

IL PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE NEFROPATIE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

S. Pasquali

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione-Malpighi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna

Diagnostic strategies in kidney disease with chronic renal failure

Chronic kidney disease affects large numbers of individuals in countries across the world. Recent reports from the United States indicate that 30% of the adult population has a mild or moderate degree of chronic renal failure and more than 600,000 patients are projected to have end-stage renal disease by the year 2010. Similar elevated rates have been reported in Europe, Asia and Australia. Optimal management of chronic renal failure is mandatory. It requires a correct diagnosis of the underlying nephropathy and specific strategies to slow the progression of renal damage and to prevent cardiovascular events. The differential diagnostic approach to chronic renal failure consists of serologic studies, renal biopsy, and urinary tract imaging, which, however, may exacerbate the pre-existing nephropathy or have severe adverse effects. The challenge for the nephrologist is to balance the need to correctly identify chronic nephropathy against the risks related to aggressive diagnostic procedures. In order to optimize the diagnostic strategies in patients with chronic renal disease, consensus guidelines will be needed. [G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S15-9]

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal biopsy,
Nephrogenic
systemic fibrosis,
Chronic kidney
disease,
Contrast-media
nephropathy

PAROLE CHIAVE:

Biopsia renale,
Fibrosi
Nefrogenica
sistemica,
Insufficienza
renale cronica,
Nefropatia da
mezzo di
contrasto

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Sonia Pasquali
U.O. di Nefrologia, Dialisi e
Ipertensione-Malpighi
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Azienda Ospedaliero-Universitaria
40138 Bologna
e-mail: sonia.pasquali@aosp.ho.it

INTRODUZIONE

In Italia è stimabile che ci siano circa 4-5 milioni di persone con insufficienza renale di entità lieve-moderata in accordo con le rilevazioni epidemiologiche condotte negli Stati Uniti, dove rispettivamente circa il 31 e il 4% della popolazione presenta gradi lievi e moderati di deficit funzionale renale (1).

Le dimensioni del fenomeno hanno indotto la *National Kidney Foundation* a:

- classificare i differenti gradi di insufficienza renale in modo da facilitare la comunicazione con i pazienti e con i Medici di Medicina Generale (2);
- mettere in campo vaste politiche di *screening* e di trattamento precoce dei fattori di rischio (3).

La più recente letteratura poi ha fatto fuoco sui fattori ritenuti modificabili, che possono rallentare la progressione dell'insufficienza renale, oltre che sull'eventuale comparsa ed evoluzione delle comorbidità, in particolare quelle di tipo cardio-vascolare (4).

Ciò ha indotto la creazione di registri specifici, dedicati all'identificazione e al monitoraggio attento dei

pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

Questo atteggiamento di sorveglianza rigorosa e sempre più standardizzata, non può prescindere comunque dal corretto inquadramento patogenetico del danno renale anche se ormai conclamato. Se è vero, infatti, che è importante rallentare la progressione dell'insufficienza renale mediante interventi di prevenzione secondaria e terziaria, è almeno altrettanto importante risalire alle cause scatenanti la nefropatia cronica in modo da instaurare provvedimenti terapeutici comunque il più possibile mirati. Le Tabelle I e II riassumono, rispettivamente, le cause più frequenti di danno renale e l'approccio terapeutico differenziato a seconda dei diversi momenti patogenetici.

Va comunque sottolineato come la diagnostica del paziente affetto da insufficienza renale cronica non sia oggetto di una produzione scientifica consistente e pertanto non sia neppure "sostenuta" da Linee Guida condivise.

D'altra parte l'eterogeneità e la fragilità della popolazione nefropatica rendono difficile la standardizzazione dei percorsi diagnostici.

TABELLA I - CAUSE DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

| Cause di insufficienza renale cronica |
|---|
| • Diabete |
| • Ipertensione Arteriosa |
| • Vasculopatie |
| • Glomerulonefriti primitive e secondarie |
| • Nefriti Interstiziali |
| • Tumori |
| • Malattie congenite |

È chiaro che gli strumenti che abbiamo a disposizione sono fondamentalmente (Fig. 1):

- esami laboratoristici;
- esami istomorfolologici (biopsia renale);
- studi di *imaging*.

ESAMI LABORATORISTICI

Recentemente il KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) group work (5) ha riassunto la tipologia e la tempistica dello *screening* laboratoristico consigliato ai soggetti con elevato rischio di insufficienza renale cronica (ipertesi, diabetici, cardiopatici e vasculopatici) (6). Tale *screening* prevede la misurazione del filtrato glomerulare e della proteinuria ad intervalli annuali o più frequenti a seconda del contesto clinico.

Per quanto riguarda la misurazione del filtrato, la maggior parte delle organizzazioni scientifiche raccomanda l'uso di quelle formule che, partendo dai valori di creatininemia e dai dati antropometrici, consentono una stima più precisa del volume del filtrato glomerulare. Nei soggetti adulti le formule più comunemente utilizzate sono la formula di *Cockcroft-Gault* e la formula "*Modification of Diet in Renal Disease*" nella sua versione normale o semplificata.

Il KDIGO *group work* (5) non ha comunque specificato quale di queste due formule debba essere preferita nella pratica clinica.

Per quanto riguarda il dosaggio della proteinuria, questa rappresenta la manifestazione laboratoristica di un evidente danno glomerulare oltre a costituire un importante marker di progressione della malattia renale cronica.

Come già indicato dalla *National Kidney Foundation* (7), un paziente presenta proteinuria quando mostra positività in due su tre degli esami urine eseguiti. Anche se i più recenti *workshops* (5) non specificano il tipo di test da eseguire sulle urine (dipstick o analisi delle urine) nell'ambito dello *screening* dell'insufficienza

TABELLA II - APPROCCIO TERAPEUTICO DIFFERENZIATO NEI PAZIENTI AFFETTI DA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

| RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA | |
|-------------------------------|--|
| IPERTENSIONE | → FARMACI ANTIPERTENSIVI |
| PROTEINURIA | → ACEi, aAT1, SPIRONOLATTONE |
| DANNO IMMUNO-MEDIATO | → CORTICOST, CsA, CICLOFOSF, AZATIOPRINA |
| IPOSSIA | → EPO, FERRO |
| IPERGLICEMIA IPERLIPIDEMIA | → STATINE |

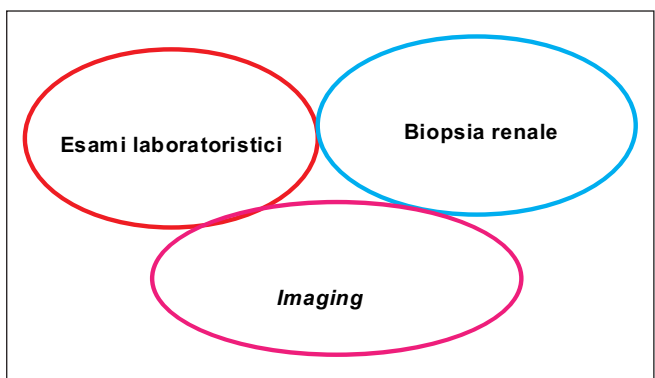


Fig. 1 - Percorso diagnostico delle nefropatie con insufficienza renale cronica.

za renale cronica, va sottolineato il limite del test mediante dipstick, test che è in grado di quantificare l'albuminuria ma non di evidenziare, ad esempio, l'escrezione di catene leggere. Il rischio evidente è quindi quello di sottostimare alcune patologie come le discrasie plasmacellulari che, specie nella popolazione anziana, rappresentano una causa sempre più frequente di insufficienza renale cronica.

Per quanto riguarda il valore prognostico della proteinuria, va ricordato il recente studio eseguito su una ampia casistica di pazienti con elevato rischio cardiovascolare (*Multiple Risk Factor Intervention Trial - MRFIT*) in cui la presenza di proteinuria basale triplica il rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale nei 25 anni di *follow-up* successivo (4).

BIOPSIA RENALE

Nei soggetti proteinurici affetti da insufficienza renale cronica in cui la volumetria renale e soprattutto lo spessore corticale, unitamente al quadro clinico-laboratoristico, consentano un approccio bioptico, lo studio

istomorfológico renale gioca un ruolo importante e non solo da un punto di vista diagnostico (8).

La biopsia renale permette, infatti:

- di identificare il tipo di danno glomerulare responsabile della proteinuria;
- di instaurare una terapia la più mirata possibile;
- di programmare in modo più efficace l'eventuale trapianto di rene;
- di quantificare l'indice di cronicità esprimendo un importante segno prognostico di sopravvivenza renale.

Pochi sono gli studi della letteratura che analizzano gli studi istomorfológicos renali eseguiti in pazienti affetti da insufficienza renale cronica. D'altra parte l'indicazione alla biopsia renale in questi soggetti è considerata opzionale e fortemente limitata dalla volumetria renale.

Nello studio retrospettivo di Howie et al. (8), condotto su 247 biopsie renali di pazienti affetti da insufficienza renale cronica, le vasculiti (33%) e la nefropatia da IgA (23% casi) rappresentano le diagnosi istomorfológicas di più frequente riscontro con una correlazione significativa tra grado di insufficienza renale cronica ed entità delle lesioni istologiche di tipo cronico.

STUDI DI IMAGING

Gli studi di *imaging* costituiscono una fase importante nel percorso diagnostico del paziente affetto da insufficienza renale cronica, sia per la corretta definizione della patologia di base che per la precisa valutazione delle dimensioni renali.

Per di più, le numerose comorbidità, che caratterizzano la popolazione nefropatica, richiedono spesso manovre radiologiche di tipo diagnostico-interventista.

Faremo quindi fuoco sulle due problematiche che sempre più frequentemente vengono affrontate dal nefrologo nella pratica clinica quotidiana e cioè l'utilizzo dei mezzi di contrasto iodati e del gadolinio nel nefropatico cronico.

NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

Si tratta di una complicanza con un'incidenza estremamente variabile, da un riscontro quasi trascurabile nei soggetti senza fattori di rischio ad una frequenza elevata in presenza di insufficienza renale.

La nefrotossicità da sostanze iodate è, infatti, proporzionale al grado di compromissione funzionale renale basale oltre che alla quantità di iodio infusa (9).

I meccanismi patogenetici responsabili del danno renale comprendono: l'ischemia da vasocostrizione, l'effetto citotossico diretto o mediato dalla produzione

locale di endoperossidi, l'iperviscosità indotta dal mezzo di contrasto nel microcircolo renale e la sua eventuale precipitazione a livello tubulare (9).

La nefropatia da mezzo di contrasto costituisce la terza causa di insufficienza renale acuta nell'ambito della popolazione ospedalizzata e presenta un andamento irreversibile nel 10% dei casi (10, 11).

La manovra di radiologia interventistica più frequentemente responsabile della nefropatia da mezzo di contrasto è la coronarografia, a cui vengono sottoposti sempre più spesso pazienti anziani, vasculopatici con nefroangiosclerosi concomitante e ridotta riserva funzionale renale.

È chiaro che, con l'incremento sempre più evidente dell'età anagrafica della popolazione, il numero di pazienti a rischio per nefropatia da mezzo di contrasto è destinato ad aumentare.

Diventa quindi importante approntare una profilassi farmacologica adeguata oltre che studiare l'impiego di nuovi mezzi di contrasto meno tossici nei pazienti a rischio.

Nell'ambito dei protocolli di prevenzione del peggioramento della funzione renale indotta dal mezzo di contrasto pubblicati in letteratura, lo studio che ha mostrato i risultati più convincenti è quello che prevede l'idratazione preventiva del paziente nel periodo perinfusionale con soluzione salina isotonica alla dose di 1 mL/kg/h per 24 ore iniziando nelle 12 ore precedenti all'infusione del mezzo di contrasto (9). Buoni risultati sono stati descritti anche con l'associazione di acetilcisteina a dosi elevate (infusione a bolo di 1200 mg prima dell'indagine, seguita da 1200 mg per ogni 12 ore per i 2 giorni successivi). L'effetto protettivo in questo caso sembra essere indotto dall'attività antiperoossidativa del farmaco stesso (9).

FIBROSI NEFROGENICA SISTEMICA

Si tratta di una malattia sistemica, di recente segnalazione, caratterizzata da fibrosi diffusa dei tessuti, con andamento progressivo e invalidante, che colpisce solo i pazienti con insufficienza renale severa.

Il paziente affetto da Fibrosi Nefrogenica Sistemica presenta un progressivo accumulo di collagene con ispessimento ed indurimento della cute delle estremità, interessamento delle articolazioni e rigidità diffusa. In alcuni casi può essere colpito il connettivo profondo con coinvolgimento d'organo (cuore, polmoni, diaframma, esofago, ecc.). La prognosi è in genere severa; si passa comunque da una evoluzione rapida e fatale nel 5% ad una stabilizzazione, talora con modesto miglioramento, nel 20% dei casi. Il recupero della funzione renale in genere migliora la prognosi. Non esistono test patognomonici o esami di laboratorio spe-

cifici; frequentemente sono attivati gli indici di flogosi.

La prima descrizione della malattia risale al 1997 (12), ma solo nel 2006 (13) nasce il sospetto che questa possa essere conseguente all'uso di gadolinio.

È stato pertanto istituito un Registro Internazionale che ha raccolto oltre 220 casi.

Il 95% dei casi registrati era sottoposto a trattamento dialitico; la latenza tra infusione di gadolinio ed esordio della malattia, era di circa 2-3 mesi. In Italia non è mai stato registrato alcun caso (14).

La fisiopatologia della Fibrosi Nefrogenica Sistemica non è ancora chiara. Senza dubbio, comunque, gioca un ruolo importante il processo di transmetallazione, mediato dall'enzima transglutaminasi 2 (TG2), il quale interviene nei processi riparativi tissutali e può essere attivato dalla persistenza in circolo di prodotti derivati dal gadolinio.

I pazienti con insufficienza renale che hanno sviluppato la Fibrosi Nefrogenica Sistemica presentavano un più alto tasso di TG2 ed erano venuti in contatto con elevate dosi di derivati del gadolinio, caratterizzati da minore stabilità termodinamica (15).

È quindi possibile ipotizzare che nella patogenesi della Fibrosi Nefrogenica Sistemica interagiscano, da un lato le caratteristiche fisico-chimiche, come la stabilità, del tipo di gadolinio utilizzato, dall'altro fattori relati all'insufficienza renale, in particolare quadri dismetabolici specifici e pro-infiammatori.

Al momento attuale non esiste un trattamento efficace della Fibrosi Nefrogenica Sistemica; vengono comunque proposte, da parte delle diverse Società Scientifiche e delle Autorità Regolatorie, avvertenze e precauzioni sull'uso del gadolinio così riassumibili (14):

- valutazione della funzione renale prima dell'indagine;
- utilizzo di composti di gadolinio caratterizzati da stabilità termodinamica;
- infusione della dose di gadolinio più bassa possibile;
- qualora il paziente sia in dialisi, esecuzione di almeno due trattamenti emodialitici dopo la risonanza magnetica (il primo entro 2 ore dall'indagine e il secondo a distanza di 24 ore dal primo).

CONCLUSIONI

L'epidemia dell'insufficienza renale cronica è di dimensioni tali da costituire un problema maggiore di salute pubblica.

La corretta gestione della fase diagnostica nei soggetti con danno renale cronico consente strategie terapeutiche più mirate con ricadute significative sulla prognosi di questi pazienti.

Poiché gli strumenti diagnostici che abbiamo a disposizione possono comportare eventi avversi e/o riacutizzazioni dell'insufficienza renale pre-esistente, è indispensabile mettere in campo:

- protocolli efficaci di protezione renale;
- Linee Guida condivise che possano consentire una attenta valutazione del costo/beneficio durante il percorso diagnostico nel paziente affetto da insufficienza renale cronica.

RIASSUNTO

Recenti studi epidemiologici di vasta portata e in vari paesi occidentali hanno messo in evidenza che i gradi lievi e moderati di insufficienza renale cronica sono molto più frequenti di quanto si pensasse dal momento che colpiscono circa il 30% della popolazione.

Poiché è noto che queste nefropatie evolvono verso quadri più severi di malattia, ma soprattutto che tendono a complicarsi sul piano cardiovascolare, diventa mandatorio gestire correttamente i pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

Tale gestione prevede, quando possibile, l'esatta diagnosi della nefropatia di base responsabile del danno renale cronico in modo da attuare una strategia terapeutica la più mirata possibile.

Gli strumenti diagnostici che abbiamo a disposizione sono: gli esami laboratoristici, la biopsia renale e gli studi di imagin. Soprattutto questi ultimi, ed in particolare le indagini con infusione di mezzi di contrasto iodati, possono comportare eventi avversi e/o riacutizzazioni dell'insufficienza renale pre-esistente.

È allora fondamentale disporre di protocolli di protezione renale oltre che di linee guida condivise che possano consentire una attenta valutazione del costo/beneficio durante il percorso diagnostico nel paziente affetto da insufficienza renale cronica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1-266.
3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
4. Tentori F. Screening for chronic kidney disease: who, how and when. *J Nephrol* 2008; 21: 17-9.
5. Levey AS, Atkinson R, Coresh, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-59.
6. Li PK, Weening JJ, Dirks J, et al. Participants of ISN Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int Suppl* 2005; 94: S2-7.
7. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice. Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2 Suppl. 2): S12-154.
8. Howie AJ, Ferreira MA, Adu D. Prognostic value of simple measurement of chronic damage in renal biopsy specimens. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1163-9.
9. Graziani G, Degnoni V, Oldani S, Buskermolen M, Brambilla G. Fisiopatologia e prevenzione della insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto. *G Ital Nefrol* 2007; 24: S20-4.
10. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
11. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3-9.
12. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1.
13. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-8. Epub 2006 Jan 23.
14. Cavallini L, Abaterusso C, Bedogna V, Pertica N, Lo Schiavo C, Lupo A. Fibrosi nefrogenica sistemica. *G Ital Nefrol* 2007; 24: 14-20.
15. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-43. Epub 2007 Sep 12.