

IL PERITONEO: UN DILEMMA PER IL NEFROLOGO



Dr.ssa Luciana Bonfante

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Cattedra di Nefrologia
Università degli Studi
35128 Padova
✉ e-mail: luciana.bonfante@unipd.it

I Nefrologi a volte dimenticano che il peritoneo è una struttura complessa, sia dal punto di vista anatomico che fisiopatologico, e che il suo funzionamento è legato a fattori intrinseci (propri del paziente) ed estrinseci (comorbidità, alterazioni peritoneali indotte dalla dialisi, complicanze infettive). Questo spiega le differenze interindividuali in corso di trattamento dialitico e la difficoltà di prevedere il comportamento del peritoneo. Molti Autori hanno cercato di correlare le caratteristiche del peritoneo all'inizio

del trattamento con i possibili *outcome*.

Da un recentissimo studio (1) osservazionale e prospettico condotto su 410 pazienti, si evidenzia che le proprietà di trasporto delle piccole molecole o di ultrafiltrazione all'inizio della dialisi peritoneale non sono predittive di sopravvivenza della metodia dialitica o del paziente a medio termine. Anche se con alcuni limiti (due soli parametri esaminati, nessuna valutazione di parametri influenzanti l'*outcome*), questo lavoro sottolinea che parametri clinici non sono predittivi di sopravvivenza della metodia dialitica e del paziente. I fattori clinici ("estrinseci") rendono conto solo in parte della variabilità individuale della capacità di trasporto peritoneale e, quindi, necessariamente devono esistere fattori genetici o "intrinseci" che possono contribuirvi (2). A favore dei primi c'è un recente studio multicentrico europeo (3) che dimostra come gli alti trasportatori, di sesso maschile, diabetici e con ipoalbuminemia, presentano una più elevata comorbidità rispetto ai bassi trasportatori. È stato anche dimostrato (4) che esiste una correlazione tra superficie corporea e trasporto di sodio e creatinina e ancora che il flusso attraverso i "pori larghi" (responsabili della *clearance* delle medie molecole) è associato ad uno stato infiammatorio sistemico che si correla con un aumentato rischio di morte mentre la *clearance* dell'alfa2 macroglobulina è influenzata da età, diabete e funzione renale residua (5). Recentemente tuttavia si è sviluppata (3) una ricerca orientata ad individuare i determinanti genetici o intrinseci che influenzano la capacità di trasporto del peritoneo. L'accumulo di fattori di crescita come *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e di citochine come interleuchina 6 (IL-6) unitamente al rilascio di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali giocano un ruolo di primo piano nella regolazione della vascolarizzazione e della permeabilità della membrana peritoneale. Numerosi polimorfismi della regione regolatrice dei geni che codificano per VEGF, IL-6 e sintasi di NO possono modificarne l'espressione e la sintesi in risposta a stimoli fisiologici. La presenza di un particolare genotipo per la sintasi di NO (ENOS4a/b) sembrerebbe rappresentare un fattore predittivo indipendente per il trasporto peritoneale; tuttavia lo studio in oggetto è limitato da una bassa prevalenza (12%) del polimorfismo. Per quanto riguarda il VEGF, che si correla con la perdita di ultrafiltrazione, sembra che il genotipo (AA) sia la variante che sta alla base della sua aumentata produzione. Tuttavia anche in questo caso la prevalenza risulta essere molto bassa (6%). È stato infine dimostrato che un polimorfismo del *promoter* di IL-6 con elevati livelli della citochina sia associato con una aumentata capacità di trasporto della membrana peritoneale.

La differenza in numerosità, omogeneità, l'isolamento di alleli rari e di geni che non si correlano con gli aspetti clinici di rilevanza patologica rendono difficile l'interpretazione dei risultati della letteratura. Uguale attenzione va posta nella valutazione del fenotipo: metodi diversi per misurare la permeabilità peritoneale, momento in cui viene eseguito il test; incidenza di peritoniti, terapia farmacologica e nefropatia di base possono alterare i risultati dei test di funzionalità. Comunque, l'associazione genotipo-fenotipo che individua sia il meccanismo di regolazione di certi mediatori sia i fattori clinici che influenzano il trasporto della membrana peritoneale potrebbe portare in futuro a disegnare l'identità del peritoneo e ad individualizzare la prescrizione dialitica in dialisi peritoneale.

BIBLIOGRAFIA

1. Reyes MJF, Bajo MA, Covadonga H, et al. Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their mid-term clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 218-23.
2. Goffin E, Devuyt O. Phenotype and genotype: perspectives for peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3018-22.
3. Gillerot G, Goffin E, Michel C, et al. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 67: 2477-87.
4. Clerbaux G, Francart J, Wallemacq P, et al. Evaluation of peritoneal transport properties at onset of peritoneal dialysis and longitudinal follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1032-9.
5. Van Biesen W, Carlsson O, Bergia R, et al. Personal dialysis capacity (PDC(TM)) test: a multicentre clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 788-96.

VERSO UNA NEFROLOGIA BASATA SULL'EVIDENZA: L'APPARENTE PARADOSSO DELLE LINEE GUIDA NON ALLINEATE



Dr. Riccardo Magistroni

Nefrologia Dialisi e Trapianto
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
41100 Modena

✉ e-mail: Magistroni.Riccardo@unimo.it

Sono recentemente state pubblicate su questo stesso giornale le nuove Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (1). Come sottolineato dal Prof. Ponticelli (2) "Linee Guida precise e incontrovertibili consentono al clinico di applicare il *Golden standard* diagnostico e terapeutico per una determinata patologia..., tuttavia nella maggior parte dei casi sono basate su evidenze cliniche discutibili". L'attività clinica in Nefrologia, così come del resto in tutta la Medicina, è complessa e di ardua se non impossibile schematizzazione. Ogni paziente ha peculiarità biologiche, comorbidità cliniche che lo definiscono come soggetto e lo allon-

tanano dai riduttivi schematismi che una Linea Guida può apparentemente imporre. Le Linee Guida non prescrivono verità ineluttabili, sono strumenti di consultazione con cui la medicina moderna esplicita le migliori prove di efficacia. Come dichiarato da Richard Smith (esperto di medicina basata sull'evidenza ed *editor* del BMJ) "il miglior sistema sanitario è quello che definisce le risorse che una Società vuole destinare all'assistenza sanitaria, e che quindi fornisce servizi sanitari in modo esplicitamente limitato sulla base della loro provata efficacia". Che le risorse sanitarie siano limitate, che lo debbano essere, e che in futuro lo saranno sempre più, non richiede particolari commenti. Ma mentre i tagli finanziari alla spesa sanitaria sono corrente pratica politica, con molta meno sollecitudine queste stesse ridotte risorse sono state riorganizzate per finanziare i servizi sanitari erogati sulla base dell'evidenza della loro efficacia.

Mettendo da parte gli aspetti di politica sanitaria, in termini più vicini alla diretta pratica clinica l'esperienza degli ultimi anni ha mostrato una scarsa sensibilità nel favorire presso la classe medica, la diffusione degli strumenti utili alla applicazione delle migliori prove di efficacia. Ad un decennio circa dalla nascita della medicina basata sull'evidenza l'argomento è guardato con deciso sospetto da alcuni e appare ben poco appassionante per la maggior parte. In generale gli sforzi per organizzare l'attività clinica sulla base dell'evidenza sembrano ancora marginali.

Credo che di tutto questo sia sintomatica la storia delle Linee Guida anche nel campo della nefrologia. Se ne discusse molto e si arrivò con uno sforzo particolarmente meritorio alla loro produzione e pubblicazione anche sugli organi di stampa della nostra Società Scientifica. In modo ugualmente meritorio la nostra Società Scientifica ne ha mantenuto un costante aggiornamento. Nonostante questo sforzo, la loro implementazione è ancora lontana dall'essere capillare.

Non può essere sottovalutata la grande evoluzione metodologica di cui le Linee Guida sono state oggetto negli ultimi anni. L'evoluzione metodologica ha portato ad un deciso cambiamento nelle tecniche di produzione che sono diventate di tale complessità metodologica e organizzativa da richiedere delle vere e proprie agenzie governative dedicate alla loro stesura. Sarà sempre meno praticabile la loro produzione da parte di singole Società Scientifiche che per loro natura difficilmente dispongono delle strutture organizzative adatte a gestire questi compiti. Il tempo medio per la preparazione di una singola Linea Guida è cresciuto a circa due anni in considerazione del processo di produzione che si è metodologicamente affinato e reso più complesso. Alcuni dei caratteri peculiari di queste nuove Linee Guida riguardano la sistematicità della ricerca delle fonti, la multidisciplinarietà degli esperti chiamati a redigerle (non solo nelle categorie mediche specialistiche, ma anche organizzazioni di pazienti, amministratori, ecc.), la necessità di stima del rischio/beneficio e del costo/beneficio per la formulazione della forza delle raccomandazioni.

Anche la migliore delle Linee Guida è ancora uno strumento non direttamente fruibile. La sua applicazione richiede un adattamento locale, ovvero una discussione e votazione collegiale da parte di una commissione anche qui interdisciplinare che rappresenti la realtà (regionale o subregionale) in cui la Linea Guida dovrà operare. È, infatti, proprio questa discussione locale a garantire in una certa misura la penetrazione e l'implementazione della Linea Guida stessa.

La metodologia statistica che oggi prevale in medicina offre un'idea sbagliata del ragionamento medico, cioè che il ragionamento biomedico sia riducibile ad una correlazione statisticamente significativa. In realtà la schematica informazione dei *trial* clinici deve compiere un lungo percorso di perfezionamento e revisione per essere calato nella pratica clinica. Aspetto centrale di tale percorso è l'adattamento locale dei suggerimenti della medicina dell'evidenza. Tale adattamento riveste un ruolo così essenziale che non stupirà l'apparente paradosso di Linee Guida diversificate (non allineate) per adattarsi a realtà regionali non uniformi.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee guida della SIN. G Ital Nefrol 2007; (Suppl. 37): 24.
2. Ponticelli C. Le linee guida della SIN. G Ital Nefrol 1999; 16 (Suppl. 6): 1.

È TEMPO DI METTERE DA PARTE LA BIOPSIA RENALE?



Dr.ssa Marilena Gregorini

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Fondazione IRCCS
Policlinico "San Matteo"
Università degli Studi
27100 Pavia
✉ e-mail: mgregorini@hotmail.com

Le scienze di base hanno fatto molti progressi negli ultimi anni. In particolare da quando è stato codificato l'intero genoma si conoscono dettagli molecolari delle malattie di entità tale che al momento risulta addirittura difficile utilizzare queste conoscenze al letto del malato, sia nella diagnostica che nelle decisioni terapeutiche.

Molti sono gli studi che hanno utilizzato tecniche di *micro-arrays* che analizzano il messaggio, meno quelli eseguiti con *arrays* proteici che richiedono tecniche sofisticate, costose e sistemi di validazione con metodiche ELISA. Gli studi basati sull'individuazione di proteine *markers* di malattia vengono accettati con minor riserva da tutti in quanto sono meno soggetti a variazioni, considerata la grande stabilità delle proteine, la maneggevolezza del campione e poiché le proteine sono gli effettori finali dei processi biologici.

Le malattie renali da questo punto di vista rivestono un grande interesse in quanto spesso sono poco caratterizzate e differenziate e la loro diagnosi si basa su sottili alterazioni istopatologiche, che richiedono studi di immunofluorescenza e studi ultrastrutturali accanto alle colorazioni istologiche classiche. Infine in molti casi la diagnosi istologica è effettuata tardivamente, quando sono presenti alterazione degli indici di funzione renale e/o marcata proteinuria e il danno renale è già avanzato.

Avere un metodo di facile impiego, non rischioso per riconoscere, differenziare e definire il tipo di malattia renale sarebbe quindi essenziale per fare diagnosi precocemente e trattare il paziente senza ricorrere alla biopsia renale che, inoltre non è praticata routinariamente in tutti i centri e non è comunque scevra da rischi.

Recentemente Varghese et al. (1) hanno pubblicato un interessante studio applicato alle proteine urinarie che deriva da un approccio combinato di proteomica ed analisi bioinformatica. Gli Autori mostrano la presenza di *biomarkers* urinari specifici di malattia glomerulare che si confermano in *set* indipendenti di esperimenti. Le proteine individuate sono 11 proteine plasmatiche (orsomucoide, transferrina, alfa-1-microglobulina, zync alfa-2- glicoproteina, alfa-1-antitripsina, fattore B del complemento, aptoglobina, transtiretina, plasma *retinol binding protein*, albumina ed emopessina) e questo suggerisce che la sindrome nefrosica nelle quattro principali classi di malattia testate: FSGS, diabete, lupus e glomerulonefrite membranosa deriva da un'alterazione della permeabilità glomerulare in specifici *pattern* proteici urinari e non nella presenza di una singola proteina urinaria peculiare.

Inoltre per le tecniche utilizzate, gli Autori riescono ad evidenziare, nell'ambito di una stessa proteina varianti di peso molecolare e punto isoelettrico differente come risultato di processi post-traslazionali come la glicosilazione proteica che potrebbero suggerire spunti patogenetici per le singole malattie.

L'approccio è sicuramente interessante e promettente in quanto non è invasivo, è praticabile in tutti i pazienti indipendentemente dall'età e da eventuali condizioni che controindicherebbero la biopsia renale, permette una diagnosi precoce, e potenzialmente rappresenta un buon metodo di *follow-up* terapeutico, o indice di recidiva della malattia. Infine è il primo studio che individua delle proteine urinarie *markers* per malattie glomerulari confermando i risultati in *set* indipendenti di esperimenti.

Tentativi analoghi di individuare nelle urine marcatori di malattia sono numerosi in letteratura (2-5) tuttavia in nessun caso si confermano i risultati in *set* indipendenti di esperimenti e la maggior parte di essi individuava marcatori di progressione di alcune malattie ma non permetteva contemporaneamente di accertarne o escluderne delle altre.

Tuttavia le determinazioni effettuate da Varghese et al. richiedono tecniche attualmente non di routine in ogni laboratorio e soprattutto una poderosa analisi informatica e successivi *test* di validazione su larga scala. Inoltre la metodica di raccolta delle urine risulta di grande importanza al fine di rendere omogenei i risultati e ridurre al minimo la variabilità biologica validando il sistema.

In conclusione, lo studio di Varghese e studi analoghi presentano un potenziale applicativo enorme e potrebbero aprire nuovi orizzonti nella diagnosi delle glomerulopatie. Tuttavia è sicuramente troppo presto per parlare di tramonto della biopsia renale, la sola procedura che permette una diagnosi di certezza nella maggior parte delle nefropatie, e mediante tecniche di istologia, immunoistochimica e biologia molecolare una analisi delle varie componenti del tessuto renale fornendo un'idea completa dello stato e della prognosi della malattia renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 913-22.
2. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 467-73.
3. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the urine of patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2001; 55: 269-74.
4. Shoji T, Nakanishi I, Kunitou K, et al. Urine levels of CD46 (membrane cofactor protein) are increased in patients with glomerular diseases. *Clin Immunol* 2000; 95: 163-9.
5. Bazzi C. Composition of proteinuria in primary glomerulonephritides: an association with tubulointerstitial damage, outcome and response to therapy. *G Ital Nefrol* 2003; 4: 346-55.

TERAPIA SOSTITUTIVA DELLA FUNZIONE RENALE NELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN TERAPIA INTENSIVA: IS MORE BETTER?



Prof. Enrico Fiaccadori

Terapia Intensiva
Dipartimento di Clinica Medica
Nefrologia e Scienze della Prevenzione
Università degli Studi
43100 Parma
✉ e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

L'insufficienza renale acuta (IRA) con necessità di terapia sostitutiva della funzione renale (*Renal Replacement Therapy*, RRT) è frequente in terapia intensiva (5% circa dei pazienti), e si associa ad importante aumento del rischio di mortalità (50-70%).

Dati osservazionali recenti su un campione significativo (circa 600000 pazienti nell'arco di tempo 1998-2002 negli USA) autorizzano un moderato ottimismo sul trend prognostico

dell'IRA (1), contrariamente a quanto riportato in passato in letteratura.

Sotto questo punto di vista un ruolo importante potrebbe essere rivestito dal più ampio utilizzo di metodiche di RRT più consone alle peculiarità emodinamiche e metaboliche del paziente critico (come ad esempio CVVH/CVVHDF e *sustained-low efficiency dialysis*, SLED), ed anche dalla maggiore attenzione alla dose di RRT somministrata, pur con tutti i limiti dell'applicazione all'IRA di un concetto come quello di "dose dialitica", che storicamente è stato derivato in un contesto clinico differente (pazienti in emodialisi cronica) (2). Dose di RRT nell'IRA: di più è meglio? In un recente studio condotto in due terapie intensive di un singolo centro (3) 206 pazienti sono stati randomizzati a ricevere rispettivamente CVVH (1-2.5 L/h in prediluizione) oppure CVVHDF (1-2.5 L/h in prediluizione più 1-1.5 L/h in dialisi). Nel gruppo che ha ricevuto una dose maggiore di RRT si è osservata una significativa riduzione della mortalità (dal 59% al 39% a 28 giorni e dal 59% al 34% a 90 giorni). Tali risultati potrebbero rafforzare l'ipotesi, già avanzata sulla base di precedenti studi con RRT puramente convettive (4) o puramente diffusive (5), che una dose maggiore di RRT potrebbe consentire un aumento della sopravvivenza nell'IRA. È anche da sottolineare il fatto che, pur essendo il 50-60% dei pazienti coinvolti nello studio affetti da sepsi, il vantaggio in termini di sopravvivenza è stato ottenuto aumentando la dose di RRT unicamente attraverso un meccanismo diffusivo (dialisi); è quindi ragionevole ipotizzare che la riduzione della mortalità possa essere stata indipendente dall'effetto di una maggiore rimozione di molecole a peso molecolare medio-alto, quali ad esempio i mediatori della sepsi.

Pur a fronte dell'importanza in termini di "hypothesis generation" dei risultati documentati nello studio, una più estesa applicazione fin da ora nella pratica clinica del concetto "more is better" deve essere vista con una certa cautela, anche per alcuni limiti metodologici insiti nel lavoro stesso e in parte sovrapponibili a quelli dei precedenti studi (4, 5).

Cosa ci riserva il futuro per quanto riguarda il problema della dose di RRT nei pazienti con IRA in terapia intensiva? Sono attualmente in corso due ampi studi multicentrici i risultati dei quali potrebbero fornire utili indicazioni non solo sulla dose di RRT nell'IRA, ma anche su altri aspetti di rilievo (modalità, timing di inizio, trattamento anticoagulante, ecc.). Il primo studio è l'ATN *Study del Veterans Administration/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network*, iniziato verso la fine del 2003 e che prevede l'arruolamento di circa 1200 pazienti, randomizzati in un braccio di RRT intensiva (trattamento giornaliero a 35 mL/Kg/min di clearance ureica nel caso della CVVHDF o sei volte la settimana nel caso dell'emodialisi intermittente o della SLED), oppure in uno di RRT convenzionale (trattamento giornaliero a 20 mL/Kg/min di clearance ureica nel caso della CVVHDF, o tre volte la settimana nel caso dell'emodialisi intermittente o della SLED). Due aspetti importanti dello studio sono rappresentati dal fatto che in entrambi i bracci, i pazienti verranno ulteriormente stratificati in base alle caratteristiche di stabilità emodinamica per ricevere CVVHDF/SLED oppure emodialisi intermittente, e che per la prima volta una terapia intermittente, seppur prolungata come la SLED, viene considerata equivalente ad una continua nel caso dei pazienti con IRA e problemi emodinamici. Un secondo studio importante sull'argomento sarà il *Randomised Evaluation of Normal versus Augmented Level of RRT (RENAL) study*, condotto nelle terapie intensive Australiane e Neozelandesi e che avrà come obiettivo di valutare gli effetti di dosi differenti di RRT in continuo nell'IRA: a tale scopo il trial prevede la randomizzazione di circa 1500 pazienti in due gruppi paralleli (40 mL/Kg/min vs 25 mL/Kg/min di clearance ureica stimata in CVVHDF in post-diluizione).

In attesa dei risultati di entrambi gli studi, che saranno disponibili a partire dal 2008, una più estesa applicazione nella pratica clinica dell'aumento della "intensità" della RRT dovrebbe essere valutata ancora con una certa cautela. Se, infatti, è ragionevole ipotizzare che "more is better", la soglia di dose "dialitica" al di sopra della quale il vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti diventa clinicamente rilevante non risulta ancora individuata in maniera scientificamente inoppugnabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Waikar SS, Waikar SS, Curhan GC, et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-50.
2. Ricci Z, Bello R, Ronco C. Dose of dialysis in acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; in press. Doi: 10.2215/CJN.00520705.
3. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-7.
4. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
5. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.

NEFRITE LUPICA: UNA QUESTIONE DI TOLL...ERANZA



Dr. Giuseppe Castellano, MD, PhD

Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianti (DETO)

Università degli Studi di Bari

70124 Bari

✉ e-mail: g.castellano@nephro.uniba.it

Lo sviluppo della Nefrite Lupica (NL) in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) rappresenta una delle complicanze più frequenti di questa malattia, considerata il prototipo delle malattie autoimmuni. La NL è il risultato di un'interazione tra suscettibilità genetica e fattori ambientali ed è caratterizzata da periodi di remissione e di riacutizzazione. Le infezioni batteriche e virali sono considerate importanti fattori determinanti la rottura della tolleranza immunitaria e la comparsa di NL o delle sue riacutizzazioni.

Fino a poco tempo fa, si pensava che in corso di infezioni batteriche, la reazione infiammatoria fosse mediata da molecole solubili quali i lipopolisaccardi, capaci di attaccare le cellule con un meccanismo tossico, non mediato da recettori. Con la recente scoperta dei *Toll-like receptors* (TLR) è stata identificata una famiglia di recettori altamente conservati e capaci di riconoscere una gran quantità di prodotti batterici e virali, attivando così in maniera specifica sia le cellule del sistema immunitario che quelle residenti nei vari parenchimi.

Grande attenzione è stata quindi riservata dalla letteratura alla localizzazione dei TLR nei vari organi ed ai danni da essi causati. Recentemente sono stati identificati i TLR espressi da cellule residenti renali quali le cellule tubulari prossimali e le cellule mesangiali (1). Si è anche ipotizzato che in corso di infezioni locali o sistemiche ci sia un'attivazione delle cellule renali mediata dai ligandi dei TLR (1). La comprensione del ruolo dei TLR nella patogenesi della NL è venuta anche dallo studio di modelli sperimentali murini (1). Per chiarire il ruolo dei TLR Pawar et al. (2) hanno utilizzato topi con fenotipo $MLR^{lpr/lpr}$ che presentano di base una marcata attività linfo-proliferativa con conseguente produzione di vari autoanticorpi tra cui quelli contro il DNA a doppia elica e sviluppano una patologia sistemica autoimmune simile al LES umano. Questi topi sono stati utilizzati ad appena 8 settimane di vita, quando non erano ancora evidenti i segni della NL. Essi erano quindi sottoposti a somministrazione di specifici ligandi dei TLR3 (pI:C RNA), TLR7 (*imiquimod*) e TLR9 (CpG-DNA) per 2 settimane.

Il dato più interessante riscontrato dallo studio era rappresentato dallo sviluppo della NL solo nei topi che ricevevano il ligante di TLR9, rappresentato da DNA ricco di sequenze CpG non metilate e comunemente presenti in batteri o in virus a DNA. In questo modello, la nefropatia era caratterizzata da una forma proliferativa diffusa, con depositi glomerulari di IgG e C3 ed un infiltrato macrofagico; inoltre compariva una proteinuria significativa, con un quadro finale del tutto simile alla classe IV della NL umana. Accanto all'interessamento renale, si osservava una marcata splenomegalia e l'incremento dei livelli di anticorpi IgG anti dsDNA. La somministrazione negli stessi animali di oligonucleotidi in grado di bloccare l'attivazione dei TLR9 causava una significativa riduzione della proliferazione delle cellule B, della produzione di autoanticorpi e conseguentemente del danno renale. Questo studio dimostra in modo indiscutibile l'importante ruolo svolto dai TLR9 nello sviluppo della nefropatia in questo modello sperimentale di LES.

Il lavoro, molto interessante dal punto di vista metodologico, soprattutto per lo studio *in vivo*, presenta alcuni limiti nella parte *in vitro*. Gli Autori hanno, infatti, isolato linfociti e cellule dendritiche dai topi senza coinvolgimento renale per poi attivarle *in vitro*. Per dimostrare l'effettivo coinvolgimento di queste cellule nella riattivazione della NL, sarebbe stato preferibile isolare le cellule direttamente dagli organi interessati, quali i reni e la milza, per un'analisi sull'effettivo stato di attivazione delle stesse. In definitiva, questi dati individuano nel TLR9 il recettore principe nella patogenesi della NL. Dati del nostro gruppo hanno mostrato una significativa presenza di cellule dendritiche a livello tubulo-interstiziale nelle biopsie renali di pazienti affetti da NL, soprattutto nelle classi III-IV. Di notevole interesse è stato il riscontro di diverse sottopopolazioni di dendritiche mieloidi e plasmacitoidi, che rappresentano le principali cellule esponenti i TLR9. Questa osservazione potrebbe quindi suggerire come l'attivazione del TLR9 possa modulare lo sviluppo del danno renale, attraverso il rilascio locale di citochine con attività pro-fibrotica e pro-infiammatoria.

In conclusione, il lavoro di Pawar aggiunge un importante tassello alla comprensione dei meccanismi di insorgenza e riattivazione della NL, soprattutto in seguito ad infezioni batteriche o virali, e suggerisce nuovi target per il trattamento di questa grave malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Anders HJ, Banas B, Schlondorff D. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 854-67.
2. Pawar RD, Patole PS, Ellwart A, et al. Ligands to nucleic acid-specific toll-like receptors and the onset of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3365-73.

IL TEST DI EQUILIBRAZIONE PERITONEALE È CLINICAMENTE UTILE?



Dr. Vincenzo La Milia

Nefrologia e Dialisi
Ospedale "A. Manzoni"
23900 Lecco
✉ e-mail: v.lamilia@ospedale.lecco.it

Il test di equilibratura peritoneale (PET), messo a punto da Twardowski (1), permette lo studio delle caratteristiche di trasporto per i piccoli soluti da parte della membrana peritoneale nei pazienti in dialisi peritoneale (DP). Il test originale, effettuato con soluzione di glucosio al 2.27%, della durata di 4 ore, grazie al calcolo del D/P (rapporto dialisato/plasma) della creatinina (D/P_{Creat}) e del D/D_0 (rapporto delle concentrazioni alla fine e all'inizio del test) del glucosio, ha permesso la classificazione dei pazienti in varie categorie di trasportatori: alti (H), medio-alti (H-A), medio-bassi (L-A) e bassi (L) trasportatori.

Grazie alla sua semplicità è stato effettuato in modo estensivo, ed è stato utilizzato, inizialmente, per monitorare le variazioni delle caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale (2) e, successivamente, come indice predittivo di mortalità; infatti, contrariamente alle aspettative, i pazienti alti trasportatori, in numerosissimi studi (3-4), hanno evidenziato una maggiore mortalità e fallimento della metodica rispetto alle altre categorie di trasporto, nonostante la loro elevata capacità depurativa. Tuttavia il PET non viene effettuato routinariamente in tutti i Centri perché presuppone un certo impegno temporale da parte del personale sanitario e, come tutti i test, ha un costo economico. Inoltre non sempre i suoi risultati vengono utilizzati per modificare la terapia dei pazienti in DP.

Una recente metanalisi (5) ha analizzato gli studi esistenti sulla relazione fra classe di trasporto peritoneale (valutata con il D/P_{Creat}) e mortalità dei pazienti in DP; tale studio ha inoltre valutato anche la relazione fra tipo di trasportatore e fallimento della metodica dialitica stessa.

L'analisi di 19 studi osservazionali ha mostrato un incremento di rischio relativo di mortalità (RR) di 1.15 per ogni incremento di 0.1 del D/P_{Creat} ($p < 0.001$). In pratica si ha un aumento di RR del 21.9%, del 45.7% e del 77.3% rispettivamente nei pazienti classificati come L-A, H-A e H se paragonati ai pazienti L. La metanalisi dimostra anche che l'incremento di D/P_{Creat} si associa con il fallimento della metodica dialitica peritoneale, anche se in questo caso non si raggiunge la significatività statistica. È probabile che l'aumentata mortalità sia legata alla maggiore ritenzione idro-salina nei pazienti alti trasportatori a causa del rapido dissipamento del gradiente osmotico con conseguente perdita della capacità di ultrafiltrazione (UF) da parte della membrana peritoneale. Infine la metanalisi dimostra che l'aumento della permeabilità peritoneale (D/P_{Creat}) è un indice predittivo di mortalità nei pazienti in DP manuale (CAPD) ma non nei pazienti in DP automatizzata (APD). Questo dato è molto interessante e potrebbe essere la conferma che la maggiore mortalità dei pazienti in DP con elevata permeabilità della membrana peritoneale sia attribuibile al rapido assorbimento dell'agente osmoticamente attivo (glucosio) con rapido dissipamento del gradiente osmotico, maggiore ritenzione idro-salina e maggiori danni cardiovascolari. Infatti, l'APD, grazie all'utilizzo di soste peritoneali più brevi, limita l'aumentato riassorbimento di glucosio e le sue possibili deleterie conseguenze. La metanalisi dimostra quindi che la prognosi nettamente peggiore dei pazienti con elevata permeabilità della membrana peritoneale ai piccoli soluti può essere migliorata sostituendo la CAPD con la dialisi automatizzata. In ultima analisi i pazienti con caratteristiche di trasporto peritoneale elevato dovrebbero essere trattati con l'APD e non con la CAPD.

Naturalmente gli studi presi in considerazione sono di tipo osservazionale ed è necessario attendere i risultati di studi prospettici randomizzati per potere trarre delle conclusioni definitive. Tuttavia tali studi hanno il merito di individuare i quesiti che gli studi controllati dovranno dirimere e di fornire delle indicazioni utili per la gestione clinica dei pazienti in DP.

In conclusione è utile classificare i pazienti nelle varie categorie di trasporto peritoneale ed è necessario effettuare il PET in tutti i pazienti in DP.

BIBLIOGRAFIA

1. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 1987; 7: 138-48.
2. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 2004; 66: 2437-45.
3. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1988; 9: 1285-92.
4. Rumpfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis populations. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 271-8.
5. Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, et al. Meta-Analysis: Peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2591-8.