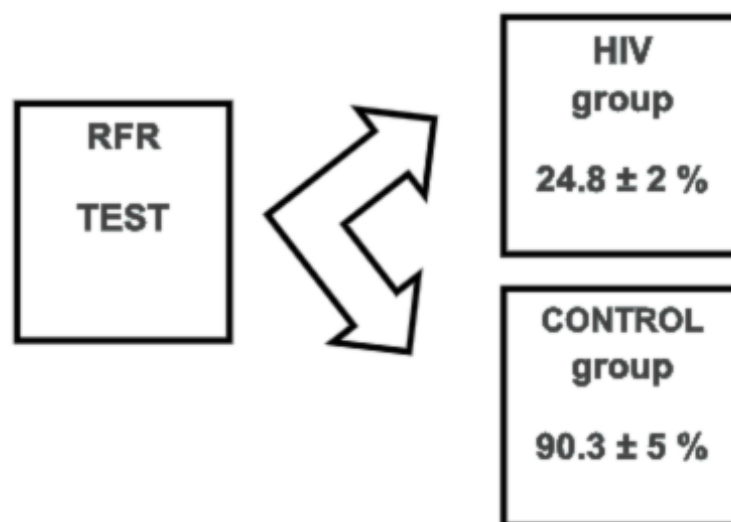
ANOVA test was applied for the statistical analysis.

	Basal CC mean ± SD (ml/min/1.73m ²)	Basal CACC mean ± SD (ml/min/1.73m ²)
HIV patients (n: 12)	129.2 ± 10	123.7 ± 40
Control (n: 9)	131.8 ± 15	122.5 ± 25
p value	NS	NS

Table 1. Basal 24 hours-creatinine clearance (CC) and basal cimetidine-aided creatinine clearance (CACC) in stable HIV patients and controls.

Results

RFR test was performed to 21 caucasian individuals in this study. Of these individuals, twelve had a recent diagnosis of HIV infection (1 female) and were not on antiretroviral treatment yet (naïve HIV patients), while the rest (9 individuals) were seronegative healthy volunteers (all males) who had been selected as control group. Regarding their age, median age was 48 (range: 20-51) years in HIV positive group, while median age was 46 (range 28-50) years in the seronegative control group (the two groups were age-matched). No volunteer was on chronic medication except for two patients in the HIV group who were on amlodipine 10 mg/day, and rosuvastatin 10 mg/day. RFR was evaluated in 12 naïve HIV patients, and in 9 seronegative healthy individuals (control group). The positive HIV group showed a normal basal GFR value (123.7 ± 40 ml/min/1.73 m²), and a positive RFR ($24.8 \pm 2\%$), and the control group also showed a normal basal GFR value (122.5 ± 25 ml/min/1.73m²), and a positive RFR ($90.3 \pm 5\%$) (Graphic 1). However, even though there was no significant difference in basal GFR value between the studied groups, the RFR value was significantly higher in the control group respect to the positive HIV group ($p < 0.001$). The time of RFR pick value was at 30 minutes since the beginning of the test in both groups (Table 2).



Graphic 1. Renal functional reserve (RFR) in HIV and control groups.

	CACC basal mean \pm SD (ml/min/1.73m ²)	CACC pick (ml/min/1.73m ²) mean \pm SD	Delta (ml/min/1.73m ²) mean \pm SD	RFR (%) mean \pm SD
HIV patients (n: 12)	123.7 \pm 40	155.7 \pm 48	36.2 \pm 32	24.8 \pm 2
Control (n: 9)	122.5 \pm 25	226.0 \pm 49	103.6 \pm 53	90.3 \pm 5
p value	NS	<0.001	<0.001	<0.001

Table 2. Basal and peak values of cimetidine-aided creatinine clearance (CACC) during the renal functional reserve (RFR) test in stable HIV patients and controls.

Discussion

Nephropathy is increasingly recognized as morbid-mortality cause in seropositive HIV patients. Renal disease risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia are more prevalent in HIV-positive population. Additionally, exposure to combined antiretroviral therapy can also induce renal damage [11]. In our study, all the evaluated volunteers (seropositive HIV patients and control individuals) had normal renal assessment (normal GFR value, urinalysis, and renal

ultrasound imaging). Even though a positive value of RFR ($24.8 \pm 2\%$) was documented in naïve HIV-positive patients, as they managed to increase their baseline GFR by more than 20% according to one of the most recognized definitions of positive RFR, the value achieved was significantly lower than the one achieved by the healthy control group ($90.3 \pm 5\%$). This relatively lower hyperfiltration response observed in HIV-positive patients, who were free of chronic kidney disease and retroviral treatment, compared to healthy controls renal reserve response, could be explained by a subclinical deleterious effect of HIV virus on kidney tissue. In this sense, HIV virus has been detected in tubular cells suggesting that either the infection or the associated inflammatory process could produce direct tubular damage [11].

It is known that positive RFR response depends not only on adequate GFR but also on preserved proximal tubule, and thick ascending limb of Henle's loop (TALH) function. This phenomenon is explained because GFR increase induced by protein or amino acid load is attributed to tubular-glomerular feedback (TGF) activity. It has been hypothesized that *macula densa* cells sense some tubular flow rate indicator (eg: urinary sodium or chloride), and signal to the afferent arterioles to vasoconstrict or vasodilate in response to changes in this indicator urinary concentration. Then, an increase in serum amino-acid levels after protein oral load would result in an increase in amino acids filtration and their further reabsorption. Since amino acids and sodium are co-reabsorbed (cotransported) in the proximal tubule, proximal sodium reabsorption would also increase, resulting in a decrease in sodium delivery to the *macula densa*. Therefore, TGF mechanism results in afferent arteriolar vasodilatation and GFR increase [2]. Since renal reserve response depends on the adequate interaction among GFR, proximal tubule and TALH function, and Belloso et al. have already documented TALH functionally diminished in HIV positive patients, this phenomenon could explain why RFR was significantly lower in these patients compared to healthy controls [11, 12].

Conclusion

In this study was found that renal functional reserve was positive in naïve seropositive HIV patients, but their renal functional reserve was significantly lower compared to the one achieved by seronegative healthy individuals.

Limitations

One of the limitations of this study was the small representation of woman and small number of studied individuals (n: 21, 12 cases and 9 controls). Despite this limitation, the data obtained were sufficient to find statistically significant differences between the compared groups.

BIBLIOGRAPHY

1. Bosch J. P., Lew S., Glabman S., Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am. J. Med.* 1986; 81:809–815. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90350-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90350-5).
2. Musso CG, Reynaldi J, Martinez B, Pierángelo A, Vilas M, Algranati L. Renal reserve in the oldest old. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(1):253-6. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9769-9>.
3. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med.* 1983;75: 943–950. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90873-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90873-2).
4. Van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet.* 1992;340: 1326–1329. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92502-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92502-7).
5. Musso CG, Belloso WH, Glassock RJ. Water, electrolytes, and acid-base alterations in human immunodeficiency virus infected patients. *World J Nephrol.* 2016; 5(1): 33–42. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i1.33>.
6. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, Ronco P, Rossert J. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1331-3. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.36924>.
7. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-3. <https://doi.org/10.1086/368314>.
8. Barrios A, García-Benayas T, González-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 960-3. <https://doi.org/10.7759/cureus.45787>.
9. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM, Leray H, Moachon L, Vincent D, Salmon-Ceron D. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-73. <https://doi.org/10.1097/00126334-200403010-00007>.
10. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. Measurement of renal functional reserve in children. *Pediatr Nephrol* 19: 1132-1136, 2004. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1550-9>.
11. Belloso WH, de Paz Sierra M, Navarro M, Sanchez ML, Perelsztein AG, Musso CG Impaired Urine Dilution Capability in HIV Stable Patients. *Int J Nephrol.* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/381985>.
12. Musso CG, Belloso WH. Monitoring of kidney function in elderly HIV-positive patients. *HIV Medicine.* 2018;19: e49–e50. <https://doi.org/10.1111/hiv.12395>.

The Effect of Dialysate Temperature on Dialysis Adequacy and Hemodynamic Stability: An Experimental Study with Crossover Design

Articoli originali

Gerry George Mathew¹, Suganya Muthukarupiah², Muthamizh Muniappan³, Judhajit Maiti⁴, Varadharajan Jayaprakash⁵

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

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

3 Lecturer, Renal dialysis Technology, Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, Kattankulathur, Chengalpattu, Tamil Nadu, India-603203

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

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



Gerry George Mathew

Corresponding author:

Gerry George Mathew

E-mail: gerrygeorge007@gmail.com

Mobile no: +91-8291077361

ABSTRACT

Cool dialysate has variable impact on hemodynamic stability and dialysis adequacy. Hemodynamic stability and dialysis adequacy are crucial indicators for better life expectancy and cardiovascular mortality. This research aims to evaluate the impact of cool dialysate temperature (35.5°C) compared to standard dialysate temperature (37°C) on blood pressures, pulse rate, and dialysis adequacy (Urea reduction ratio and online Kt/V) in a cross over design.

Material and Methods. Consenting ESRD patients on maintenance haemodialysis (HD) with minimum 3 months dialysis vintage and functioning permanent vascular access are included for the study. Each participant had two sessions of HD at 37°C followed by two sessions at 35.5°C on a Fresenius 4008S HD machine. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and Pulse rate are measured pre-HD, every hourly and post dialysis. Pre-HD Blood urea nitrogen (BUN) and post-HD BUN are measured, and Urea reduction rate was calculated for each HD session. Kt/V was calculated by ionic conductance by HD machine for each session.

Results. 25 patients (5 females and 20 males) were enrolled. The mean age was 54 ± 9.58 years. Dialysis vintage was 21.48 ± 6.9 months for study participants 10 patients (40%) were diabetic nephropathy, 9 patients (36%) were presumed chronic glomerulonephritis, 2 patients (8%) were lupus nephritis and 4 patients (16%) were chronic interstitial nephritis. There was statistically no difference between pre-HD BUN (p = 0.330), post-HD BUN (p = 0.776), URR (p = 0.718) and Kt/V (p = 0.534) among the dialysis sessions done at 37°C and 35.5°C.

SBP variability in the low temperature (35.5°C) group at 4th hour and post dialysis assumed statistical significance with p = 0.05 and p = 0.025 respectively. DBP variability in the low temperature (35.5°C) group at 3rd hour, 4th hour and post-dialysis demonstrated statistical significance with p = 0.027, p = 0.36 and p = 0.016 respectively. Pulse rate variability was more in the low temperature (35.5°C) group at 3rd hour and 4th hour which showed statistical significance with p = 0.037 and p = 0.05 respectively.

Conclusion. Cool dialysate is non inferior to standard dialysate temperature in terms of dialysis adequacy and is associated with less variability in diastolic blood pressure, systolic blood pressure and more pulse rate variability thereby contributing to better hemodynamic stability.

KEYWORDS: Cool dialysate, Dialysis adequacy, Hemodynamic stability, Pulse rate variability

Introduction

Hemodynamic stability and dialysis adequacy in hemodialysis translates to better quality of life and greater life expectancy [1]. One of the most adopted practices to enhance hemodynamic stability and prevent intradialytic hypotension is the use of cool dialysate [2]. Cardiovascular stability is improved due to increased peripheral resistance and tonicity of blood vessels along with secretion of catecholamine in the clinical context of cool dialysate [3]. Cool dialysate has not become popular due to patient perception of chills and shiver during haemodialysis and its theoretical risk of inferior dialysis adequacy due to entrapment of blood in peripheral blood vessels [4].

Hemodynamic stability is a well-established impact of cool dialysate; however, its influence on the clearance of uremic toxins is still debatable. Intercompartmental resistance is still a realistic concern in cool dialysate which may deter clearance and contribute to dialysis inadequacy [5]. Previous studies [6] have analysed the hemodynamic variability associated with a cool dialysate, but only few studies have conjointly analysed hemodynamics and dialysis adequacy in the same clinical setting. Our study aimed at evaluating the impact of cool dialysis (35.5°C) compared to standard dialysate temperature (37 °C) on blood pressures, pulse rate and dialysis adequacy (Urea reduction ratio (URR) and online Kt/V) in a crossover design study.

Methodology

This was a prospective crossover study which enrolled 25 consenting End Stage renal disease (ESRD) patients who were aged between 18-60 years on maintenance hemodialysis (HD) with a well-functioning AV fistula/Central tunnelled dialysis catheter and with a minimum dialysis vintage of 3 months.

All study participants were on twice weekly haemodialysis and were on same dialyzer membrane with same surface area during the study period.

Institutional ethics clearance was obtained (No: 2368/IEC/2020) and the sample size was deduced to be 25 to retain a statistical power of 80%. Patients with acute kidney injury requiring HD, temporary dialysis catheters as vascular access, critically ill patients and non-consenting individuals were excluded.

After enrolment, study participants underwent 2 sessions of bicarbonate-based standard haemodialysis of 4 hours duration at 37 °C with blood flow of 200 ml/min and dialysate flow of 500 ml/minute on a Fresenius Medical care 4008 S Haemodialysis (HD) machine with a dialysate sodium-138 followed by another two sessions of haemodialysis at 35.5°C with same blood flow, dialysate flow, dialysate sodium and duration.

The 37 °C dialysis is referred as standard temperature dialysis and 35.5°C is termed as cool dialysate haemodialysis for the purpose of this study. Kt/V is a measure of urea removal which indicates the volume of plasma cleared of urea in unit time (Kt) (K-dialyser urea clearance, t-dialysis session length) divided by the urea distribution Volume. It is a dimensionless ratio with values greater than 1.2 indicative of dialysis adequacy. The Kt/V was calculated by the online conductance monitoring software based on ionic conductance (largely sodium based) incorporated in the Fresenius 4008 S HD machines. Bicarbonate based dialysate with same electrolyte composition was used for all dialysis sessions. Pre-dialysis blood urea nitrogen (BUN) value was estimated prior to the start of the dialysis session and post-dialysis BUN value was done after 30 minutes of culmination of the HD session at each dialysis session for calculation of URR. URR was calculated by the formula “(Pre-dialysis BUN – Post-dialysis BUN)/Pre dialysis BUN” and expressed as a percentage. Pre-dialysis

blood pressure (pre-BP), BP at every hour and post dialysis BP were recorded manually by using automatic sphygmomanometer by the assigned dialysis technician. Pulse rate at every hour inclusive of pre-dialysis and post-dialysis were recorded by the dialysis technician. Any untoward clinical event like chills, shivers, and hemodynamic instability (Intradialytic Hypotension SBP < 90 mmHg) and ultrafiltration during each HD session were documented.

Mean, standard deviation or median were used for expressing continuous variables and for significant difference between the bivariate samples in paired groups, the paired sample t-test was used. Mann Whitney U test was used to evaluate non normally distributed variables.

Fishers' test/Chi square tests were used to evaluate categorical variables. Pearson's correlation coefficient was used to indicate association between bivariate variables. SPSS version 23.0 was used for data analysis, MS Excel spread sheet was used for data entry and a p value ≤ 0.05 was considered significant.

Results

Clinical and Demographic Parameters

This is a prospective crossover study involving 25 maintenance haemodialysis patients conducted at a South Indian tertiary care dialysis unit. There were 20 male patients and 5 female patients enrolled in the study. There were 10 diabetic patients (40%) and 21 hypertensives (84%) and 6 (24%) were both diabetic and hypertensives with 1 hypothyroid patient. Only 4 patients (16%) were normotensive. The mean age group was 54.48 ± 9.58 years. In terms of native kidney disease, 10 patients (40%) had diabetic nephropathy, 9 patients (36%) were presumed to have chronic glomerulonephritis, 2 patients (8%) had lupus nephritis, and 4 patients (16%) were presumed to have chronic interstitial nephritis. The ultrafiltration rate of any patient didn't exceed 13 ml/kg/hour. The demographic and clinical details of the study participants are outlined in the Table 1. There was no statistical difference between pre-HD BUN ($p = 0.330$), post-HD BUN ($p = 0.776$), URR ($p = 0.718$) and Kt/V ($p = 0.534$) among the dialysis sessions done at 37 °C and 35.5 °C.

Parameter	Value
Age (years)	54 ± 9.58 years
Dialysis vintage (months)	21.48 ± 6.9 months
Average Weight gain (in all sessions) (kilograms)	3.64 ± 2.75 kilograms
Episodes of hypotension	1 episode in 37 °C, 0 episodes in 35.5 °C
Vascular access	24 AV fistula and 1 Internal Jugular dialysis tunnelled catheter
Pre-HD BUN at 37 °C (mg/dl)	121.88 ± 27.16
Post-HD BUN at 37 °C (mg/dl)	118.64 ± 28.46
Pre-HD BUN at 35.5 °C (mg/dl)	33.52 ± 10.50
Post-HD BUN at 35.5 °C (mg/dl)	33 ± 10.95
URR at 37 °C (%)	72.62 ± 5.31
URR at 35.5 °C (%)	71.7 ± 8.16
Online Kt/V at 37 °C	1.69 ± 0.30
Online Kt/V at 35.5 °C	1.67 ± 0.27

Table 1. Clinical, lab, and dialysis parameters for the study participants.

Systolic blood pressure variability at 37 °C and 35.5 °C

The systolic blood pressure (SBP) at various time intervals — pre-dialysis (pre-SBP), 1 hour (SBP1), 2 hours (SBP2), 3 hour (SBP3), 4 hour (SBP4), and post-dialysis SBP at 37 °C (T37) and 35.5 °C (T35.5) — along with the standard deviation (SD) and p value are tabulated in Table 2. The relevant findings include lower SBP variability in the low-temperature (35.5 °C) group at 4th hour and-post dialysis,

which were statistically significant with $p = 0.05$ and $p = 0.025$ respectively, indicating better hemodynamic stability.

Parameter	SBP	SD	P value
PRE-SBP T37 (mm Hg)	151.7	13.2	0.805
PRE-SBP T35.5 (mm Hg)	152.4	13.0	
SBP 1 T37 (mm Hg)	154.2	12.8	0.211
SBP 1 T35.5 (mm Hg)	157.6	13.3	
SBP 2 T37 (mm Hg)	153.4	17.4	0.725
SBP 2 T35.5 (mm Hg)	155.1	18.9	
SBP 3 T37 (mm Hg)	154.8	13.4	0.08
SBP 3 T35.5 (mm Hg)	160.7	12.4	
SBP4 T37(mm Hg)	154.5	14.4	0.043
SBP4 T35.5(mm Hg)	160.8	18.4	
POST-SBP T37(mm Hg)	153.9	15.5	0.025
POST-SBP T35.5(mm Hg)	160.8	15.2	

Table 2. Systolic blood pressure variability at 37 °C and 35.5 °C during the dialysis and post dialysis period.

Diastolic blood pressure variability at 37 °C and 35.5 °C

The Diastolic Blood Pressure (DBP) at various time intervals — pre-dialysis (pre-DBP), 1 hour (DBP1), 2 hours (DBP2), 3 hours (DBP3), 4 hours (DBP4) and post-dialysis DBP at 37 °C (T37) and 35.5 °C (T35.5) — along with the standard deviation and p value are tabulated in Table 3.

The relevant findings include lower DBP variability in the low-temperature (35.5 °C) group at 3rd hour, 4th hour and post-dialysis, with statistical significance at $p = 0.027$, $p = 0.36$, and $p = 0.016$, respectively, indicative better hemodynamic stability.

Parameter	SBP	SD	P value
PRE-DBP T37(mm Hg)	91.3	7.1	0.476
PRE-DBP T35.5(mm Hg)	93.5	6	
DBP 1 T37(mm Hg)	91	8.7	0.503
DBP 1 T35.5(mm Hg)	92.2	6.3	
DBP 2 T37(mm Hg)	91.9	8.6	0.779
DBP 2 T35.5(mm Hg)	91.5	6.2	
DBP 3 T37(mm Hg)	89.8	7.6	0.027
DBP 3 T35.5(mm Hg)	94.3	5.8	
DBP4 T37(mm Hg)	91.3	7.7	0.036
DBP4 T35.5(mm Hg)	94.1	6.6	
POST-DBP T37(mm Hg)	90.6	7.9	0.016
POST-DBP T35.5(mm Hg)	94.5	6.5	

Table 3. Diastolic blood pressure variability at 37 °C and 35.5 °C during the dialysis and post dialysis period.

Pulse rate variability at 37 °C and 35.5 °C

The Pulse rate (PR) at various time intervals — pre-dialysis PR, 1 hour (PR1), 2 hours (PR2), 3 hours (PR3), 4 hours (PR4) and post-dialysis PR at 37 °C (T37) and 35.5 °C (T35.5) — along with the standard deviation and p value are tabulated in Table 4.

The relevant findings include greater pulse rate variability in the low-temperature (35.5 °C) group at 3rd hour and 4th hour, with statistical significance at $p = 0.037$ and $p = 0.05$, respectively.

Parameter	PR	SD	P value
PRE-PR T37 (beats/min)	83.6	5.6	
PRE-PR T35.5 (beats/min)	83.7	6	0.833
PR1 T37 (beats/min)	84.1	5.8	
PR1 T35.5 (beats/min)	84.8	7.5	0.376
PR2 T37 (beats/min)	83.6	5.8	
PR2 T35.5 (beats/min)	85.6	7.2	0.103
PR 3 T37 (beats/min)	85	6.7	
PR 3 T35.5 (beats/min)	84	5.5	0.037
PR 4 T37 (beats/min)	84.4	6.9	
PR 4 T35.5 (beats/min)	86	7.6	0.05
POST-PR T37 (beats/min)	84.4	6.2	
POST-PR T35.5 (beats/min)	85.9	6.9	0.172

Table 4. Pulse rate variability at 37 °C and 35.5°C during the dialysis and post dialysis period.

Discussion

This was a prospective crossover study involving twenty-five ESRD patients on maintenance hemodialysis twice weekly, of South Indian origin. Majority of the Western literature [3, 5, 7, 11] have included only patients on thrice weekly hemodialysis to study the impact of cool dialysate HD on hemodynamic stability. Our research is unique in that all our patients were on twice-weekly dialysis and achieved optimal URR and Kt/V in both the standard and cool dialysate crossover. This challenges the traditional notion of thrice-weekly HD and reignites the concept of incremental/personalized dialysis in the modern era [8, 9]. The practise of the incremental dialysis/twice weekly dialysis at our centre is in concordance with common dialysis practise pattern prevalent in India [10].

This study demonstrated a higher systolic blood pressure in the cool dialysate crossover arm (160.8 ± 15.2) compared to the standard dialysate which was statistically significant in the fourth hour and post-dialysis period. This vital finding was in concordance with the study done by Ahmadi F et al. [12]. However, other studies [6, 13] found no statistical difference in the systolic blood pressure in the cool dialysate arm compared to standard dialysate temperature arm. These differences in findings may be due to differences in the pre-defined set points of temperature, defined as standard temperature and cool dialysate temperature in the respective studies [12, 13]. It is a well-established fact that isothermic dialysis would lead to less hemodynamic variability and any lower set point temperature defined as cool dialysate temperature would not yield statistical benefit in terms of hemodynamic stability [14]. Our study is unique in the fact that it studied SBP variability along with the absolute values of SBP which demonstrated that SBP in the cooler dialysate crossover had less variability in the 4th hour ($p = 0.043$) and post dialysis stage ($p = 0.025$). This reduced blood pressure variability is a pivotal factor to ensure hemodynamic stability and prevent myocardial stunning, which translates to greater life expectancy and reduced cardiovascular mortality [15].

Our study also analysed the impact of diastolic pressure and its variability in the standard dialysate temperature HD and cool dialysate temperature HD sessions which is also one of the merits of our research. Our study demonstrated that there is less diastolic blood pressure variability in the 3rd hour ($p = 0.027$), 4th hour ($p = 0.036$) and post-dialysis stage ($p = 0.016$) in the cool dialysate sessions. Diastolic blood pressure is an important parameter to ensure adequate coronary perfusion and any variability in DBP will compromise the viability of the heart [16]. A large metanalysis by Zhao et al. [17] emphasized the importance of diastolic blood pressure variability and wide pulse pressure as vital players in determining cardiovascular mortality in HD patients. Large randomized studies are required to validate our findings and to reassert the importance of cool dialysate in reducing DBP variability.

We also studied the pulse rate variability in the cool dialysate sessions and standard temperature dialysate sessions. It was found that there was more pulse rate variability in the cool dialysate sessions in the 3rd hour ($p = 0.037$) and 4th hour ($p = 0.05$). In a seminal study done by Park S et al. [18], pulse rate variability and heart rate variability in the middle of the haemodialysis session was associated with better hemodynamic stability and less incidence of intradialytic hypotension. Pulse rate variability defines the integrity of the autonomic nervous system, and more pulse rate variability is a marker of an intact autonomic system. Since the majority of the patients in this study group is diabetic (and the most notable cause of chronic kidney disease in the world is diabetic kidney disease [19]) the importance of autonomic dysfunction cannot be underscored in haemodialysis. This finding emphasizes that cool dialysate may play a role in preserving the pulse rate variability by increasing baroreflex variability as a response to reduction in cardiac output [20]. This increase in baroreflex variability observed in cool dialysate HD sessions translates to less intradialytic hypotensive episodes [18, 20].

There was only one hypotensive episode in one dialysis session at 37 °C and none in the cool dialysate HD sessions. However, the sample size and the session numbers were insufficient to detect any significant differences in relation to intradialytic hypotension in both types of HD sessions. There were no chills, shivers or discontinuation of HD session due to any discomfort in both standard and cool dialysate sessions. Lack of discomfort from cool dialysate is a pertinent finding in an Indian context, as our study population is already exposed to a tropical climate, and it might have been particularly sensitive to low temperatures during haemodialysis.

This study didn't find any difference in dialysis adequacy in the standard temperature HD and cool dialysate HD sessions. The Kt/V ($p = 0.534$) and the URR ($p = 0.718$) were not statistically different in the cool dialysate and standard temperature HD sessions. This finding is similar to previous studies [12, 21] which didn't show any reduction in dialysis adequacy with cool dialysate. Cool dialysate has a theoretical risk of reducing dialysis adequacy by entrapment of blood in periphery due to increased vasoconstriction of the larger vessels [5, 12]. Clinicians should be wary of this theoretical risk and should try to set appropriate temperature retaining the benefits of cool dialysate.

This study emphasises the incorporation of cool dialysate in select patients especially for individuals who are prone to intradialytic hypotension. This study paves the way for large scale randomised clinical trials to evaluate the hemodynamic impact of cool dialysate and its clinical benefits in terms of long-term cardiovascular mortality and life expectancy.

Conclusion

Cool dialysate is not inferior to standard dialysate temperature in terms of dialysis adequacy and it is associated with less variability in diastolic blood pressure, systolic blood pressure and increased pulse rate variability, which translates to better hemodynamic stability.

Limitations

This study had a small sample size although it was statistically adequate. A small sample size has an important influence while assessing a clinical parameter like hemodynamic stability, and lack of large sample for this study is definitely a major drawback. We didn't use a scientific questionnaire to assess discomfort, like chills or post-dialysis fatigue, for this study; instead, it was based on subjective perception of the patient. This study did not report the values of patients' body temperature or the external temperature and assess its impact on the energy balance and calories within the extracorporeal circuit, which are crucial factors for hemodynamic stability in

haemodialysis [22]. Our study didn't assess the impact of clinical variables like sodium profiling, ultrafiltration rate and different modalities of dialysis like hemodiafiltration on hemodynamic stability [23, 24] which have a long-term impact on morbidity and mortality.

Implication for health policy

This study paves the way for large scale future randomized controlled trials for evaluating the impact of cool dialysate on various factors influencing hemodynamic stability and its impact on various inflammatory, cardiovascular and nutritional markers in hemodialysis.

Ethical issues

This research was approved by institutional ethics committee (No:2368/IEC/2020) and informed consent of participants and appropriate laws including revised Declaration of Helsinki (2008) were observed in the research.

Data availability statement

The data for substantiating the findings of this manuscript are available with corresponding author and can be made available on request.

Abbreviations

ESRD: End Stage Renal Disease;

HD: Hemodialysis;

DBP: Diastolic Blood Pressure;

URR: Urea Reduction Ratio

BIBLIOGRAPHY

1. Imani A, Karimi V, Dinmohamadi MR, Moradi F. The effect of cooled hemodialysis fluid on the adequacy of dialysis: A clinical trial. *Stud Med Sci* 2019;30:575-81.
2. Van der Sande FM, Wystrychowski G, Kooman JP, Rosales L, Raimann J, *et al.* Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:93-8. <https://doi.org/10.2215/CJN.01800408>.
3. Ayoub A, Finlayson M. Effect of cool temperature dialysate on the quality and patients perception of hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;19:190-4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg512>.
4. Hussein TA, Malik AS. Effect of dialysate temperature on hemodynamic stability among hemodialysis patients. *Iraq J Med Sci* 2014;12:173-9.
5. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(7):1883-98. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl126>.
6. Azar AT. Effect of dialysate temperature on hemodynamic stability among hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009;20(4):596.
7. Daugirdas JT. Physiologic principles and urea kinetic modelling. In: Daugirdas JT, Peter G, Blake, Todd S. *Ing (fifth edition). Handbook of Dialysis*. Wolters Kluwer Health., 2015, 34-65.
8. Rhee CM, Obi Y, Mathew AT, Kalantar-Zadeh K. Precision Medicine in the Transition to Dialysis and Personalized Renal Replacement Therapy. *Semin Nephrol*. 2018 Jul;38(4):325-335. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.003>.
9. Van der Sande FM, Kooman JP, Burema JH, *et al.* Effect of dialysate temperature on energy balance during hemodialysis: Quantification of energy transfer from the extracorporeal circuit to the patient. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1115-2. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70149-6](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70149-6).
10. Bharati J, Jha V. Global Dialysis Perspective: India. *Kidney360*. 2020 Aug 19;1(10):1143-1147. <https://doi.org/10.34067/KID.0003982020>.
11. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999;33:920-6. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70427-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70427-0).
12. Ahmadi F, Toulabi T, Sajadi M, Ebrahimzadeh F. The Effects of Cool Dialysate on Vital Signs, Adequacy and Complications during Hemodialysis. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2021 Oct 22;26(6):487-494. https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_269_19.
13. Borzou SR, Farghadani F, Oshvandi K, Gholyaf M, Mahjub H. Effect of cool dialysate on vital signs, comfort and adequacy. *J Holist Nurs Midwifery*. 2015;25:9–16.
14. Veerappan I, Thiruvankadam G, Abraham G, Dasari BR, Rajagopal A. Effect of Isothermic Dialysis on Intradialytic Hypertension. *Indian J Nephrol*. 2019 Sep-Oct;29(5):317-323. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_113_18.
15. Zuidema MY, Dellsperger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Med*. 2012 May;2(2):125-133. <https://doi.org/10.1159/000337476>.
16. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN, Kerr PG, Morgenstern H, Li Y, Pisoni RL, Saran R, Tentori F, Akizawa T, Fukuhara S, Port FK. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012 Sep;82(5):570-80. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.136>.
17. Zhao Y, Yang L, Yu S, Salerno S, Li Y, Cui T, Zhang L, Fu P. Blood Pressure Variability and Prognosis in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021 Sep;7(5):411-424. <https://doi.org/10.1159/000511295>.
18. Park S, Kim WJ, Cho NJ, Choi CY, Heo NH, Gil HW, Lee EY. Predicting intradialytic hypotension using heart rate variability. *Sci Rep*. 2019 Feb 22;9(1):2574. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39295-y>.
19. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol*. 2015 Oct 9;5(1):49-56.
20. Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, McIntyre CW. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability. *Hemodial Int*. 2009 Apr;13(2):189-96. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2009.00355.x>.
21. Nicholas M, Selby, Christopher W, McIntyre, A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 21, Issue 7, July 2006, Pages 1883–1898. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl126>.
22. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A *et al.* The effects of control of thermal balance on vascular stability in haemodialysis patients: result of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40:280-90. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34506>.
23. Zoccali C, Tripepi G, Neri L, *et al.* Effectiveness of cold hemodialysis (HD) for the prevention of HD Hypotension and mortality in the general HD population. *Nephrol Dial Transplant* 2023. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad003>.

24. Larkin JW, Revriego-Mendoza MM, Usvyat LA et al. To cool, or too cool: is reducing dialysate temperature the optimal approach to preventing

intradialytic hypotension? Semin Dial 2017; 30:501-8. <https://doi.org/10.1111/sdi.12628>.