

Alte concentrazioni di IL-6 nel liquido di dialisi peritoneale in un paziente affetto da peritonite

Giulia Canu¹, Gaetano Alfano², Simonetta Tagliavini¹, Tommaso Trenti¹, Manuela Varani¹

¹Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL-AOU Modena

²Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOU, Modena

Questo lavoro è stato in parte presentato al 53° Congresso SIBioC - 11-13 Ottobre 2021, Virtual Edition, nella sessione Casi Clinici

ABSTRACT

High levels of IL-6 on peritoneal dialysate in a patient with peritonitis.

Icodextrin has been associated with sterile peritonitis in patients on peritoneal dialysis. This peritonitis causes a cloudy effluent and mild abdominal discomfort, both resolved after the discontinuation of icodextrin. We report here a case of icodextrin-associated peritonitis coupled with high level of interleukin-6 (IL-6) on peritoneal dialysate. After the rechallenge with icodextrin, the Interleukin -6 (IL-6) increase was 9.8 fold higher, while the increase of the leucocyte count was only 4.3 fold higher compared to baseline. The icodextrin discontinuation induced a decrease of IL-6 and leucocyte count to baseline values while the peritoneal dialysate became clear. In conclusion, IL-6 could be considered a sensitive biomarker for the diagnosis of icodextrin-associated peritonitis.

Parole chiave: peritonite, interleuchina-6, dialisi peritoneale

CASO CLINICO

Il paziente è un maschio di 76 anni che sviluppa una peritonite dopo pochi giorni dall'inizio della dialisi peritoneale ambulatoriale continua (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) con l'uso di icodestrina, un agente osmotico colloidale che in soluzione acquosa ha la funzione di rimuovere le scorie dal sangue. In anamnesi vengono riportate cardiomiopatia ipertensiva, diabete mellito di tipo II e insufficienza renale secondaria alla nefropatia ipertensiva. Il protocollo di dialisi peritoneale (DP) è basato su tre scambi durante le ore diurne (con destrosio 2,5%) e uno notturno (con icodestrina).

L'icodestrina è associata a rari casi di peritonite sterile in pazienti sottoposti a DP: le manifestazioni cliniche sono rappresentate da un dializzato torbido con incremento del numero dei leucociti e dolore addominale di grado moderato (1). Le ipotesi relative all'eziologia di questo tipo di peritonite includono l'irritazione della membrana peritoneale dovuta alla presenza di sostanze contaminanti (2) o all'ipersensibilità all'icodestrina (3,4). La diagnosi è fondamentale per evitare l'infiammazione della membrana peritoneale e soprattutto la prescrizione

non necessaria di antibiotici. Alcuni autori (5) riportano che i pazienti con peritonite associata a icodestrina vengono sottoposti ad emodialisi per impossibilità di garantire un'adeguata filtrazione.

Nella Figura 1 sono illustrati i due episodi di peritonite dall'inizio della CAPD.

Durante il primo episodio, il dializzato peritoneale si presenta torbido in assenza di dolore addominale e si osserva un incremento della conta leucocitaria sul liquido peritoneale con un picco di 1 200 leucociti/ μ L (granulociti neutrofili 65,2%; linfociti 1,9%; granulociti eosinofili 0%) (Figura 1). La coltura del dializzato peritoneale, la proteina C reattiva (PCR), la procalcitonina (PCT) sieriche risultano negative nei 2 giorni successivi e la conta leucocitaria nel sangue periferico risulta normale (6590 cell/ μ L; i.r. 4,5-10). Il rapido incremento dei leucociti nel liquido peritoneale induce ad iniziare una terapia antibiotica con cefazolina e ceftazidima, con interruzione del trattamento dialitico con icodestrina nel sospetto di una peritonite associata al tipo di dialisi. Nei giorni successivi, la conta dei leucociti decresce progressivamente e il liquido peritoneale ritorna limpido.

Corrispondenza a: Giulia Canu, Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL-AOU Modena Ospedale di Baggiovara, Via Giardini 1355 - 41126 - Modena (Italy), E-mail: g.canu@ausl.mo.it

Ricevuto: 24.03.2022

Revisionato: 5.04.2022

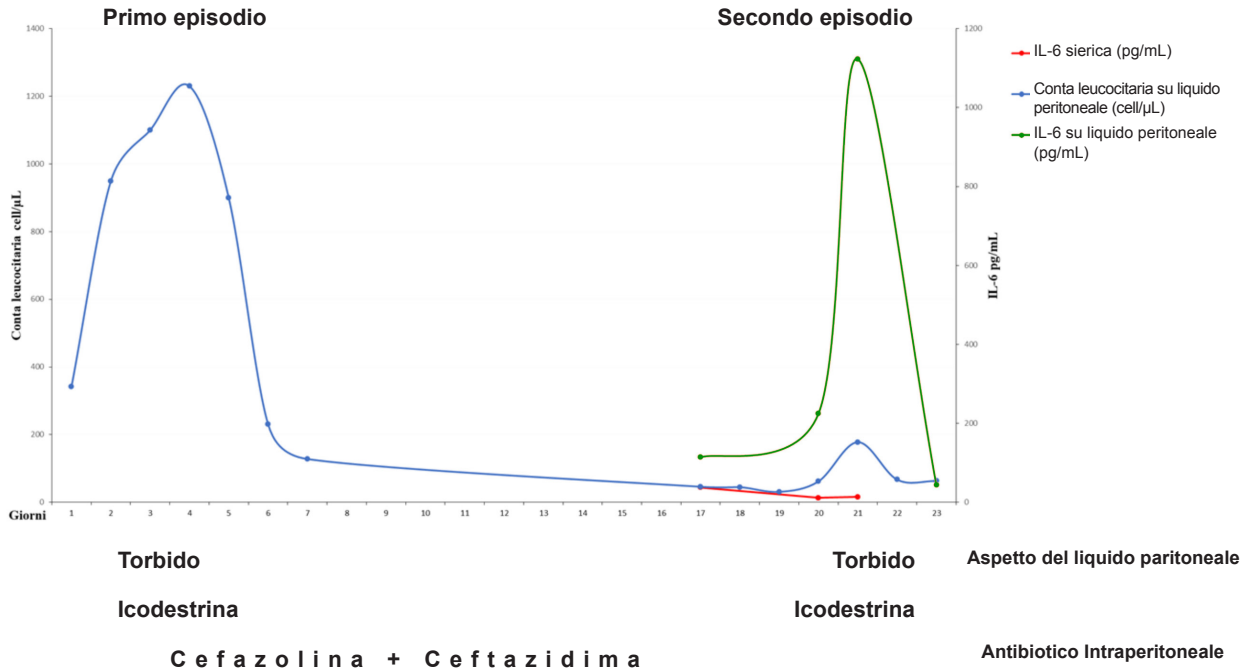
Accettato: 04.05.2022

Publicato on-line: 20.05.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.034

Figura 1

Biomarcatori sierici e intraperitoneali nei due episodi di peritonite associata a icodestrina.



Dopo circa 2 settimane viene ripresa la DP con icodestrina e considerata la possibilità di un nuovo episodio di peritonite associata a icodestrina, vengono monitorati sia la conta leucocitaria che la determinazione di interleukina 6 (IL-6) nel liquido da dialisi peritoneale. La misura della IL-6 viene eseguita con il kit Access IL-6 Assay su analizzatore DXI 800 (Beckman Coulter, Pasadena, California) per la determinazione quantitativa nel siero o nel plasma. Il test è un saggio immunoenzimatico di tipo sandwich in chemiluminescenza. Dopo 48 h dall'inizio del trattamento con icodestrina, il liquido peritoneale ridiventa torbido con un lieve incremento del numero dei leucociti (178 cellule/μL con l'11% di granulociti neutrofili). Anche i livelli di IL-6 aumentano rapidamente nel dializzato peritoneale rispetto al valore basale (1124 *versus* 114 pg/mL) (Figura 1). La coltura del dializzato, la PCR e la PCT sieriche risultano negative e la conta leucocitaria nel sangue periferico risulta normale (7 300 cellule/μL).

Dopo due giorni dalla sospensione dell'icodestrina, la conta dei leucociti nel liquido diminuisce (63 cellule/μL) e la concentrazione di IL-6 ritorna ai valori basali mentre la concentrazione sierica non aveva subito variazioni rispetto al valore iniziale (15,7 *versus* 12 pg/mL). Il liquido peritoneale ridiventa limpido.

DISCUSSIONE

L'IL-6 è una citochina pro-infiammatoria secreta da linfociti, fibroblasti e macrofagi coinvolti nella differenziazione delle cellule B e nella stimolazione della

sintesi delle proteine di fase acuta (6). Questa citochina è prodotta da una vasta gamma di cellule intraperitoneali dopo esposizione a *noxae* patogeni locali. Nell'ambito della DP, IL-6 è un marcatore precoce e predittivo di peritonite nonché un mediatore coinvolto nei cambi di composizione del soluto peritoneale (7-9). Infatti, le modifiche della concentrazione di IL-6 sono fortemente associate con le alterazioni nella velocità di trasporto dei soluti peritoneali (Peritoneal Solute Transport Rate, PSTR). I risultati ottenuti nel paziente forniscono supporto all'ipotesi che l'infiammazione giochi un ruolo centrale nello sviluppo di un'alta PSTR. È descritto infatti che elevati livelli di IL-6 intraperitoneale sono associati a permeabilità intraperitoneale verso i soluti di grandi dimensioni (9).

La misura della IL-6 intraperitoneale non è eseguita di routine nella pratica clinica e la valutazione dell'infiammazione locale si basa sulla sola conta leucocitaria sul liquido peritoneale. Un incentivo a questa determinazione potrebbe derivare dalla recente disponibilità commerciale di un kit che associa la misura di IL-6 a quella di un metalloproteinasi-8 (MMP-8) per la diagnosi precoce di infiammazione in pazienti sottoposti a DP.

Nel caso presentato, la misura in laboratorio della IL-6 eseguita nel dializzato prima e durante il trattamento con icodestrina mediante un metodo automatizzato, ha consentito di evidenziare un rapido incremento dei suoi livelli raggiungendo il picco di 1123 pg/mL dopo 72 h dall'inizio della DP. L'ampiezza dell'incremento di IL-6 è

risultata maggiore rispetto all'incremento del numero di leucociti che raggiungono il picco di 178 cellule/ μ L (9,8 *versus* 4,3 volte) per diminuire ai livelli basali con la sospensione del trattamento.

Poichè non è semplice comprendere l'eziologia del dializzato torbido, questo caso clinico supporta l'utilità della misura della IL-6 intraperitoneale come biomarcatore sensibile e precoce dei processi infiammatori come la peritonite associata a icodestrina. È ragionevole ipotizzare che la misura della IL-6 possa essere usata quando le manifestazioni cliniche associate a dializzato torbido mancano di caratteristiche distintive. In particolare, la valutazione dei livelli di IL-6 può permettere la differenziazione, in presenza di dializzato torbido, tra condizioni addominali non-infiammatorie (come l'uso di farmaci, malignità, fibrosi retroperitoneale e patologie linfatiche congenite) da una condizione intra-addominale generata da una risposta infiammatoria.

La misura della IL-6 può quindi essere usata insieme alla conta leucocitaria peritoneale come precoce e sensibile marcatore di infiammazione locale e, insieme ad altri marcatori di infiammazione, può essere usata per differenziare una peritonite non infiammatoria.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Gokal R. Icodextrin-Associated Sterile Peritonitis. *Perit Dial Int* 2002;22:445-8.
2. Martis L, Patel M, Giertych J, et al. Aseptic peritonitis due to peptidoglycan contamination of pharmacopoeia standard dialysis solution. *Lancet Lond Engl* 2005;365:588-94.
3. Boer WH, Vos PF, Fieren MWJA. Culture-Negative Peritonitis Associated with the use of Icodextrin-Containing Dialysate in Twelve Patients Treated with Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2003;23:33-8.
4. Lam-Po-Tang MK, Bending MR, Kwan JT. Icodextrin hypersensitivity in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 1997;17:82-4.
5. Basile C, De Padova F, Montanaro A, et al. The impact of relapsing sterile icodextrin-associated peritonitis on peritoneal dialysis outcome. *J Nephrol* 2003;16:384-6.
6. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2 Suppl:S1-S5.
7. Yang X, Tong Y, Yan H, et al. High intraperitoneal Interleukin-6 levels predict peritonitis in peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Am J Nephrol* 2018;47:317-24.
8. Zemel D, Betjes MG, Dinkla C, et al. Analysis of inflammatory mediators and peritoneal permeability to macromolecules shortly before the onset of overt peritonitis in patients treated with CAPD. *Perit Dial Int* 1995;15:134-41.
9. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, et al. Systemic and intraperitoneal Interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:53-63.