

IL PUNTO DI VISTA DI TN&D

a cura di M. Lombardi

A partire dal primo numero del 1997 del Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche abbiamo deciso di introdurre una nuova Rubrica dal titolo "IL PUNTO DI VISTA DI TN&D" che sarà curata dal Dr. Marco Lombardi della U.O. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale SM Annunziata di Firenze.

I brevi articoli che la caratterizzeranno hanno la finalità di occuparsi dei problemi più scottanti che stanno interessando la Sanità nazionale in generale e la Nefrologia in particolare, tentando di evidenziare contraddizioni e proponendo soluzioni aperte alla discussione dei lettori.

L'auspicio è proprio quello di aprire un dibattito tra coloro che giornalmente vivono la difficoltà nel mantenere standard elevati di assistenza sanitaria di tipo specialistico in rapporto alla crisi economica del paese, che operano con normative talora contraddittorie, che affrontano problemi analoghi spesso con soluzioni diverse.

Ci auguriamo che la "provocazione" dell'editoriale susciti commenti da parte dei lettori.

La Redazione

L'eventuale corrispondenza dovrà essere recapitata all'indirizzo della Redazione.

Il surfactante e la dialisi peritoneale

'...La dialisi peritoneale (PD) è imbarazzante nella sua semplicità, ha una notevole efficacia, ed è sorprendentemente accettata dai pazienti... quale altro presidio capace di preservare la vita ci ha dato tanto, così a lungo e con così poco?... (1), è quanto scrive James W. Dobbie, insigne studioso della anatomia e fisiopatologia del peritoneo.

Eppure si ritiene ancora che questa tecnica dialitica che ha dato tante soddisfazioni a malati, medici e infermieri, sia penalizzata da un eccessivo drop-out. Chaimovitz (2) riporta che mediamente il 17% dei pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) è costretto a variare dalla peritoneo alla emodialisi per esaurimento funzionale della membrana peritoneale; Mactier (3) riporta un'incidenza di drop-out del 3% dopo un anno, 10% dopo tre anni, 31% dopo sei; Genestier (4) riferisce che, nella maggior parte delle casistiche pubblicate, la sopravvivenza della tecnica a 5 anni è inferiore al 50%, e Cancarini (5) afferma che gli sforzi di diffondere l'uso della PD sono giustificati solo se porteranno ad una sopravvivenza del paziente pari a quella ottenibile con l'emodialisi.

Questo breve contributo è dedicato alla relazione che intercorre tra la perdita funzionale della membrana peritoneale -che avviene in un numero significativo di pazienti in PD (6)- ed il ruolo protettivo che ha il Surfactante.

Il dialisato

La dialisi peritoneale si basa sostanzialmente sul contatto tra una membrana dialitica biologica e una soluzione dializzante artificiale, ma tale contatto oltreché 'fulcro' è 'punto debole' della metodica, tantoché recentemente Gotloib ha definito la PD come un processo continuo di danneggiamento e rigenerazione della membrana peritoneale (7).

La membrana peritoneale infatti mostra degli evidenti limiti di tolleranza al contatto con la soluzione dialitica perché essa, come noto, è causa di reiterate ed ampie variazioni di pH, pressione, temperatura, osmolarità ed inoltre può causare esposizione della membrana peritoneale ad agenti chimici, plastici o patogeni (2, 8, 9). Basta pensare che un paziente in dialisi peritoneale introduce in un anno nel proprio addome circa 3000 l di soluzione dialitica, 55 kg di glucosio, 17 kg di sodio e 13 kg di lattato (10). Pertanto non deve stupire che questa membrana biologica esposta ad uno sfruttamento così esaustivo sia destinata all'esaurimento funzionale.

Dato che l'esaurimento della membrana peritoneale è il più importante motivo di drop-out dalla metodica, il procrastinarlo aumenterebbe la sopravvivenza della metodica portando la dialisi peritoneale ad essere una tecnica dialitica di prima scelta, al pari o meglio

dell'emodialisi. Perciò da tempo si assiste ad una frenetica ricerca per la realizzazione di una soluzione dialitica veramente biocompatibile (11) che contenga agenti osmotici di elevato peso molecolare, combinati con concentrazioni isosmotiche di glucosio ed aminoacidi, tampone bicarbonato e probabilmente agenti antiossidanti come la procisteina (12-14): un bagno di dialisi che abbia la capacità di lasciare invariate nel tempo le caratteristiche anatomico-fisiologiche del peritoneo (10).

Parallelamente numerosi studi sul peritoneo (1, 15-17) hanno mostrato dapprima -l'esistenza-, in seguito -l'importanza-, di quel film glico-lipidico chiamato Surfactante, che normalmente viene prodotto dalle cellule mesoteliali della membrana peritoneale. L'enorme volume di dialisato necessario alla tecnica depurativa è causa del continuo dilavamento di tale sostanza e conduce entro breve ad un suo cronico depauperamento. Studi *ex-vivo* hanno dimostrato che in pochi mesi di regolare CAPD si assiste ad una riduzione del 25% dei fosfolipidi (principale componente del Surfactante peritoneale) presenti nel dialisato effluente (18).

Attualmente, tutto lascia supporre che ciò accadrà anche con le soluzioni dialitiche più biocompatibili che saranno disponibili in futuro.

Il Surfactante e la membrana peritoneale

Il Surfactante è una sostanza eterogenea che può trovarsi a livello intra o extracellulare. Esso è stato scoperto nei pneumociti di II tipo (19, 20), sotto forma di corpi intracellulari, densi, lamellari, osmiofili, secreti per escitosi sul versante luminale alveolare. Composto per circa il 90% da lipidi, 10% da proteine, contiene anche una minima componente glicoproteica (21). Una volta secreto sulla superficie alveolare si trasforma in una complessa e regolare struttura tridimensionale a lattice capace di diffondere sulla superficie alveolare (22) e di ridurre la tensione superficiale, permettendo così l'apertura dell'alveolo all'aria (23). A livello della cavità peritoneale invece i corpi lamellari mantengono la loro funzione prevalentemente meccanica (24) come 'sferule' atte a ridurre l'attrito tra le opposte superfici parietale e viscerale del peritoneo e tra i loro microvilli. Tali sferule sono immerse e contengono al loro interno una miscela di fluido serico, glicosaminoglicani, ecc. (24). Infatti un'altra importante proprietà di queste sferule, sarebbe quella di mantenere la miscela lubrificante e protettiva adesa alla

superficie del peritoneo e di stabilizzarla (24, 25), regolando gli scambi tra fluido che bagna il mesotelio, il mesotelio stesso e il tessuto sottomesoteliale (15, 16, 24).

Solo agli inizi degli anni'80, con l'avvento della dialisi peritoneale, il mesotelio riceveva le prime attenzioni di ricercatori e clinici (1). Esso è un monostrato cellulare che riveste le maggiori cavità corporee tra cui la cavità peritoneale. La sua somiglianza con le cellule pneumocitiche di II tipo (24) portava alla successiva dimostrazione che vi è similarità di funzioni biosintetiche e secretorie (20, 25) tra le due popolazioni cellulari, che entrambe sono caratterizzate dalla presenza di corpi densi-lamellari-osmiofili, i quali vengono secreti dalle cellule mesoteliali sottoforma di Surfactante (16, 26-29).

In particolare, Dobbie approfondiva le proprie ricerche dimostrando che i corpi densi-lamellari ed osmiofili sono parte di un complesso sistema biologico che opera principalmente sulle superfici corporee interne e nelle interfacce tissutali dei tessuti appartenenti alle cosiddette 'sierose' (1).

Infatti il termine 'sierosa' era nato dalla convinzione che il fluido in esse contenuto derivasse dai vasi ematici per sgocciolamento passivo di un fluido plasmatico, incoagulabile, (con caratteristiche simili al siero che deriva dalla sedimentazione ematica in provetta) (1). Tale 'antico concetto', veniva sostituito con quello che indica come sierose corporee quei tessuti che hanno come loro principale caratteristica quella di possedere il sistema biologico dei corpi densi lamellari, e come principale funzione quella secretiva (15). Questi studi permettevano di classificare tra le sierose il peritoneo (parietale e viscerale), la pleura, il pericardio ed i rivestimenti delle cavità articolari (30-33). Il surfactante con le sue proprietà di lubrificante a 'contatto lento', tensioattivante e stabilizzatore del fluido aderente al monostrato mesoteliale oltre ad essere il primo presidio difensivo della membrana peritoneale (17) contribuisce, grazie alle sue cariche, a mantenere separati tra loro i microvilli: così la superficie utile della membrana peritoneale viene amplificata enormemente nei confronti del dialisato che la bagna (24, 34).

La dimostrazione che il regolare trattamento peritoneale cronico è associato a cambiamenti nella anatomia del peritoneo (riduzione del numero dei microvilli e delle vescicole intracitoplasmatiche, rilasciamento delle giunzioni sottili, aumento del reticolo endoplasmatico, ecc, (7)), e che questi sono preceduti ed accompagnati dalla riduzione della concentrazione me-

dia dei fosfolipidi nell'effluente (18, 35), indica che il regolare sfruttamento della membrana peritoneale porta ad un precoce deterioramento strutturale e funzionale (7). Di Paolo et al hanno dimostrato che dopo un anno di regolare CAPD la maggioranza dei pazienti presenta una parziale o totale scomparsa del rivestimento mesoteliale con ispessimento e fibrosi del tessuto sottomesoteliale (36).

Terapia farmacologica

L'utilizzo di farmaci e sostanze per varie vie di somministrazione è stato tentato per cercare di prolungare la durata della tecnica e la sopravvivenza dei pazienti in PD. Sino ad oggi non sono stati ottenuti risultati incoraggianti né definitivi (per una revisione (3)).

È altresì noto che i farmaci con funzione β -agonista hanno azione stimolante sia la sintesi che la secrezione di Surfactante polmonare e che entrambe sono inibite dai farmaci β -bloccanti, alcuni dei quali sono stati oggetto di segnalazioni aneddotiche di fibrosi polmonare e di peritoniti sclerosanti (24).

Da tempo è dimostrato che ambroxol, un metabolita della bromexina (37), con verosimile proprietà β -mimetiche (induce tremore alle estremità, il quale viene controllato dalla somministrazione di propanololo e viceversa controlla il broncospasmo indotto dal propanololo [osservazione personale]), è un agente capace di stimolare la sintesi, la secrezione e di diminuire il catabolismo del Surfactante polmonare, *in vitro*, *in vivo*, negli animali da esperimento e nell'uomo (37-40).

Questa molecola di PM 415 dalton, appartenente al gruppo delle benzilamine, è somministrabile per qualsiasi via per la sua elevata lipofilia (a pH fisiologico si trova sotto forma pressoché indissociata), ha un basso legame con le siero-preteine che ne favorisce ulteriormente la sua distribuzione tissutale (38); ha un elevato volume di distribuzione allo steady-state (38). Studi di farmacodinamica (38, 39) ne hanno dimostrato l'elevata clearance corporea ma ciò nonostante il suo tempo di dimezzamento oscilla tra 7-12 ore poiché è soggetta a ricircolo entero-epatico; il suo metabolismo avviene a livello epatico, ed i suoi metaboliti attivi sono eliminati per via renale (90% ca.) e con le feci (10% ca.) (38).

A questa molecola oltre alla capacità di aumentare il Surfactante in diverse condizioni fisio-patologiche (41-45) sono state attribuite numerose altre azioni tra le quali quelle antiinfiammatorie e antiossidanti (per

una ampia revisione (40)).

Per tutto quanto sopra riportato si può ipotizzare che la somministrazione di ambroxol *per os*, per via rettale, ev. o im. (data l'elevata lipofilia e distribuzione corporea) porti ad un'iperfunzionamento del sistema biologico dei corpi lamellari presenti nelle sierose e quindi nel peritoneo. La somministrazione per via peritoneale non dovrebbe comportare alcun vantaggio, anzi proprio per il pericolo di perturbare un ambiente così delicato e per le caratteristiche proprie della molecola, non dovrebbe verosimilmente neppure essere tentata. Oreopoulos et al (46) hanno infatti dimostrato che la somministrazione endoperitoneale di fosfatidilcolina -componente del Surfactante- provoca l'alterazione del rapporto fosfolipidi/colesterolo delle membrane cellulari aumentando la vulnerabilità della cellula mesoteliale ai cambiamenti di osmolarità che avvengono durante la dialisi peritoneale.

In conclusione, restano aperti almeno due quesiti:

- è possibile rendere iperfunzionante il sistema dei corpi lamellari al fine di aumentare la durata della membrana peritoneale mediante una precoce (precedente o all'inizio della PD) e giudiziosa somministrazione 'cronica' di ambroxol?
- la somministrazione 'acuta' sin dalle primissime fasi di un episodio peritonitico potrebbe limitare i gravi danni cui inevitabilmente la membrana peritoneale va incontro?

Ai cultori della materia, la risposta, le critiche, ed eventuali suggerimenti.



BIBLIOGRAFIA

1. Dobbie JW. Surfactant protein A and lamellar bodies: a homologous secretory function of peritoneum, synovium, and lung. *Perit Dial Int* 1996; 16: 574-81.
2. Chaimovitz C. Peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1226-40.
3. Mactier R. Ultrafiltration failure in CAPD. XIIth Int-Cong Nephrol 1993: 304.
4. Genestier S, Hedelin G, Shaffer P, Faller B. Prognostic factors in CAPD patients: a retrospective study of a 10 year period. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1905-11.
5. Cancarini GC. The future of peritoneal dialysis: problems and hopes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (S1): 84-8.
6. Medcalf JF, Harris K, Walls J. Preserving the peritoneum in CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 393-5.
7. Gotloib L, Shostack A, Bar Sella P, Cohen R. Continuous mesothelial injury and regeneration during long term peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 148-55.
8. Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos DG. Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells *in vitro*. *Kidney Int* 1992; 41: 1280-5.
9. Di Paolo N, Garosi G, Biagioli M. Effects of dialysis fluids on cultured mesothelial cells. *Perit Dial Int* 1994; 14(S3): S12-S15.
10. Di Paolo N, Garosi G, Monaci G, Brardi S. Biocompatibility of peritoneal dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12[S1]: 78-83.
11. Holmes CJ. Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 1993; 13: 88-94.
12. Gokal R. New strategies for peritoneal dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12[S1]: 74-7.
13. Faller B, Shcokley T, Genestier S, et al. A comparative clinical study of peritoneal dialysis solutions containing polyglucose in combination with amino acids. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 510.
14. Breborowicz A, Oreopoulos D. Physiological approaches to increase biocompatibility of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15[7S]: S76-S86.
15. Dobbie JW. New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: their significance for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(2): 97-109.
16. Di Paolo N, Sacchi G, Capotondo L. Anatomia e fisiologia del peritoneo. In Cambi V. ed. *Trattato Italiano di Dialisi*, Wichtig Ed. MI. 1990;VI-Trattamenti intracorporei cronici; A-Dialisi peritoneale:1: 1-16.
17. Dobbie JW, Anderson JD, Hind C. Long-term effects of peritoneal dialysis on peritoneal morphology. *Perit Dial Int* 1994; 14(S-3): S16-S20.
18. Hutchison AJ, Gokal R. Improved solutions for peritoneal dialysis: physiological calcium solutions, osmotic agents and buffers. *Kidney Int* 1992; 42(S38): 153-9.
19. King RJ, Clements JA. Surface active materials from dog lung. II. Composition and physiological correlations. *Am J Physiol* 1972; 223: 715-26.
20. Stratton CJ. Multilamellar body formation in mammalian lung: an ultrastructural study utilizing three lipid-retention procedures. *J Ultrastructures Res* 1975; 52: 309-20.
21. Rooney SA. Phospholipid composition, biosynthesis and secretion. In Parent RA, ed. *Comparative biology of the normal lung*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 511-44.
22. Williams MC. Conversion of lamellar body membranes into tubular myelin in alveoli of fetal rat lungs. *J Cell Biol* 1977; 72: 260-77.
23. Prichard JS, Lee G de J. Pulmonary oedema. In Weatherall DJ, Ledingham JGG & Warrell DA eds. *Oxford Textbook of Medicine*, II edition; Oxford Univ Press 1987; II: 13.334- 42.
24. Dobbie JW, Anderson JD. Ultrastructure, distribution, and density of lamellar bodies in human peritoneum. *Perit Dial Int* 1996; 16: 482-7.
25. Zasadzinski JAN, Stratton CJ, Rudolph R. Lung lamellar body amphiphilic topography: a morphological evaluation using the continuum theory of liquid crystals. *Anat Rec* 1988; 221: 520-32.
26. Dobbie JW, Lloyd JK. Mesothelium secretes lamellar bodies in a similar manner to type II pneumocyte secretion of surfactant. *Perit Dial Int* 1989; 9: 215-9.
27. Kalina M, Pease DC. The preservation of ultrastructure in saturated phosphatidylcholines by tannic acid in model systems and type II pneumocytes. *J Cell Biol* 1977; 74: 726-41.
28. Dobbie JW, Pavlina T, Lloyd J, Johnson R. Phosphatidylcholine synthesis by peritoneal mesothelium. Its implications for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 31-6.
29. Dobbie JW, Zaki MA, Wilson LS. Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Scott Med J* 1981; 26: 213-23.
30. Grahame GR, Torchia MC, Dankewich KA, et al. Sur-

face active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 109-11.

31. Dobbie JW. Ultrastructural similarities between mesothelium and type II pneumocytes and their relevance to phospholipid surfactant production by the peritoneum. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant BF, Tardowsky ZJ, Oreopoulos DG eds. *Advances in continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Toronto: Peritoneal Dialysis Bulletin Inc. 1988; 4: 32-41.
32. Dobbie JW, Tasiaux N, Meijers P, et al. Lamellar bodies in synoviocytes, mesothelium and specific epithelia as possible site of auto-antigens in rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 508-19.
33. Dobbie JW, Hind C, Meijers P, et al. Lamellar body secretion: ultrastructural analysis of an unexplored function of synoviocytes. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 13-23.
34. De Vecchi A. Manipolazione farmacologica del peritoneo. In Cambi V. ed. *Trattato Italiano di Dialisi*, Wichtig Ed. MI. 1990; VI-Trattamenti intracorporei cronici; A-Dialisi peritoneale: 2.: 1-9.
35. De Vecchi A, Castelnuovo C, Guerra L, Scalamogna A. Phosphatidylcholine administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients with reduced ultrafiltration. *Perit Dial Int* 1989; 9: 207-10.
36. Di Paolo N, Sacchi G, De Mia M, et al. Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44: 204-11.
37. Lowenberg E, Jmenez L, Martinez M, Pommier M. Effects of ambroxol (NA 872) on biochemical fetal lung maturity and prevention of the respiratory distress syndrome. *Prog Resp Res* 1981; 15: 240-55.
38. Bolzer G. Pharmacokinetics of ambroxol in man. *Arbeitsgesprach III*, Bad Kreuznach, Oktober 1976.
39. Disse BG, Ziegler HW. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments. *Respiration* 1987; 51(S1): 15-22.
40. Winsel K. Antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften von Ambroxol. *Pneumologie* 1992; 46: 461-504.
41. Disse BG. The pharmacology of ambroxol- review and new results. *Eur J Respir Dis* 1987; 71(S153): 255-62.
42. Mezzetti M, Colombo L, Marini MG, et al. A pharmacokinetic study on pulmonary tropism of ambroxol in patients under thoracic surgery. *J Em Surg* 1990; 13 (3): 181-5.
43. Fegiz G, Volpino P, Piat G, et al. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung* 1991; 169: 69-76.
44. Luerti M, Zavattini G. Profilassi delle membrane ialine (RDS) con ambroxol. *Gaz Med It* 1982; 141: 207-15.
45. Pozzi E, Luisetti M, Spialtini L, et al. Relationship between changes in alveolar surfactant levels and lung defence mechanisms. *Respiration* 1989; 55(S1): 53-9.
46. Breborowicz A, Witowski J, Knapowski J, et al. Effect of phosphatidylcholine on the function of human mesothelial cells *in vitro*. *Nephron* 1993; 63: 15-20.

