

NECROSI TUBULARE ACUTA: UNA QUESTIONE D'IMMAGINE!



Dr.ssa Andreana De Mauri

S.C.O. di Nefrologia e Dialisi
A.O.U. Maggiore della Carità
Novara
e-mail: andreanademauri@libero.it

La necrosi tubulare acuta (ATN) è una complicanza nefrologica frequente, che ricorre nel 10% dei pazienti ospedalizzati e fino al 20% nelle terapie intensive. Per differenziarla da altre forme d'insufficienza renale acuta è sovente necessario ricorrere alla biopsia renale, che, in quanto manovra invasiva, comporta dei rischi aggiuntivi, soprattutto nei pazienti instabili.

Per questo la ricerca si è dedicata allo sviluppo di alternative alla biopsia renale, che permettano di diagnosticare precocemente la ATN. Da un lato sono stati identificati numerosi biomarcatori (1), come NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), human KIM-1,

NAG (N-acetil-beta-glucosaminidasi), che aumentano nel siero e/o nelle urine prima ancora del rialzo della creatinemia. Dall'altro si stanno sviluppando metodi di *imaging* che "fotografino" non tanto una forma, quanto piuttosto una funzione, anzi una funzione alterata.

In questo contesto si inserisce un recente lavoro di Clatworthy (2). Topi cui è stata indotta ATN tramite infusione di acido folico, sono stati trattati con [1,4-¹³C₂]- fumarato iperpolarizzato e sottoposti a spettroscopia con risonanza magnetica (MRS). Il fumarato viene ridotto dall'enzima fumarasi a [1,4-¹³C₂]-malato che si accumula specificamente nelle cellule tubulari necrotiche. L'associazione di risonanza magnetica nucleare e spettroscopia permette di costruire un'immagine dell'organo danneggiato e l'intensità di colorazione è proporzionale alla quantità di substrato presente; inoltre un algoritmo traduce l'intensità del segnale in un parametro numerico di facile riproduzione e standardizzazione.

Nel lavoro in questione l'indice biomorale d'insufficienza renale (urea) si altera 10-18 ore dopo l'insulto e l'indice bioptico (score combinato fra infiltrazione interstiziale, dilatazione e necrosi tubulare) dopo 48 ore. La MRS con fumarato rivela invece iconograficamente un accumulo circoscritto di malato a livello renale, con un incremento del rapporto malato/fumarato che inizia alla 10^a ora, raggiunge il nadir alla 18^a e ritorna al livello basale dopo la 24^a ora. Il suddetto rapporto è inoltre proporzionale allo score istologico desunto da biopsie preparate tradizionalmente. Lo stesso esperimento è stato ripetuto su ratti cui è stata indotta una glomerulonefrite lupica con insufficienza renale acuta, ma non ha prodotto gli stessi risultati, conferendo dunque un valore specifico del sistema fumarato/malato alla diagnosi differenziale di ATN. Infine, tramite *western blotting* da preparati di biopsie di reni trapiantati con documentata ATN, è stata verificata una riduzione dell'enzima fumarasi: ciò conferma almeno la base molecolare per l'applicazione della metodica in toto nell'uomo.

L'applicazione più immediata della MRS-[1,4-¹³C₂]-fumarato è nel trapianto di rene, dove è importante differenziare l'ATN dal rigetto acuto soprattutto nel periodo perioperatorio, con metodiche alternative alla biopsia renale (3). Ad esempio la scintigrafia renale differenzia l'ATN (curva renografica da accumulo) dal rigetto acuto (ritardo del tempo di transito parenchimale e riduzione di ampiezza della curva). Essa tuttavia, pur scevra da effetti indesiderati immediati, eroga radiazioni ionizzanti ed è ormai noto che i trapiantati ricevono dosi cumulative elevate, soprattutto nel primo anno di trapianto, che li pone a rischio di sviluppo di cancro (4).

Le perplessità circa la MRS-[1,4-¹³C₂]-fumarato sono rappresentate dall'applicabilità della metodica su larga scala, in considerazione dei costi elevati ma soprattutto dall'uso del gadolinio, che anche nel lavoro è il veicolo paramagnetico utilizzato. È infatti nota la correlazione fra questo e lo sviluppo di fibrosi sistemica nefrogenica in corso d'insufficienza renale (5).

Il maggior contributo del lavoro di Clatworthy è invece quello di allargare l'orizzonte verso tecniche di *imaging* che permettano di valutare in maniera non invasiva una funzione e la sua alterazione in tempo reale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16: S22-30.
2. Clatworthy MR, Kettunen MI, Hu DE, et al. Magnetic resonance imaging with hyperpolarized [1,4-¹³C₂]-fumarate allows detection of early renal acute tubular necrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 13374-9.
3. Grabner A, Schnockel U, Schafers M, Reuter S. Strategies for non invasive molecular imaging of acute allograft rejection by gamma scintigraphy and positron emission tomography. *Curr Radiopharm* 2011; 4: 10-23.
4. De Mauri A, Brambilla M, Izzo C, et al. Cumulative radiation dose from medical imaging in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; in press.
5. Stratta P, Canavese C, Aime S. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging, renal failure and nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1229-35.