

## Diagnosi, monitoraggio e prevenzione delle patologie renali

Michele Mussap<sup>1</sup>, Davide Giavarina<sup>2</sup>, Maria Stella Graziani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medicina di Laboratorio, Unità di laboratorio molecolare, Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Università di Cagliari

<sup>2</sup>Laboratorio Analisi, AULSS n. 8 Berica, Vicenza

<sup>3</sup>Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona, Verona

Le patologie renali interessano un numero sempre più grande di persone in tutto il mondo; complessivamente, circa 850 milioni di persone, pari a circa un individuo ogni nove, sono affette da malattia renale cronica (CKD, Chronic Kidney Disease), danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury) e malattia renale terminale (ESKD, End Stage Kidney Disease) o in terapia sostitutiva (emodialisi, dialisi peritoneale o trapianto d'organo) (1). La prevalenza delle malattie renali è approssimativamente il doppio della malattia diabetica e circa 20 volte quella dell'infezione da HIV. Dal 2005 al 2015, il tasso di mortalità della malattia renale è aumentato del 32% (2). In Italia, la prevalenza della sola malattia renale cronica è circa il 7,5% della popolazione maschile e il 6,5% di quella femminile in un intervallo di età compreso tra i 35 e i 79 anni (3). Questi dati sono destinati ad aumentare drammaticamente nei prossimi 20 anni: secondo una recente previsione a medio termine, la malattia renale cronica è destinata a diventare la quinta causa di morte in tutto il mondo entro il 2040 sia per l'aumentare delle condizioni socio-economiche svantaggiate in molte popolazioni, che per il progressivo aumento di patologie come la malattia diabetica e l'ipertensione arteriosa (4). La storia naturale della malattia è un declino progressivo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), considerata universalmente come l'indice più comune di funzionalità renale.

Di grande rilevanza poi è il danno renale acuto: sebbene siano presenti ampie variazioni tra le varie aree geografiche, i dati di prevalenza nelle terapie intensive si aggirano intorno al 19-25% in Europa, Nord-America, Cina, Russia, Africa centrale e Australia e intorno al 31% in Sud-America e Sud-Est Asiatico (5). Il danno renale acuto interessa circa il 10-15% dei pazienti ospedalizzati (e circa il 50% dei pazienti delle unità di terapia intensiva) con un tasso elevato di mortalità (6).

La diagnosi precoce è strategica sia nella malattia acuta che in quella cronica. Nel primo caso consente un intervento terapeutico tempestivo evitando danni acuti all'organo e complicanze emodinamiche che spesso richiedono terapie intensive e possono residuare in danni permanenti a lungo termine. Nel caso della malattia cronica, la diagnosi precoce consente di rallentare l'evoluzione della malattia e delle sue complicanze, soprattutto quelle cardiovascolari, evitando o ritardando quanto più possibile l'uremia e la necessità di terapie sostitutive (7).

Poiché il danno renale è clinicamente silente nelle fasi precoci, il Laboratorio Clinico assume un ruolo fondamentale, fornendo elementi indispensabili nei diversi scenari clinici, che vanno dallo screening alla diagnosi, alla prognosi, al monitoraggio della terapia.

Esistono poi altri aspetti delle malattie renali nelle quali il laboratorio riveste un ruolo chiave; tra queste possiamo ricordare, il rene policistico, il mieloma, le neoplasie renali.

Biochimica Clinica ha pertanto deciso di dedicare un numero monografico alle malattie renali, mettendo a disposizione dei suoi lettori una serie di contributi aggiornati su questo argomento.

Il volume si apre con una serie di rassegne (8-12) preparate da rinomati ricercatori italiani che coprono rilevanti aspetti di queste patologie, fornendo ai lettori un panorama ampio e aggiornato sul versante sia clinico che laboratoristico.

La rassegna di Samoni et al. (8) è un contributo della Scuola di Claudio Ronco (Vicenza) e collaboratori che descrive in modo chiaro ed esaustivo il ruolo dei biomarcatori nella diagnosi e nella classificazione del danno renale acuto (AKI). Il lavoro presenta una istruttiva sintesi della evoluzione dei criteri per la diagnosi e la stadiazione di AKI nonché una dettagliata descrizione dei diversi biomarcatori oggi disponibili elencando le loro caratteristiche e il rispettivo ruolo nella pratica clinica fornendo in questo modo al lettore una panoramica sull'argomento utile ad orientarsi in un campo in rapida evoluzione.

---

Corrispondenza a: Maria Stella Graziani, Sezione di Biochimica Clinica, Università di Verona, Verona, E-mail [maria.stella@graziani.eu](mailto:maria.stella@graziani.eu)

Ricevuto: 23.07.2021

Accettato: 26.07.2021

Publicato on-line: 03.08.2021

DOI: 10.19186/BC\_2021.060

La seconda rassegna di La Civita et al. (9) descrive il ruolo della biopsia liquida e dei biomarcatori in questo modo misurabili (DNA, acidi nucleici circolanti, cellule neoplastiche e immunitarie) nella gestione dei pazienti con carcinoma a cellule renali (specialmente nella variante a cellule chiare). Il trattamento di questa neoplasia altamente aggressiva può giovare della biopsia liquida per l'identificazione sia del farmaco più adatto sia per il monitoraggio della risposta alla terapia. La biopsia liquida si conferma come un mezzo a più basso costo e a minor rischio per il paziente rispetto alla biopsia tessutale anche per la gestione di questa neoplasia

È noto da tempo come il rene sia un organo bersaglio per la deposizione dei depositi di amiloide. La rassegna di Basset et al. (10) illustra chiaramente l'importanza del ruolo del laboratorio nei diversi scenari clinici nelle amiloidosi renali. Nella diagnosi, l'elettroforesi delle proteine sieriche e urinarie, l'immunofissazione e la misura delle catene leggere libere sono necessarie per la identificazione della proteina monoclonale; nella valutazione del rischio renale, la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) e la proteinuria; nel monitoraggio della efficacia della terapia, di nuovo la misura delle catene leggere libere, e della proteinuria e la eGFR. Senza la disponibilità di questi esami di laboratorio, la gestione di questi pazienti sarebbe estremamente difficile.

Il rene policistico è il tema della rassegna di Caprara et al. (11). Gli Autori esaminano la letteratura disponibile illustrando la complessità genetica e i recenti approfondimenti sulla correlazione genotipo-fenotipo di questa malattia. La disponibilità di queste nuove informazioni richiederà un approccio multidisciplinare che coinvolga biologi molecolari, genetisti e nefrologi, nell'ottica della applicazione sul campo della medicina di precisione.

L'ultima rassegna inclusa nel volume tratta il tema del possibile danno renale nella malattia diabetica. Ceccarelli Ceccarelli et al., nel loro interessante contributo (12), puntualizzano la differenza tra la nefropatia causata dal diabete (nefropatia diabetica) e il coinvolgimento renale nel diabete non causato direttamente dalla malattia diabetica (malattia renale non-diabetica). In entrambi i casi, il ruolo del laboratorio è fondamentale; i biomarcatori renali (albuminuria e GFR) e quelli relativi al controllo glicemico (emoglobina e albumina gliccate) restano fondamentali per la diagnosi e il monitoraggio. La rassegna poi prende in esame il potenziale utilizzo di nuovi biomarcatori elencandone le caratteristiche.

Nel complesso, queste rassegne coprono una varietà ampia di malattie renali e costituiscono una fonte rilevante di informazioni aggiornate per i lettori che volessero approfondire alcune tematiche specifiche.

La sezione contributi originali contiene tre articoli. La traduzione italiana, a cura di Anna Carobene, del lavoro di Jonker et al. (13) a nome del Gruppo di Studio di EFLM, riporta dati aggiornati e affidabili di variabilità biologica di molti analiti utilizzati nelle malattie renali. Questi dati costituiscono uno strumento utile per l'utilizzo ottimale di questi parametri sia relativamente alla definizione delle loro caratteristiche analitiche che relativamente alla interpretazione dei risultati. Schirinzi et al. (14) riportano una esperienza nell'utilizzo dell'Human Epididymis Protein 4 nei pazienti con nefropatia ad IgA; la relazione positiva tra la concentrazione del biomarcatore con il grado di fibrosi interstiziale suggerisce un potenziale ruolo del parametro in questa specifica nefropatia. Chiude la sezione l'articolo di Secchiero et al. (15) del Centro di Ricerca Biomedica per la Qualità in Medicina di Laboratorio di Padova che riportando i dati degli esercizi di VEQ degli ultimi anni, indica come nonostante si siano osservati indubbi miglioramenti, importanti sforzi siano da adottare per allineare le caratteristiche analitiche (e di referenziazione) di questi parametri alle raccomandazioni internazionali. La considerazione finale da tenere sempre presente è che la partecipazione ai programmi di VEQ è lo strumento da adottare per la necessaria armonizzazione della determinazione di questi (e di altri) analiti.

Abbiamo poi una interessante Opinione di Gambaro G. sull'utilizzo clinico della valutazione della filtrazione glomerulare (16). L'Autore esamina l'uso in clinica delle stime della GFR ottenute con le diverse formule disponibili, tenendo conto delle limitazioni in specifiche condizioni (diverse etnie, diversi pazienti, diverse età e sesso) nonché delle note problematiche derivate dall'uso della misura della creatinina plasmatica come indice di GFR. Come considerazione finale, l'Autore annota che in certe specifiche situazioni (ad esempio per il dosaggio dei farmaci a stretto margine terapeutico) sia consigliabile la misura della GFR anziché la sua stima. I laboratori clinici dovrebbero essere in grado di fornire questa misura. Sebbene possa sembrare eccessiva la ricerca di nuove equazioni per la stima della filtrazione glomerulare, occorre considerare che lo sforzo dei ricercatori, dei laboratoristi e dei clinici è volto a migliorare l'accuratezza di questa stima, armonizzando una serie di variabili che influiscono sul risultato finale, come la creatinina, per la quale esistono metodi enzimatici riferibili, etnia, età, genere, parametri antropometrici.

Seguono poi tre Lettere all'Editore contenenti spunti di riflessione su tre importanti tematiche. La Lettera di Natali et al. esamina la presenza di danno renale acuto nei pazienti COVID (17), evento non infrequente nei pazienti con malattia grave. La semplice misura della proteinuria può costituire un indicatore prognostico importante per la corretta gestione dell'instaurarsi di un danno renale. La Lettera di Giavarina et al. riporta sulla recente disponibilità di una nuova formula (EKFC) per la eGFR (18). Pur essendo necessari ulteriori approfondimenti e necessarie cautele, l'adozione della nuova formula potrebbe comportare miglioramenti nella esattezza della stima della GFR.

La terza lettera, di Carobene et al. riflette sull'utilità dell'uso della differenza critica per ottenere una corretta interpretazione dei valori della creatinina plasmatica (19). Per gli analiti con una marcata individualità (come la creatinina), l'uso della differenza critica costituisce un supporto di estremo valore per l'interpretazione di valori successivi di uno stesso paziente anche quando questi si collocano all'interno dell'intervallo di riferimento.

Ne deriva che ogni laboratorio dovrebbe introdurre nella refertazione della creatinina la differenza critica.

Chiude il fascicolo un Caso Clinico a cura di Aterini et al. che riporta un interessante (e complicato) caso di iperparatiroidismo secondario in un paziente dializzato (20) e illustra il ruolo del laboratorio nella misura dell'ormone paratiroideo nel conseguente trattamento.

Siamo fiduciosi che la lettura di questo numero monografico possa essere di interesse per i lettori di *Biochimica Clinica*. Ci auguriamo che la rilevanza dei contributi della monografia e la diversa tipologia degli argomenti trattati possa essere di aiuto da un lato alla comprensione dei meccanismi delle diverse malattie che coinvolgono questo organo e dall'altro a migliorare gli aspetti di laboratorio connessi.

Come i nostri lettori avranno modo di apprezzare, questo volume monografico ha visto la partecipazione di Clinici di riferimento di rilevanza nazionale. Il coinvolgimento dei Clinici dovrebbe essere di stimolo per approfondire una collaborazione assolutamente necessaria (non solo in questo specifico campo) e ampliare la platea per dare spazio a lavori a più voci sui temi sempre più attuali della diagnostica integrata; siamo pertanto orgogliosi di aver intrapreso questa strada, per un migliore servizio al paziente.

Con questi auspici, auguriamo a tutti buona lettura.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019;96:1048-50.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459-544.
3. Marino C, Ferraro PM, Bargagli M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Lazio region, Italy: a classification algorithm based on health information systems. *BMC Nephrol* 2020;21-3.
4. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392(10159):2052-90.
5. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:607-25.
6. Santos RPD, Carvalho ARS, Peres LAB, et al. An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019;65:1094-101.
7. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99:34-47.
8. Samoni S, De Rosa S, Ronco C. I biomarcatori di danno renale acuto. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S8-S17.
9. La Civita E, Liotti A, Cennamo M, et al. Current trends and future directions of liquid biopsy in renal cell carcinoma. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S18-S24.
10. Basset M, Nuvolone M, Palladini G. Amiloidosi renali. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S25-S36.
11. Caprara C, Corradi V, Curioni A, et al. Rene policistico: dall'ereditarietà complessa alla terapia. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S37-S47.
12. Ceccarelli Ceccarelli D, Paleari R, Tarenzi R, et al. Malattia renale nel diabete: oltre la nefropatia diabetica. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S48-S59.
13. Jonker N, Aslan B, Boned B, et al. Critical appraisal and meta-analysis of biological variation estimates for kidney related analytes. Traduzione italiana a cura di Carobne A. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S60-S70.
14. Schirinzi A, Fontò G, Pesce F, et al. Potenziale ruolo dell'Human Epididymis Protein 4 come biomarcatore nella nefropatia mesangiale a depositi di IgA. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S71-S75.
15. Secchiero S, Sciacovelli L, Plebani M. Stato dell'arte dei biomarcatori di malattia renale osservato mediante i Programmi di VEQ del Centro di Ricerca Biomedica. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S76-S89.
16. Gambaro G. Valutazione della filtrazione glomerulare: riflessione sull'impiego clinico. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S90-S96.
17. Natali P, Trenti T. Proteinuria nel COVID-19: l'importanza di un esame consolidato in una patologia complessa. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S97-S99.
18. Giavarina D, Husain-Syed F, Ronco C. Una nuova equazione dell'European Kidney Function Consortium per la stima della filtrazione glomerulare: implicazioni cliniche delle scelte del laboratorio. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S100-S103.
19. Carobene A, Vidali M. Utilizzo della differenza critica per una corretta interpretazione dei valori di creatinina sierica. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S104-S106.
20. Aterini S, Calderini F, Marco Gallo M, et al. Remissione di iperparatiroidismo secondario dopo nefrectomia in un paziente emodializzato: ruolo di Etelcalcetide. *Biochim Clin* 2021;45 Suppl 1:S107-S110.