

NEFROLOGO IN CORSIA

## AKI+CIAKI in un paziente con CKD in APD



**Alessandra Trubian<sup>1</sup>**, Carlo Rugiu<sup>1</sup>, Vincenzo De Biase<sup>1</sup>, Diana Zarantonello<sup>1</sup>, Anna Maria Rigoni<sup>2</sup>, Sergio De Marchi<sup>2</sup>, Enrico Arosio<sup>2</sup>, Gianluigi Zaza<sup>1</sup>, Antonio Lupo<sup>1</sup>

(1) U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(2) U.O.C. di Riabilitazione Vascolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

### Abstract

Viene descritto il caso di un Paziente di 61 anni con insufficienza renale cronica (CKD stadio III), diabetico, che sviluppò un quadro di insufficienza renale acuta a seguito di esami contrastografici, verosimilmente per sovrapposizione di due cause di insufficienza renale che condividono fattori eziopatogenetici comuni e per le quali il Paziente presentava multipli fattori di rischio: la nefropatia acuta da mezzo di contrasto e la malattia ateroembolica da cristalli di colesterolo. Il danno renale progredì al punto tale da richiedere trattamento sostitutivo, e le condizioni cliniche del paziente erano tali da impedire l'esecuzione della biopsia renale. Dopo l'inizio della dialisi, una tempestiva e proficua collaborazione fra Nefrologi ed Angiologi permise un recupero della funzione renale parziale, ma sufficiente ad affrancare il Paziente dalla dialisi, la guarigione delle severe lesioni periferiche agli arti inferiori presenti all'esordio, ed un miglioramento globale delle condizioni cliniche. Attualmente la dialisi è sospesa da 24 mesi, il catetere di Tenckhoff è stato rimosso, la funzione renale è stabile e le condizioni generali del Paziente si mantengono buone.

Parole chiave: Ateroembolismo renale, CIAKI, dialisi peritoneale, insufficienza renale acuta, recupero della funzione renale

### Late recovery of renal function in a patient with acute on chronic renal failure treated with peritoneal dialysis

Contrast-induced nephropathy has become a significant source of hospital morbidity and mortality particularly in patients with multi-organs defects. No current treatment can reverse or ameliorate contrast induced nephropathy once it occurs, but prophylaxis is possible.

We present the case of a 61-year-old male patient with concomitant chronic kidney disease (CKD stage III K/DOQI) and diabetes complicated by severe multi-vascular disease, who developed acute kidney damage probably due to the simultaneous exposure to intravascular contrast media and cholesterol crystal embolism. In addition, owing to rapid deterioration of renal function, this patient started renal replacement therapy. No renal biopsy was performed due to the poor clinical condition of the patient. After a month of hemodialysis, he switched to a peritoneal dialysis procedure to which specific treatment for vascular lesions, including antibiotics, prostanoids, hyperbaric oxygen therapy, antiaggregants/anticoagulants and physiotherapy, was associated.

After 7 months, the dialysis treatment was stopped and he began intensive clinical follow-up. At present, the patient is in conservative medical treatment (the Tenckhoff catheter has been removed), he is in good condition and severe vascular lesions are absent.

Our conclusion is that contrast-induced nephropathy in vasculopathic diabetic patients requires a multidisciplinary approach. In particular, good cooperation between nephrologists and angiologists is useful to

avoid rapid and chronic deterioration of renal failure and to prevent the onset and development of severe vascular damage.

Key words: CIN, Peritoneal Dialysis, Renal Function

## Introduzione

L'aumento della prescrizione di esami con mezzi di contrasto (mdc) ci ha posto di fronte ad una crescente incidenza di due patologie "overlapping", di difficile diagnosi differenziale: la nefropatia acuta da mdc (Contrast Induced Acute Kidney Injury, "CIAKI") e la malattia ateroembolica da cristalli di colesterolo (Athero Embolyc Disease, "AED"). Entrambe determinano un danno renale acuto, complicano il decorso clinico in pazienti già critici, non riconoscono una terapia specifica e sono gravate da prognosi sfavorevole quoad funzione renale e quoad vitam. La CIAKI è definita come una contrazione acuta della funzionalità renale entro 48-72 ore dalla somministrazione di mdc (aumento della creatininemia >25% oppure di 0.5-1.0 mg/dl rispetto al valore basale); è la III<sup>a</sup> causa di insufficienza renale acuta (IRA) nei pazienti ricoverati, insorge solitamente entro 48-72 ore dalla somministrazione di mdc con picco a 5 giorni, richiede terapia dialitica nello 0.5-10% dei casi ed è gravata da elevata mortalità (fino al 40%) [1]. Essa si verifica soprattutto in presenza di alcuni fattori di rischio: insufficienza renale (Chronic Kidney Disease, CKD), diabete mellito, deplezione di volume, instabilità emodinamica, comorbidità (scompenso cardiaco, disfunzione epatica, anemia, sindrome nefrosica), farmaci nefrotossici [2]. La AED è caratterizzata dall'insorgenza di IRA (nel 35% entro 7 giorni, nel 45% a distanza di 2-6 settimane) in pazienti con aterosclerosi, con contemporanea comparsa di lesioni ischemiche polidistrettuali dovute a microembolizzazione colesterinica; il fattore scatenante è solitamente un esame con mdc, nel 60% dei casi una coronarografia; altri fattori di rischio sono: interventi di chirurgia vascolare, anticoagulanti, età >60 anni, sesso maschile, tabagismo e diabete mellito [3]; l'AED può insorgere anche spontaneamente [4]. La gravità del danno renale da AED è accentuata in presenza di CKD e ipertensione arteriosa [5] (full text). L'incidenza di AED è stimata tra l'1 e il 12% [3]; [6] (ma è verosimile che si tratti di una patologia sotto diagnosticata [3]), nel 23-60% dei casi richiede terapia dialitica [3]; [7] (full text); [8]; la mortalità è di circa 30% [6].

## Scopo del lavoro

Viene descritto il caso di un Paziente con CKD stadio III, diabetico, che a seguito di esami contrastografici, sviluppò un quadro di IRA con rapida progressione fino allo stadio V con necessità di dialisi. Successivamente, una proficua collaborazione fra Nefrologi ed Angiologi permise un recupero della funzione renale, parziale, ma sufficiente ad affrancare il Paziente dalla dialisi, ed una guarigione delle severe lesioni periferiche agli arti inferiori presenti all'esordio.

## Descrizione del caso clinico

Paziente maschio, di razza caucasica, di 61 anni, affetto per la prima volta alla nostra Divisione nell'Ottobre 2009. Anamnesi familiare: familiarità per diabete mellito ed ipertensione arteriosa. Anamnesi fisiologica: abile al servizio militare, lavorava come commerciante ambulante; riferiva nicturia da tempo imprecisato (una minzione per notte); forte fumatore (40 sigarette/die da 45 anni). Anamnesi patologica: diabete mellito di tipo 2 da dieci anni in terapia con antidiabetico orale (Repaglinide); iperteso in terapia da anni con ACE-ini-

bitore e Calcioantagonista; nel Gennaio 2009 normofunzione renale (creatininemia 0.9 mg/dl); il 24 Luglio 2009 venne ricoverato d'urgenza per edema polmonare acuto secondario a crisi ipertensiva e al momento del ricovero fu riscontrata IRA (creatininemia 3,4 mg/dl). Anche dopo la normalizzazione dei valori pressori residuò insufficienza renale (creatininemia 1,8 mg/dl, CKD stadio III). Il 30 Luglio 2009 il Paziente fu trasferito in Medicina Interna per effettuare accertamenti cardiologici: fu eseguito un ecocardiogramma compatibile con un quadro di cardiopatia ipertensiva, con efficienza globale del ventricolo sinistro discretamente conservata, e l'Rx del torace che dimostrò calcificazioni all'aorta toracica. Per la comparsa di precordalgie, il 7 Agosto fu ripetuto l'ecocardiogramma che rivelò ipocinesia segmentaria della parete inferiore con riduzione della efficienza contrattile del ventricolo sinistro (FE 45%); per questo motivo il 10 Agosto fu eseguita una coronarografia, previa preparazione (Soluzione fisiologica 0,9% 70 ml/ora e Acetilcisteina 1200 mg/die), che dimostrò una stenosi eccentrica della discendente anteriore del 50% con immagine riferibile a possibile trombosi ricanalizzata. Fu somministrato per tre giorni antiaggregante piastrinico e.v. (Tirofiban Cloridrato) e il 13 Agosto fu ripetuta la coronarografia che dimostrò parziale risoluzione dell'immagine. Vennero prescritti ASA 100 mg/die, Clopidogrel 75 mg/die e Atorvastatina 20 mg/die. Fu dimesso dalla Cardiologia il 14 Agosto con creatininemia 1.76 mg/dl. Nel Settembre 2009 comparvero acrocianosi e dolore intenso agli arti inferiori; nel frattempo aveva interrotto ASA e Clopidogrel ed era in terapia con Seleparina. Furono eseguiti esami ematochimici che documentarono un peggioramento della funzione renale (Creatininemia 3,7 mg/dl): per questo motivo l'8 Ottobre fu ricoverato in Nefrologia. Durante la degenza assistemmo ad una rapida progressione dell'insufficienza renale (Creatininemia 6 mg/dl, proteinuria  $\leq 0,7$  g/24h; non sono disponibili ulteriori dati riferibili all'esame delle urine). L'ecografia renale dimostrava reni con spessore corticale conservato, il destro di 12 cm e il sinistro di 10,5 cm. Dopo aver escluso altre cause di IRA, fu formulata diagnosi di AED sulla base dell'anamnesi (sesso maschile, diabete mellito, breve nesso temporale tra manovre angiografiche e peggioramento della funzione renale), dell'esame obiettivo (acrocianosi, necrosi parziale secca di alcune dita), degli esami di laboratorio e strumentali (eosinofilia, aumento degli indici di flogosi, rapida progressione della CKD, placche calcifiche vascolari diffuse ed ecocardiogramma transesofageo che rivelò placche ulcerate all'aorta ascendente e all'arco aortico con formazione trombotica pedunculata aggettante nel lume). Per la gravità dei parametri biochimici, non responsivi a terapia steroidea ev, il Paziente iniziò emodialisi e dopo un mese, il 1° Dicembre 2009, dialisi peritoneale, DP (APD, Baxter Phyxioneal15 L1.36%, Tidal al 70%). La diuresi fu sempre conservata, con valori di 1000-1200 ml/die. Per la severa microangiopatia agli arti inferiori (Figura 1) con limitazione della deambulazione, il Paziente fu preso in carico dagli Angiologi dal 16 Dicembre 2009 al Marzo 2010 e sottoposto ad un programma riabilitativo vascolare comprendente:

- esercizi di mobilizzazione polidistrettuale e training del passo;
- terapia con prostanoidi (Alprostadil 20 mcg 2 fl x 2/die per 4 settimane);
- ciclo di ossigenoterapia iperbarica (circa 40 sedute);
- terapia antiaggregante (Aspirina 100 mg) e anticoagulante (Sintrom);
- antibioticoterapia mirata e ciclo prolungato di medicazioni,

Nell'insieme, le misure terapeutiche adottate permisero la riduzione del dolore e la demarcazione delle lesioni; fu necessario però procedere all'amputazione del V dito del piede bilateralmente. Nel Febbraio 2010, dopo 3 mesi di DP, il Paziente presentava creatininemia 3.4 mg/dl, clearance della creatinina 14 ml/min, Hb 10 g/dl, diuresi 1600 ml/die. Nei mesi seguenti la creatininemia rimase sui 3.7 mg/dl, con clearance della creatinina tra 25 e 36 ml/min, l'anemia risultava corretta da minime dosi di EPO, la diuresi si manteneva sui 2000 ml/die, il Paziente presentava ottimo controllo dell'emodinamica e benessere soggettivo.

Il 24 Giugno 2010 le lesioni periferiche erano in miglioramento (Figura 2); la DP fu sospesa (dopo 7 mesi), ed il *follow-up* venne intensificato. A 24 mesi dalla sospensione della dialisi, nel Giugno 2012, il Paziente è ottimamente riabilitato dal punto di vista generale e della qualità di vita, completamente guarito delle lesioni ai piedi (Figura 3) con buona autonomia di marcia. Il catetere peritoneale è stato rimosso: residua CKD stadio III, con creatininemia 2.7 mg/dl, clearance della creatinina 36 ml/min, Hb 14 g/dl senza EPO, la diuresi è superiore a 2000 cc/die.



**Figura 1.**  
07.12.2009. Severa microangiopatia ai piedi. A destra: necrosi parcellare del I, II, III e IV dito, necrosi completa del V dito con base flogistica e segni di infezione. A sinistra: mazzature ampie del I dito e della base, necrosi parcellari al II, III e IV dito, necrosi completa del V dito con base flogistica, necrosi calcaneare. Creatininemia 6 mg/dl. Dialisi Peritoneale in corso da 15 giorni.

## Discussione

Il caso clinico è un esempio di difficile diagnosi differenziale tra due cause di insufficienza renale che condividono fattori eziopatogenetici comuni: la nefropatia acuta da mezzo di contrasto e la malattia ateroembolica da cristalli di colesterolo. La storia clinica da sola non permette una diagnosi certa e, nonostante ci fossimo orientati verso la diagnosi di AED sulla base degli elementi clinici e laboratoristici a disposizione, è più probabile che fossimo di fronte ad una IRA conseguente a una sovrapposizione delle due cause. L'esecuzione di due coronarografie (esame maggiormente imputato come causa scatenante, [3]; [8], nonostante adeguata preparazione, è stato l'elemento causale dell'IRA in un paziente con multipli fattori di rischio sia per CIAKI che per AED. Per la conferma diagnostica era indispensabile l'esecuzione di biopsia renale [3]; [8], che avrebbe permesso l'identificazione, o meno, dei cristalli colesterinici nei vasi renali; essa non è stata effettuata perchè le condizioni cliniche del Paziente, severamente compromesse dal dolore, ci hanno indotto a soprassedere alla sua esecuzione. Avrebbero potuto essere suggestive per la diagnosi l'esecuzione dell'esame del fundus oculi e/o la biopsia della cute, non eseguite in questo paziente, in cui la severa acrocianosi con necrosi parziale di alcune dita erano particolarmente suggestive di danno microvascolare. Pur con queste premesse sfavorevoli, dopo sette mesi dall'inizio della DP il Paziente presentò un recupero parziale della funzione renale (RFR), che persiste tutt'ora. Il recupero della funzione renale in pazienti in trattamento dialitico prolungato, maggiore di 8 settimane, a seguito di IRA è un'evenienza piuttosto infrequente (incidenza dell'1-6% dei casi) che si associa comunque a bassa sopravvivenza [9]; la malattia ateroembolica è la causa di uremia che si associa alla maggior possibilità di RFR [3]; [4]; [7] (full text); [9]. Il nostro caso merita due osservazioni: nonostante non sia dimostrata la superiorità di



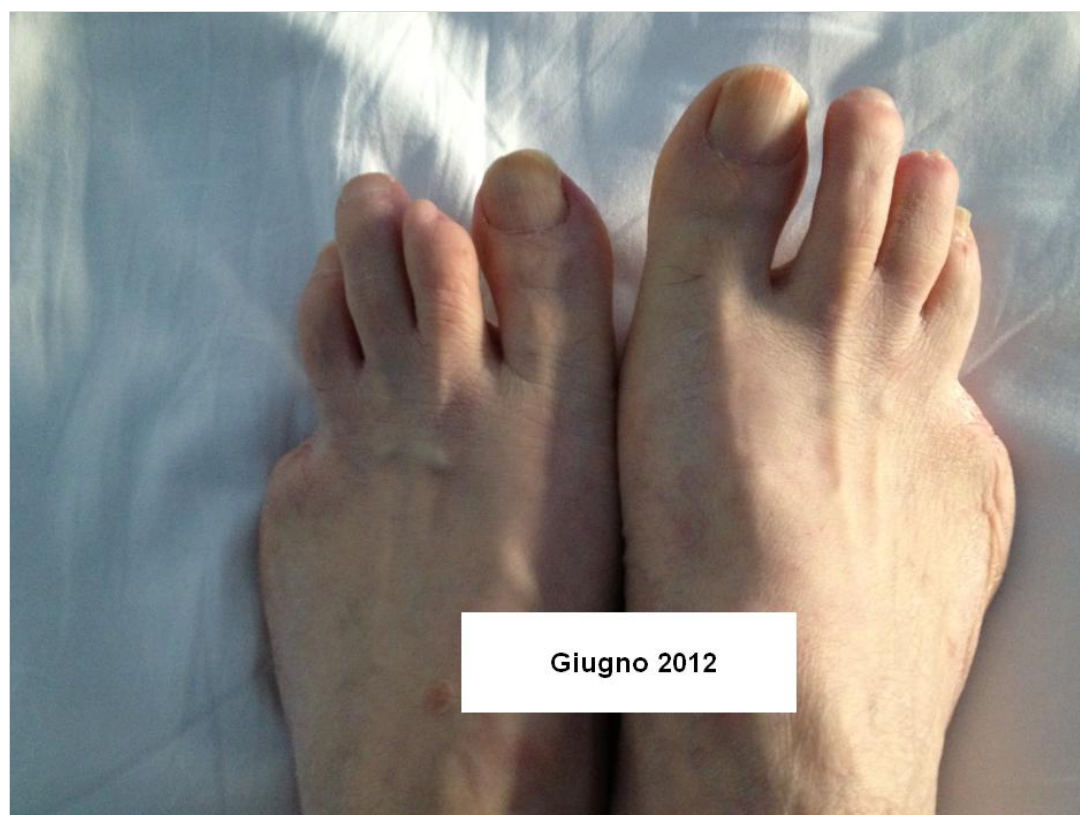
**Figura 2.**  
Giugno 2010. Progressiva demarcazione delle lesioni cutanee, pur necessitando di amputazione del V dito bilateralmente. Creatininemia 3.7 mg/dl, clearance della creatinina tra 25 e 36 ml/min, anemia corretta da minime dosi di EPO, diuresi 2000 ml/die. Dialisi Peritoneale in corso da 7 mesi.

una metodica dialitica sull'altra nel favorire il recupero della funzione renale [7] (full text); [9]; [10] (full text), noi riteniamo chela DP possa aver contribuito a non aggravare ulteriormente il danno vascolare sistemico, dal momento stimola in misura minore la risposta infiammatoria e consente un miglior equilibrio dei fluidi con minor stress cardiovascolare. Inoltre, la terapia farmacologica, aggressiva e tempestiva, effettuata per le lesioni periferiche, potrebbe aver agito favorevolmente anche sul microcircolo renale, favorendo il miglioramento della vascolarizzazione e quindi il recupero della funzione renale.

## Conclusioni

Il recupero della funzione renale e la sospensione della dialisi sono possibili qualora, a seguito della tempestiva diagnosi di IRA da malattia ateroembolica, vengano attuate tutte le terapie volte al miglioramento della vascolarizzazione. Dal momento che sono sempre più numerosi i pazienti che necessitano di manovre angiografiche, bisogna soppesare bene il rapporto rischi/benefici, valutando accuratamente l'indicazione agli esami con mdc soprattutto in presenza di fattori di rischio. In presenza di CKD è imperativo adottare misure preventive (evitare farmaci nefrotossici e le deplezioni di volume, effettuare adeguata preparazione con idratazione e.v.); infine, è importante programmare controlli clinici e di laboratorio a distanza di pochi giorni e di alcune settimane dall'esame contrastografico, per diagnosticare tempestivamente un eventuale peggioramento della funzione renale.

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*



**Figura 3.**  
Giugno 2012. Dialisi Peritoneale sospesa da 24 mesi e rimozione del catetere per Dialisi Peritoneale. Creatininemia 2.7 mg/dl, clearance della creatinina 36 ml/min, Hb 14 g/dl senza EPO, diuresi 2500 cc/die; il Paziente risulta riabilitato e completamente guarito delle lesioni ai piedi con buona autonomia di marcia.

*Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.*

---

## Bibliografia

- [1] Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *European heart journal* 2012 Aug;33(16):2007-15
- [2] McCullough PA, Adam A, Becker CR et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* 2006 Sep 18;98(6A):27K-36K
- [3] Faria B, Vidinha J, Pêgo C et al. Atheroembolic renal disease with rapid progression and fatal outcome. *Clinical and experimental nephrology* 2011 Feb;15(1):159-63
- [4] Thériault J, Agharazzi M, Dumont M et al. Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery? A review of 43 cases. *Nephron. Clinical practice* 2003;94(1):c11-8
- [5] Scolari F, Ravani P, Pola A et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Jun;14(6):1584-90 (full text)
- [6] Parmar MS Progressive acute kidney injury following myocardial infarction: cholesterol embolisation. *BMJ case reports* 2009;2009
- [7] Ravani P, Gaggi R, Rollino C et al. Lack of association between dialysis modality and outcomes in atheroembolic renal disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Mar;5(3):454-9 (full text)
- [8] Scolari F, Ravani P Atheroembolic renal disease. *Lancet* 2010 May 8;375(9726):1650-60
- [9] Chu JK, Folkert VW Renal function recovery in chronic dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2010 Nov-Dec;23(6):606-13
- [10] Macdonald JA, McDonald SP, Hawley CM et al. Recovery of renal function in end-stage renal failure--comparison between peritoneal dialysis and haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Sep;24(9):2825-31 (full text)