

RASSEGNA DELLA LETTERATURA RECENTE

a cura di S. Brardi

I positivi risultati dell'impiego di micofenolato mofetile in alcune malattie glomerulari

W.A. Briggs, M. J. Choi, P. J. Scheel

American Journal of Kidney Diseases, Vol 31, n° 2 (February), 1998: pp 213-7

Nel tentativo di superare i problemi di scarsa tollerabilità e riacutizzazione della patologia glomerulare, riscontrabili in alcuni dei pazienti sottoposti alla tradizionale terapia immunosoppressiva delle malattie glomerulari a base di corticosteroidi e ciclosporina A, gli Autori hanno sperimentato l'impiego, in casi selezionati, di un nuovo farmaco immunosoppressore, il micofenolato mofetile, fino adesso utilizzato con successo nella prevenzione del rigetto di trapianto renale. Essi infatti hanno sottoposto otto pazienti, tre affetti da glomerulonefrite membranosa, due da malattia glomerulare a lesioni minime, uno da glomerulosclerosi focale e segmentaria e due da nefrite lupica, tutti con fenomeni di resistenza o ricaduta al trattamento con soli corticosteroidi e o ciclosporina A, ad un trattamento con dosi di micofenolato mofetile, comprese tra gli 0,75 ed 1 gr due volte al dì, somministrate sia in monoterapia che in associazione a piccole dosi di corticosteroidi.

Il risultato è stato quello di una sostanziale riduzione della proteinuria e della creatinemia ed è stato mantenuto nonostante la successiva sospensione dei corticosteroidi in tutti i pazienti fatta eccezione per quelli affetti da lupus nefrite, in particolare poi l'effetto del micofenolato mofetile in termini di riduzione della proteinuria è stato pari o migliore a quello ottenuto con l'impiego della ciclosporina A.

L'impiego del micofenolato mofetile è stato poi accompagnato soltanto da modesti effetti collaterali quali una blanda epigastralgia e l'emissione di feci liquide che si sono verificate in pochi pazienti e che peraltro si sono risolte spontaneamente o con una temporanea riduzione del dosaggio, non ci sono state inoltre alterazioni dell'ematocrito né della conta leucocitaria, né dei granulociti, né delle piastrine come non si sono verificati movimenti degli enzimi epatici. Il micofenolato mofetile, farmaco citostatico che im-

pedisce la sintesi *de novo* delle purine attraverso la sua attività inibitoria della inosina monofosfato deidrogenasi, motivo per cui inibisce preferenzialmente la proliferazione dei linfociti ed interferisce sul legame dei linfociti attivati alle cellule endoteliali, potrebbe quindi esser impiegato nel trattamento di pazienti selezionati che rispondano scarsamente, non tollerino o presentino recidive con la tradizionale terapia immunosoppressiva basata su corticosteroidi e ciclosporina A.

Il meccanismo con il quale la restrizione di potassio influisce sulla pressione sanguigna e sulla ritenzione renale di sodio

I.W. Gallen, R. M. Rosa, D. Y. Esparaz et al.

American Journal of Kidney Diseases, Vol 31, n° 1 (January), 1998: pp 19-27

In questo studio gli Autori hanno inteso esaminare il meccanismo mediante il quale la restrizione di potassio stimola la conservazione del sodio ed il modo in cui le differenze razziali influiscono su questa risposta. Essi hanno quindi reclutato 21 soggetti sani uomini e donne, sia neri che bianchi e li hanno sottoposti ad una dieta isocalorica a ridotto contenuto di potassio (20 mmol/die) contenente 18 mmol/die di sodio somministrandogli, in due distinti periodi di nove giorni l'uno, alternativamente un supplemento di potassio (80 mmol/die) o placebo. Otto di questi soggetti inoltre, dopo tre giorni di dieta, hanno assunto un carico d'acqua allo scopo di determinare la clearance dell'acqua libera prima e durante la fase di riduzione dell'introito di potassio.

Durante la restrizione potassica la pressione media arteriosa giornaliera è risultata più alta, l'escrezione cumulativa di sodio più bassa ed il peso maggiore, mentre i neri, in particolare, non hanno fatto riscontrare un incremento maggiore della pressione arteriosa sebbene abbiano escreto complessivamente meno sodio e, durante il periodo di supplementazione, meno potassio.

Dopo il carico d'acqua durante la restrizione del potassio la osmolalità urinaria minima è risultata più

bassa e la clearance dell'acqua libera maggiore. Il risultato è stato quindi che la restrizione di potassio, in soggetti sani normotesi, ha prodotto un incremento della pressione arteriosa e del peso per mezzo dell'aumento della restrizione di sodio e cloruro da parte del rene, la restrizione di potassio è stata anche accompagnata da un incremento della clearance dell'acqua libera e da un aumento della capacità di diluizione in contemporanea con l'aumento dell'attività del cotrasportatore di sodio potassio e cloruro nel tratto spesso dell'ansa ascendente di Henle.

Tuttavia mentre la restrizione dell'introito alimentare di potassio incrementa, come visto, la ritenzione di sodio e cloruro, la somministrazione di potassio promuove sia la diuresi che la natriuresi, per cui l'introito di potassio appare inversamente correlato alla pressione arteriosa anche se meno nei neri che nei bianchi.

Il dipiridamolo inibisce la proliferazione di cellule mesangiali umane

G.S. Hillis, L.A. Duthie, A. M. MacLeod
Nephron 1998,78: 172-8

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti dell'antiaggregante piastrinico dipiridamolo quale antiproliferativo sulla crescita *in vitro* di cellule mesangiali umane nonché sulla capacità di queste ultime di produrre il componente proteico della matrice extracellulare, la fibronectina.

A questo scopo è stata studiata la proliferazione di cellule mesangiali umane, sia spontanea che dopo stimolazione con il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), in assenza ed in presenza di dipiridamolo a dosaggi diversi, mediante la valutazione della incorporazione di timidina marcata con trizio e la conta ottica del numero di cellule, effettuata tramite lettura spettrofotometrica delle piastre dopo aggiunta di appropriati reagenti.

La sintesi di fibronectina è stata studiata invece, sia in cellule stimulate dalla somministrazione del fattore di crescita trasformante β_1 che in cellule non stimulate, mediante metodica ELISA. Il risultato è stato che il dipiridamolo, a concentrazioni compatibili con i livelli sierici riscontrabili nei soggetti che assumono i consueti dosaggi standard, inibisce significativamente la crescita delle cellule mesangiali umane *in vitro*, comportandosi quindi in modo dose dipendente, ed inoltre abolisce l'effetto mitogeno del fattore di crescita di derivazione piastrinica.

Il dipiridamolo peraltro non ha mostrato alcun effetto

significativo sulla sintesi di fibronectina da parte delle cellule, sia che questa avvenisse in modo spontaneo che con la stimolazione da parte del fattore di crescita trasformante β_1 . Il dipiridamolo infine non ha fatto registrare alcuna citotossicità.

Poiché molte malattie glomerulari sono caratterizzate da una proliferazione mesangiale e da un accumulo di matrice extracellulare (almeno parzialmente per lo stimolo prodotto dal fattore di crescita di derivazione piastrinica e dal fattore di crescita trasformante β_1) che conducono progressivamente alla glomerulosclerosi, questi dati sembrano quindi suggerire la possibilità di utilizzare il dipiridamolo nelle glomerulonefriti proliferative e probabilmente in altre malattie caratterizzate da proliferazione cellulare.

Resta comunque da chiarire il meccanismo attraverso il quale il dipiridamolo esercita questa sua azione anche se, alla luce della sua forte azione antiproliferativa dimostrata su cellule muscolari lisce di coniglio sia *in vitro* che *in vivo*, è probabile che l'azione antitrombotica del farmaco sia di minor importanza rispetto a quella di ridurre il rilascio di mediatori infiammatori, quali il PDGF, da parte delle piastrine.

L'utilizzo di alte dosi intradialitiche di urokinasi per ripristinare la pervietà dei cateteri venosi centrali

Z. J. Twardowski

American Journal of Kidney Diseases, Vol 31, n° 5 (May), 1998: pp 841-7

L'Autore ha messo a confronto vari metodi per risolvere i problemi di scarso flusso riscontrati nel 4% (per un totale di 286 sedute) delle emodialisi, effettuate con l'utilizzo di cateteri venosi centrali, presso il proprio centro.

Ha così sviluppato una nuova metodica basata sull'infusione intradialitica in tre ore di 250.000 UI di urokinasi (in 100 ml di fisiologica), fermo restando il consueto dosaggio eparinico, sulla linea venosa quando è ancora possibile eseguire l'emodialisi oppure consecutivamente prima in uno e poi nell'altro dei due lumi, un'ora e mezza per ciascuno, ogni qual volta veniva riscontrata una riduzione del flusso sanguigno ed anche quando il flusso non c'era più o non era sufficiente per l'esecuzione del trattamento emodialitico.

Con questa metodica, in 162 del totale delle 286 sedute che hanno presentato problemi di scarso flusso, una prima infusione, ha prodotto in 132 casi una piena ripresa del flusso sanguigno, in 21 casi un migliora-

mento mentre in 9 casi non ha sortito alcun effetto. In altri 59 casi, nei quali il flusso non poteva esser riportato ai livelli desiderati od il miglioramento risultava soltanto temporaneo, l'infusione intradialitica ad alto dosaggio è stata ripetuta una seconda volta con il ripristino del flusso in 50 sedute, un suo miglioramento in 6 ed una sua invarianza in 3 casi. Infine una terza infusione intradialitica ad alto dosaggio ha permesso, in 9 dei 10 casi nei quali è stata effettuata, il completo ripristino del flusso. Complessivamente quindi soltanto un catetere non ha risposto ad una terza infusione ad alto dosaggio. Per converso con i sistemi tradizionali quali la chiusura del catetere con 5.000-9.000 UI di urokinasi effettuata in 21 casi si è ottenuto un parziale miglioramento soltanto in tre casi, ancora l'infusione intradialitica di 20.000-40.000 UI di urokinasi ha portato ad

un ripristino del flusso solo in 10 dei 25 cateteri nei quali è stata effettuata.

L'infusione intradialitica di urokinasi ad alto dosaggio non ha portato al riscontro di alcuna reazione indesiderata in nessun caso, tuttavia nei pazienti i cui cateteri hanno richiesto ripetute infusioni di urokinasi per il ripristino del flusso, è stata intrapresa una terapia con anticoagulanti orali della classe del warfarin.

Complessivamente quindi i più alti costi dell'alto dosaggio di urokinasi sono risultati controbilanciati dall'alta probabilità di ripristino del flusso rispetto ai più bassi dosaggi tradizionali, senza considerare il vantaggio in termini di costo ed anche di benessere del paziente se l'infusione intradialitica ad alto dosaggio è confrontata con la rimozione e successiva sostituzione del catetere.