



## IL POLMONE UREMICO: CASE REPORT

Andrea Mancini, Cristoforo Cuzzola, Vincenzo Giancaspro, Francesco Petrarulo

S.C. di Nefrologia e Dialisi, ASL BA, Ospedale Di Venere, Bari

### Uremic pneumonitis: a case report

*Although lung involvement is frequent in patients with renal failure, cases of uremic pneumonitis have become less and less frequent since the introduction of dialysis. We describe the clinical case of a man who had respiratory distress and severe renal impairment when he first came to our observation. Instrumental and laboratory tests resulted in a diagnosis of advanced chronic renal failure together with extensive bronchopneumonia, while further tests revealed more severe lung involvement. After excluding the immunological pathogenesis forms involving the kidneys and lungs, our new diagnosis was uremic pneumonitis complicated by bronchopneumonia. The diagnosis was supported by the tomographic picture of the lung and the severe state of uremic poisoning, as well as an ex juvantibus criterion: intensive dialytic treatment together with broad-spectrum antibiotic therapy resulted in progressive improvement of the clinical picture with concurrent regression of the radiological lesions in the lung.*

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the study or the preparation of the manuscript.

#### KEY WORDS:

Hemorrhagic alveolitis, Chronic renal failure, Uremic lung

#### PAROLE CHIAVE:

Alveolite emorragica, Insufficienza renale cronica, Polmone uremico

#### Indirizzo degli Autori:

Dr. Andrea Mancini  
S.C. di Nefrologia e Dialisi ASL BA  
Ospedale Di Venere  
70010 Bari  
e-mail: andreadot@libero.it

### INTRODUZIONE

Il coinvolgimento polmonare in pazienti affetti da insufficienza renale è un'evenienza frequente e può complicare il quadro sia dell'insufficienza renale acuta che di quella cronica. Complicanze polmonari possono coinvolgere pazienti in terapia conservativa e sostitutiva (dialitica e portatori di trapianto di rene). L'edema polmonare rappresenta la patologia più frequente e più grave, potendo complicare il quadro clinico del paziente con insufficienza renale (1). Altre forme di coinvolgimento dell'apparato respiratorio sono legate alle patologie della pleura: versamenti pleurici e pleurite fibrinosa (2), le calcificazioni metastatiche a carico del parenchima polmonare nell'ambito del quadro dell'osteodistrofia renale (3) e le vasculiti ANCA-associate. Infine, vanno menzionate altre due patologie polmonari che, per quanto rare, possono accompagnare un quadro di insufficienza renale: il polmone uremico e la sindrome di Goodpasture. La prima è ormai un'evenienza rara in quanto l'avvento del trattamento dialitico ha ridotto l'incidenza di questa complicanza legata alla grave intossicazione uremica e la

seconda, anch'essa rara, è una malattia autoimmune a eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti membrana basale.

### CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un uomo di 35 anni con peso corporeo di 110 Kg e altezza di 1.85 m; anamnesticamente una glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA associata a ipertensione arteriosa diagnosticata 15 anni addietro e da tale epoca in trattamento con ACE inibitore. Il paziente non era in *follow-up* nefrologico per la sua glomerulopatia e l'ultimo controllo ambulatoriale e di laboratorio risaliva a 14 anni addietro (creatinina sierica 1.3 mg %).

Il paziente si è recato al Pronto Soccorso per la comparsa di dispnea ingravescente, iperpiressia (41 °C), emottisi ed edemi diffusi. Tale sintomatologia perdurava da circa tre giorni durante i quali aveva assunto terapia antipiretica e antibiotica. Gli indici biomorali (Tab. I) hanno evidenziato leucocitosi neutrofila (globuli bianchi 21.000, neutrofili 90%), indici

TABELLA I - FOLLOW-UP DEI DATI RADIOLOGICI E DI LABORATORIO

	Al Ricovero	Dopo 3 giorni	Dopo 6 giorni	Dopo 10 giorni	Dopo 20 giorni
Globuli bianchi ( $\times 10^3$ u/L)	21	15	16	17.8	8.8
Neutrofili (%)	90	85	82	88	70
Globuli rossi ( $\times 10^6$ u/L)	2.5	3.2	3.3	3.1	3.7
Emoglobina (g/dl)	6	8.8	9.1	8.7	10.2
VES (mm)	120	130	/	28	20
PCR (mg/L)	52	80	/	20	9
Creatinemia (mg/dl)	22 (pre HD)	10 (post HD)	4.5 (post HD)	4.9 (post HD)	5 (post HD)
Azotemia (mg/dl)	400 (pre HD)	223 (post HD)	90 (post HD)	120 (post HD)	70 (post HD)
pH	7.25	7.35	7.37	7.39	7.42
pO <sub>2</sub> (mmHg)	60	58	67	77.3	84
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	28	31	32	34.2	37
Sat O <sub>2</sub> (%)	55 (Aria ambiente)	81 (CPAP)	85 (Aria ambiente)	92 (Aria ambiente)	96 (Aria ambiente)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	13.6	18.4	20	21.4	22
BE (mmol/L)	-15.7	-9.3	-4.3	-3.6	1.14
Rx Torace	Addensamenti polmonari basali bilaterali con caratteristico aspetto ad ali di farfalla	/	/		
TC Torace	/	Addensamenti basali con quadro alveolite emorragica	/	Notevole riduzione delle aree di addensamento rispetto all'esame precedente	Discreta riduzione delle aree di addensamento rispetto all'esame precedente

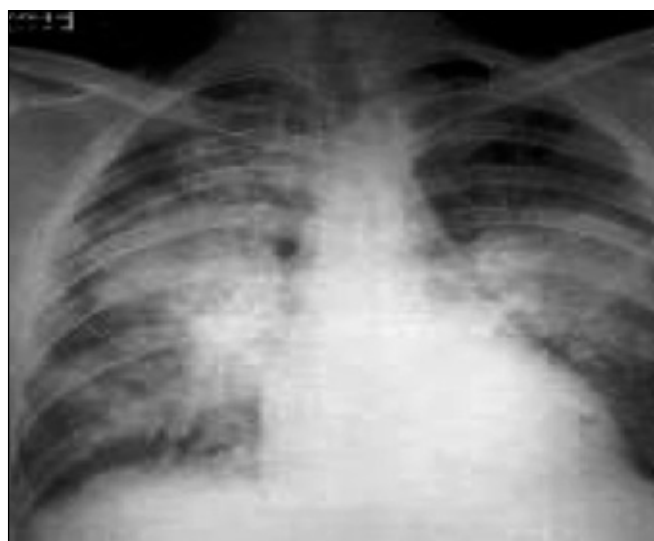
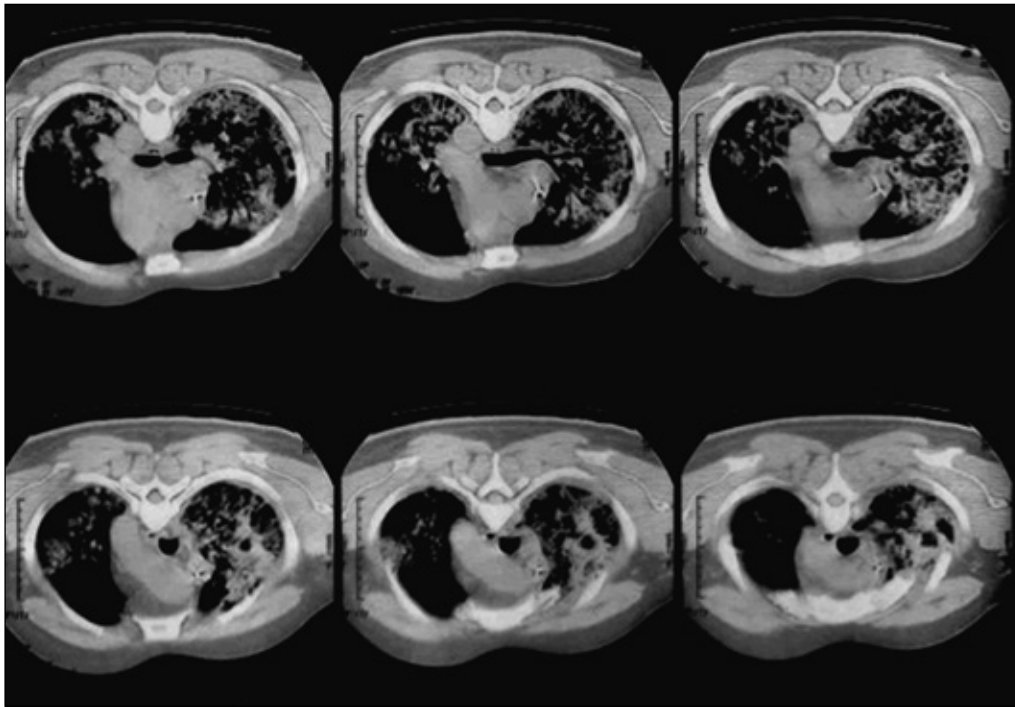


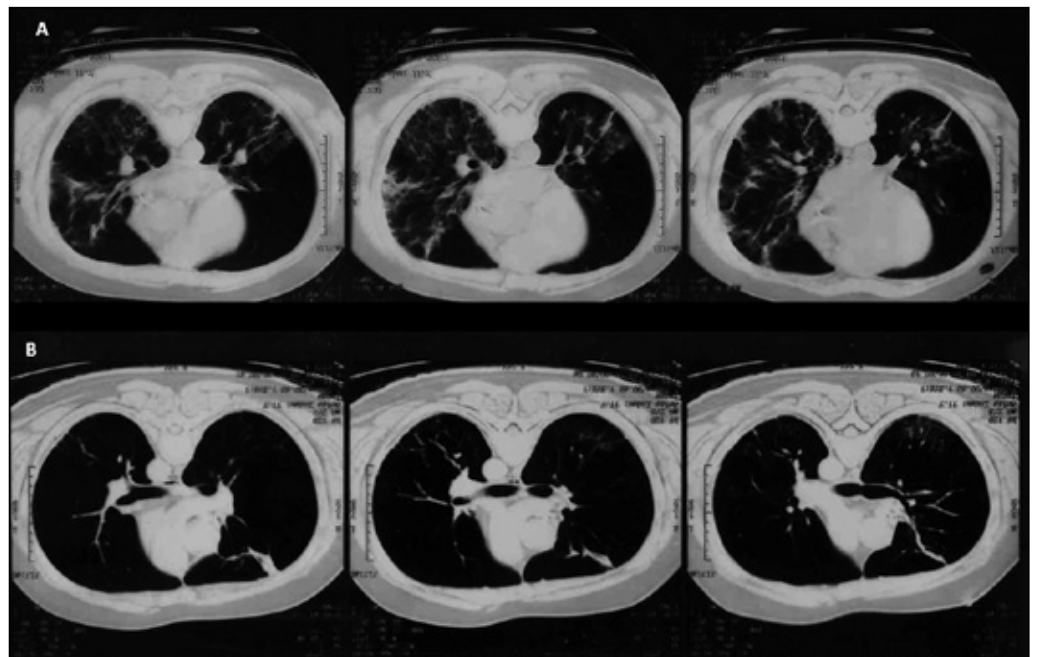
Fig. 1 - Rx torace eseguita al ricovero in ospedale. Presenza di addensamenti bilaterali con caratteristico aspetto ad ali di farfalla.

di flogosi aumentati (VES 120 mm, PCR 52 mg/L), anemia (globuli rossi 2.5 milioni, Hgb 6 mg %), insufficienza renale (creatinina sierica 22 mg %, azotemia 400 mg %), acidosi metabolica con grave ipossiemia (pH 7.25; pO<sub>2</sub> 60 mmHg, PCO<sub>2</sub> 28 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13.6 mmol/L, BE -15.7 mmol/L, Sat. O<sub>2</sub> 55%) e iperparatiroidismo (PTH 416 pg/mL). Il paziente è stato trasfuso, sottoposto a ventilazione assistita mediante CPAP e avviato a un programma di emodialisi intensivo con finalità depurative e ultrafiltrative. L'ecografia renale ha evidenziato un marcato assottigliamento corticale bilaterale, mentre la Rx torace ha rilevato addensamenti polmonari basali bilaterali con caratteristico aspetto ad ali di farfalla (Fig. 1). L'emocultura è risultata negativa. La prima ipotesi diagnostica è stata quella di un'insufficienza renale cronica evoluta fino allo stadio di "end stage renal disease" associata a un'importante compromissione broncopneumonica con emocultura negativa verosimilmente legata alla terapia antibiotica



**Fig. 2** - TC torace eseguita il secondo giorno di ricovero. Diffuso, marcato e disomogeneo addensamento parenchimale polmonare bilaterale a distribuzione interstizio-alveolare a delineare un quadro di alveolite emorragica.

**Fig. 3** - TC torace a 10 giorni (a) e a 20 giorni (b) dal ricovero. a) Rispetto al precedente esame si osserva una notevole riduzione delle aree di addensamento parenchimale. Persistono, soprattutto a destra, aree di sfumato disomogeneo addensamento parenchimale. b) Discreta riduzione degli addensamenti parenchimali da ambo con prevalente localizzazione interstiziale con aspetto a vetro smerigliato



praticata a domicilio. La terapia è consistita essenzialmente in un ciclo di dialisi intensiva: bicarbonato dialisi *standard* della durata di 4 ore per tre giorni di seguito con ultrafiltrazione media di 2500 cc; è stato utilizzato il seguente bagno di dialisi:  $\text{Na}^+$  138 mmol/L,  $\text{K}^+$  2 mmol/L,  $\text{Ca}^{++}$  1.25 mmol/L,  $\text{Mg}^{++}$  0.5 mmol/L,  $\text{Cl}^-$  tot 108.5 mmol/L,  $\text{HCO}_3^-$  32 mmol/L,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  mmol/L, glucosio 1 g/L e osmolarità (teorica) 290.8 mOsm/L.

Alla luce del quadro di emorragia polmonare quale filtro di dialisi è stata utilizzata una membrana in etilenevinil-alcool (EVAL) e l'anticoagulazione è stata garantita da eparina a basso peso molecolare: enaxaparina sodica 1000 U somministrati alla prima e alla terza ora di dialisi. È stata inoltre praticata terapia antibiotica: levofloxacina 500 mg/die in associazione a tazobactan e piperacillina alla dose di 4.5 g due volte al giorno;

metilprednisolone 40 mg/die.

Dopo tre giorni della suddetta terapia, il quadro di *distress* respiratorio si è poco modificato. Infatti l'emogasanalisi in corso di CPAP evidenziava: pH 7.35,  $PCO_2$  31 mmHg,  $HCO_3^-$  18,4 mmol/L, BE -9.3 mmol/L,  $PO_2$  58 mmHg e saturazione dell' $O_2$  81%. Persisteva l'emotisi e gli indici di depurazione, anche nel post dialisi, restavano elevati: azotemia 223 mg%, creatinina sierica 10 mg%. La difficoltà respiratoria continuava a richiedere l'ausilio della CPAP. Al fine di una migliore definizione diagnostica, è stata eseguita una TAC torace che, oltre a confermare la presenza di addensamenti polmonari bilateralmente, ha mostrato un quadro di alveolite emorragica con infiltrazione interstiziale diffusa (Fig. 2). Si aprivano a questo punto altre ipotesi diagnostiche: le malattie vascolari del collagene e il polmone uremico complicato da un processo broncopneumonico. Nell'impossibilità tecnica di sottoporre il paziente a biopsia renale e a biopsia polmonare, le malattie del collagene sono state escluse con la ricerca degli anticorpi anti membrana basale e degli ANCA e dal dosaggio del complemento, delle immunoglobuline e delle crioglobuline; il *follow-up* delle lesioni polmonari è stato invece condotto con la TAC.

Il paziente ha proseguito il ciclo di bicarbonato dialisi *standard* intensivo (della durata massima di 5 ore per un totale di 9 giorni consecutivi); la terapia antibiotica e steroidea.

Nei giorni successivi, il progressivo miglioramento dell'intossicazione uremica (nel post dialisi creatinina sierica 4.5 mg %, azotemia 90 mg %) si è associato a un'attenuazione della dispnea con contestuale riduzione del quadro ipossiemico (emogasanalisi in aria ambiente: pH 7.37,  $PCO_2$  31.9 mmHg,  $PO_2$  67 mmHg, saturazione dell' $O_2$  85%). L'esame TAC, a 10 e a 20 giorni dal ricovero, mostrava una riduzione delle aree di addensamento polmonare e di alveolite emorragica (Fig. 3). Tutto ciò ha garantito la sospensione graduale della terapia con CPAP e la riduzione del ritmo dialitico, passando per la prima settimana a una bicarbonato dialisi a giorni alterni per poi continuare con un ritmo trisettimanale. La presenza di un'emocultura negativa e la stabilità del profilo termico associato alla progressiva riduzione degli indici di flogosi, VES 28 mm, PCR 20 mg/L, hanno consentito la graduale sospensione della terapia antibiotica. Alla dimissione, il paziente eupnoico, apiretico e in buon compenso acido-base mostrava un quadro tomografico polmonare con quasi completa scomparsa degli addensamenti in assenza di alveolite emorragica (Fig. 3). Inserito in un programma di bicarbonato dialisi trisettimanale è stato dimesso con diagnosi di polmone uremico, focolai broncopneumonici in paziente con malattia renale cronica stadio 5d.

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Le patologie polmonari che possono complicare il quadro dell'uremia sono:

- La pleurite fibrinosa
- L'edema polmonare
- Le calcificazioni della pleura
- Tutte le precedenti
- Le neoplasie della pleura.

### DISCUSSIONE

L'associazione tra emorragia polmonare e insufficienza renale ricorre in alcune malattie vascolari del collagene come il LES, l'artrite reumatoide, la glomerulonefrite idiopatica rapidamente progressiva, la poliarterite microscopica, la granulomatosi di Wegener e la crioglobulinemia mista essenziale (4-6). Dette patologie possono essere distinte dalle caratteristiche di laboratorio, presenza di anticorpi anti DNA, positività per gli ANCA, presenza di crioglobuline nel siero, e con la biopsia renale.

### TEST DI VERIFICA

#### 2) L'alveolite emorragica è un segno patognomonico delle seguenti patologie:

- Polmone uremico
- Sindrome di Goodpasture
- Granulomatosi di Wegener
- Fibrosi polmonare
- Nessuna delle precedenti.

Nell'impossibilità di eseguire tale procedura, per la criticità del paziente, le patologie del collagene sono state escluse con i *test* immunologici prima che fosse iniziata la terapia con steroidi.

Un'altra patologia che vede associato un quadro di polmonite emorragica a un'insufficienza renale grave è il polmone uremico. Per quanto detta patologia sia diventata un'evenienza rara dopo l'avvento del trattamento dialitico, sono ancora descritti casi in letteratura (7, 8). Trattasi di una condizione di insufficienza polmonare che colpisce il paziente con grave stato di intossicazione uremica, responsabile di interstiziopatia con congestione vascolare, infiltrazione leucocitaria e alveolite emorragica. L'alveolite è di solito associata a gradi significativi di fibrosi polmonare. Il quadro di insufficienza polmonare acuta è caratterizzato da un sovraccarico di volume alveolare alla cui base vi è l'azione di tossine uremiche capaci di un danno endoteliale ed epiteliale. In particolare l'azione tossica è responsabile di una disregolazione dei canali del sodio

mediata dalla liberazione di citochine e chemiochine proinfiammatorie. A ciò si associa una ridotta clearance dei fluidi interstiziali legata a un'alterazione del meccanismo di drenaggio linfatico polmonare per l'apoptosi e la necrosi dell'epitelio alveolare. Va infine ricordato un meccanismo di "auto mantenimento" del coinvolgimento reni-polmoni legato da una parte alla mancata clearance renale dei mediatori dell'infiammazione con potenziamento dell'azione tossica di questi ultimi a livello polmonare e dall'altra alla presenza di ipossiemia e ipercapnia, responsabili di alterazioni emodinamiche renali quali l'incremento delle resistenze vascolari e la riduzione del flusso plasmatico renale (9-12).

La radiografia del torace mostra infiltrati interstiziali diffusi ad ambo le basi e infiltrati irradianti dagli ili con caratteristico aspetto ad ali di farfalla. Questo aspetto radiologico, nel caso clinico preso in esame, poneva la necessità di una diagnosi differenziale con la malattia di Goodpasture responsabile di emorragie polmonari con quadro di alveolite emorragica associata a glomerulonefrite grave e progressiva. La malattia di Goodpasture colpisce in genere pazienti giovani e si presenta in maniera caratteristica con emottisi, dispnea e insufficienza renale rapidamente evolutiva. La radiografia del torace può mostrare bilateralmente addensamenti sfumati con aspetto ad ali di farfalla (13). L'assenza di Ac circolanti anti membrana basale glomerulare ha fatto escludere detta evenienza.

### TEST DI VERIFICA

**3) Il quadro radiologico di infiltrazione interstiziale con aspetto ad ali di farfalla ha posto il sospetto delle seguenti patologie:**

- a. Polmone uremico
- b. Sindrome di Goodpasture
- c. Granulomatosi di Wegener
- d. Pleurite fibrinosa
- e. Le prime due.

### CONCLUSIONI

Il coinvolgimento polmonare nel corso di un'insufficienza renale acuta rientra nel quadro di un'insufficienza multiorgano che vede coinvolti oltre al polmone anche il cuore, il cervello, il midollo osseo, il fegato e l'apparato gastroenterico. L'insufficienza multiorgano è sostenuta da mediatori dell'infiammazione come l'interleuchina 6 e l'interleuchina 1 $\beta$  il cui incremento è dimostrato essere direttamente correlato all'insufficienza renale acuta ed è responsabile di un'aumentata permeabilità vascolare, dell'infiltrazione leucocitaria e dell'edema (14-17). L'insufficienza

multiorgano è anche l'espressione dell'azione di tossine uremiche e di altri mediatori solubili capaci di alterazioni morfofunzionali a carico degli organi bersaglio (18-20).

Nel caso clinico preso in esame, l'insufficienza renale acuta sovrapposta a un'insufficienza renale cronica è stata responsabile di un'intossicazione uremica che ha avuto come organo bersaglio il polmone causando un quadro di polmone uremico complicato da broncopneumite. Diagnosi avvalorata dalla graduale e progressiva stabilizzazione del quadro polmonare a seguito del miglioramento degli indici depurativi grazie al trattamento emodialitico intensivo associato alla terapia antibiotica e steroidea. L'associazione di questi tre presidi terapeutici abbia contribuito in egual misura alla risoluzione del quadro clinico.

Alla luce di questa nostra, seppur limitata, esperienza, riteniamo che il quadro di polmone uremico debba essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale delle forme che coinvolgono contemporaneamente reni e polmoni soprattutto in quei soggetti che arrivano al trattamento emodialitico con un quadro di grave intossicazione uremica.

### RIASSUNTO

*Il coinvolgimento polmonare nell'ambito dell'insufficienza renale è un'evenienza frequente; più raro è invece, dopo l'avvento delle tecniche dialitiche, il quadro del polmone uremico. Descriviamo il caso clinico di un uomo giunto alla nostra osservazione con una condizione di distress respiratorio associata a una grave insufficienza renale. Inizialmente le indagini strumentali e di laboratorio depongono per un'insufficienza renale cronica evoluta associata a focolai broncopneumonici, ma ulteriori accertamenti hanno evidenziato un più serio coinvolgimento polmonare. Escluse le forme a patogenesi immunologica con coinvolgimento di reni e polmoni, l'orientamento diagnostico successivo è stato quello di un polmone uremico complicato da focolai broncopneumonici. Tale diagnosi era giustificata, oltre che dal quadro tomografico polmonare e dal grave stato di intossicazione uremica, anche da un criterio "ex juvantibus": il trattamento dialitico intensivo, associato a terapia antibiotica ad ampio spettro, ha garantito un progressivo miglioramento del quadro clinico con contestuale regressione delle lesioni radiologiche polmonari.*

### RINGRAZIAMENTI

*Si ringrazia la Dottorssa Antonella Galizia per il contributo offerto alla stesura del lavoro.*

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI**

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

**CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI**

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e/o lo svolgimento dello studio.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (3): 284-96.
2. Lakadamyali H, Lakadamyali H, Ergun T. Thorax CT findings in symptomatic hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2008; 40 (1): 71-6.
3. Madhusudhan KS, Shad PS, Sharma S, Goel A, Mahajan H. Metastatic pulmonary calcification in chronic renal failure. *Int Urol Nephrol* 2011.
4. Al bshabshe AA, Al-Khalidy H, Omer HA, et al. Pulmonary renal syndrome associated with Wegener's granulomatosis: a case report and review of literature. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 (1): 80-4.
5. de Groot K, Schnabel A. [Pulmonary-renal syndrome]. *Internist (Berl)* 2005; 46 (7): 769-81.
6. Brusselle GG. Pulmonary-renal syndromes. *Acta Clin Belg* 2007; 62 (2): 88-96.
7. Yan Y, Zhao HP, Wang M. [Severe uremic lung: a case report and review]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2009; 41 (5): 596-8.
8. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. [The uremic lung]. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory disease* 1989; 12 (5): 262-4, 317.
9. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif* 2009; 28: 75-83.
10. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (4): 464-70.
11. Hassoun HT, Grigoryev DN, Lie ML, et al. Ischemic acute kidney injury induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F30-40.
12. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
13. Bergs L. Goodpasture syndrome. *Crit Care Nurse* 2005; 25 (5): 50-4, 56, 57-8.
14. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int* 2008; 74: 849-51.
15. Zarbock A, Schmolke M, Spieker T, Jurk K, Van Aken H, Singbartl K. Acute uremia but not renal inflammation attenuates aseptic acute lung injury: a critical role for uremic neutrophils. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (11): 3124-31.
16. Klein CL, Hoke TS, Fang WF, Altmann CJ, Douglas IS, Faubel S. Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2008; 74 (7): 901-9.
17. Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiol* 2008; 109: 80-4.
18. Herget-Rosenthal S, Glorieux G, Jankowski J, Jankowski V. Uremic toxins in acute kidney injury. *Semin Dial* 2009; 22 (4): 445-8.
19. Okusa MD. The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 153-8.
20. Faubel S. Acute kidney injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61 (3): 171-88.