

## EMODIALISI

**Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients**

Koc M, Richards HB, Bihorac A, Ross EA, Schold JD, Segal MS  
Kidney Int 2005; 67: 1078-83.

*Si ritiene che la disfunzione endoteliale giochi un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie cardiovascolari. Gli Autori hanno ipotizzato che la presenza di cellule endoteliali circolanti (CEC), come riflesso di un danno endoteliale in corso, possa rappresentare un nuovo mezzo per predire gli eventi cardiovascolari nei pazienti emodializzati.*

*Il numero delle CEC fu determinato in 29 pazienti emodializzati, che furono quindi seguiti per  $470 \pm 172$  giorni per l'occorrenza di eventi cardiovascolari; in una seconda coorte di 44 pazienti emodializzati, il numero delle CEC fu correlato con markers dell'infiammazione, come la proteina C reattiva, interleuchina 6 e 10, la monocyte chemoattractant protein-1, e markers della disfunzione endoteliale, come la vascular cellular adhesion molecule-1.*

*Nella prima coorte, 7 pazienti su 19 con più di 19 CEC per ml ebbero eventi cardiovascolari durante il follow-up, mentre nessun evento si verificò nei soggetti con basso numero di CEC ( $\leq 19$  CEC per mL); nella seconda coorte, il numero di CEC risultò indipendente dai markers dell'infiammazione e della disfunzione endoteliale.*

*In conclusione, questo studio dimostra che le CEC possono rappresentare un nuovo strumento per valutare lo stato di salute dell'endotelio ed il rischio cardiovascolare.*

**Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients**

Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M  
Kidney Int 2005; 67: 1171-8.

*L'iperparatiroidismo secondario è una complicazione frequente tra i pazienti uremici cronici in dialisi; tuttavia, non abbiamo un metodo affidabile nel predire la refrattarietà dell'iperparatiroidismo alla terapia medica. Il fibroblast growth factor-23 (FGF-23) è un fattore umorale fosforico di recente scoperta. Centotré pazienti dializzati non diabetici con livelli sierici di PTH  $< 300$  pg/mL furono inclusi nello studio. Campioni ematici furono preservati a  $-80^\circ\text{C}$  per 2 anni. Quindi, i pazienti furono trattati con varie strategie terapeutiche in base al giudizio clinico, allo scopo di mantenere i livelli sierici di PTH tra 150 e 300 pg/mL. Dopo 2 anni i pazienti furono valutati per stabilire se l'iperparatiroidismo avesse risposto alla terapia medica. L'analisi della regressione logistica rivelò che solo i livelli sierici di FGF-23 predicevano in maniera significativa la futura refrattarietà dell'iperparatiroidismo.*

*In conclusione, questo studio dimostra che la misurazione dei livelli sierici di FGF-23 è un esame di laboratorio promettente che può essere applicato nella pratica clinica dell'iperparatiroidismo secondario.*

## NEFROLOGIA PEDIATRICA

**Henoch Schönlein nephritis: Clinical findings related to renal function and morphology**

Edstrom Halling SF, Soderberg MP, Berg UB  
Pediatr Nephrol 2005; 20: 46-51.

*Sono state valutate la emodinamica renale e l'escrezione urinaria di proteine in 73 bambini con nefropatia post Schönlein Henoch. In 40 di questi era stata anche eseguita una biopsia renale. Il filtrato glomerulare e il flusso plasmatico sono stati determinati mediante clearance dell'inulina e del PAI dopo iperidratazione. L'escrezione urinaria di albumina e di IgG è stata misurata in campioni urine minuitati. Il filtrato glomerulare medio alla prima osservazione era ridotto nei pazienti con nefropatia post Schönlein Henoch ed era più ridotto nei soggetti con proteinuria nefrosica. È stata trovata una correlazione inversa fra filtrato glomerulare al primo esame e l'entità dell'escrezione urinaria di albumina e di IgG. Fra i 40 pazienti con un qual-*

che grado di proteinuria che furono biopsiati, 9 di 13 con proteinuria lieve o moderata avevano alterazioni morfologiche severe. La gravità del quadro istologico era correlata inversamente con il filtrato glomerulare e direttamente con l'escrezione frazionata di albumina e di IgG, oltre che con l'entità della sclerosi glomerulare segmentale e globale, il grado di proliferazione mesangiale e di infiammazione interstiziale.

In conclusione: il filtrato glomerulare è moderatamente ridotto all'inizio della nefropatia post Schönlein Henoch ed è più ridotto nei soggetti con più proteinuria e in quelli con più avanzate alterazioni istologiche. Inoltre, anche proteinurie lievi o moderate possono coesistere con alterazioni istologiche gravi; ciò aumenta le indicazioni per una biopsia renale precoce in questi pazienti.

#### PATOLOGIA RENALE

### Thin glomerular basement membrane disease: Clinical significance of a morphological diagnosis - a collaborative study of the Italian Renal Immunopathology Group

Frascà GM, Onetti-Muda A, Mari F, Longo I, Scala E, Pescucci C, Roccatello D, Alpa M, Coppo R, Li Volti G, Feriozzi S, Bergesio F, Schena FP, Renieri A  
Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 545-51.

Questo lavoro riporta i risultati di un originale studio multicentrico realizzato dal Gruppo di Studio di Immunopatologia Renale della Società Italiana di Nefrologia. Sono stati studiati 51 pazienti affetti da Malattia delle Membrane Basali Glomerulari Sottili (Thin glomerular basement membrane disease o TBMD) istologicamente accertata mediante microscopia elettronica, nei quali non erano evidenzabili segni clinici di Sindrome di Alport (ATS). Lo studio si è proposto di valutare la prevalenza di anomalie del Collagene di tipo IV ed, ove possibile, il decorso clinico degli stessi pazienti.

I risultati ottenuti hanno evidenziato che un numero considerevole di pazienti con TBMD è risultato portatore di anomalie del Collagene di tipo IV e che la TBMD non dovrebbe essere considerata a priori un'affezione benigna. Infatti, dei 38 pazienti dei quali è stato possibile valutare il follow-up (12-240 mesi) nel 21% dei casi (8/21) sono stati osservati segni di progressione della nefropatia ed ipertensione arteriosa.

Gli autori concludono che è opportuno studiare attentamente anche i parenti dei soggetti affetti, ove possibile, e che tutti i soggetti affetti dovrebbero essere periodicamente ricontrollati per individuare i segni precoci di progressione della nefropatia.

### Role of macromolecular IgA in IgA nephropathy

van der Boog PJ, van Kooten C, de Fijter JW, Daha MR  
Kidney Int 2005; 67 (3): 813-21.

Gli Autori di questa rassegna discutono i vari aspetti delle IgA macromolecolari in relazione alla patogenesi della Nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgA Nephropathy o IgAN).

È noto che la IgAN sia la forma più comune di glomerulonefrite primitiva e che sia in grado di determinare la progressione verso l'insufficienza renale in circa un terzo dei pazienti affetti. La malattia è caratterizzata dalla deposizione mesangiale di IgA, ma la patogenesi non è stata ancora completamente chiarita.

Nell'insorgenza della IgAN è stato dimostrato il ruolo determinante di alcune alterazioni del sistema immune. A fronte di un deficit dell'immunità mucosale, a livello midollare si verifica una consistente produzione di IgA prevalentemente di tipo IgA1 e polimeriche. Gli elevati livelli di IgA e di immunocomplessi (IC) contenenti IgA nei sieri di molti pazienti non sono sufficienti a determinare da soli l'insorgenza di questa nefropatia, mentre possono svolgere un ruolo rilevante le alterate proprietà fisico-chimiche delle IgA circolanti, quali le dimensioni, la carica ed i livelli di glicosilazione. Quest'ultima ipotesi è supportata dal riscontro di un'alterata glicosilazione delle IgA sieriche e mesangiali dei pazienti affetti da IgAN e dalla dimostrazione che IC contenenti IgA ipoglicosilate abbiano una maggiore capacità di legare le cellule mesangiali rispetto agli IC circolanti di soggetti sani di controllo. Benché la precisa origine e natura dei depositi mesangiali di IgA sia ancora incerta, essi sono costituiti in parte da IgA macromolecolari che possono derivare da IC circolanti contenenti IgA.

Di recente nuove acquisizioni sono state ottenute in merito alla composizione delle IgA circolanti ad alto peso molecolare, le quali potrebbero includere IC con IgA1 ipoglicosilate ed IC costituiti da IgA e CD89.

## SCIENZE DI BASE E FISIOLOGIA

**Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signalling and translocates nephrin, podocin, and CD2 associated protein in cultured human podocytes**

Cowar RJ, Foster RR, Patton D, Ni L, Lennon R, Bates DO, Harper SJ, Mathieson PW, Saleem MA  
Journal of the American Society of Nephrology 2005; 16: 629-37.

*I podociti, cellule epiteliali viscerali del glomerulo, sono elementi fondamentali della barriera di filtrazione. La loro funzione dipende dalle proteine dello "slit diaphragm" (SD) nefrina, podocina e proteina associata CD2. Sono stati esaminati gli effetti del plasma umano normale e di plasma proveniente da pazienti con sindrome nefrosica sui podociti, esaminando con particolare attenzione il complesso SD. Mediante una linea di podociti umani immortalizzati, è stato inizialmente osservato che l'esposizione a plasma umano normale e non-nefrosico determina la migrazione e concentrazione di nefrina, podocina, CD2AP e actina sulla superficie cellulare. Quindi sono stati confrontati gli effetti di plasma proveniente da pazienti nefrosici e non-nefrosici. In tutti i casi di esposizione a plasma nefrosico, nefrina, podocina e CD2AP assumevano una distribuzione citoplasmatica; la nefrina e la sinaptopodina venivano selettivamente repressi, mentre la migrazione della nefrina indotta dal plasma nefrosico poteva essere ridiretta verso la membrana citoplasmatica mediante co-incubazione con plasma non-nefrosico. Inoltre il plasma nefrosico induceva alterazioni dei meccanismi di segnale intracellulare legati al  $[Ca^{2+}]_i$ , fenomeno dipendente da fosforilazione via tirosina chinasi. Mediante l'impiego di linee cellulari umane con mutazioni a livello della nefrina, è stato dimostrato come la risposta al plasma nefrosico a livello di meccanismi di segnale e di traslocazione sia dipendente dalla nefrina. Questo lavoro dimostra come il plasma prelevato da soggetti nefrosici sia carente di fattori necessari a preservare la funzione fisiologica del complesso SD dei podociti.*

## TRAPIANTO

**Expanded-criteria donor kidneys: A single-center clinical and short-term financial analysis. Cause for concern in retransplantation**

Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, Markmann JF  
Transplantation 2004; 15; 78 (11): 1670-5.

*La discrepanza fra richiesta di trapianto e numero di organi disponibili ha comportato un progressivo ampliamento dei criteri di idoneità del donatore. Gli autori hanno analizzato retrospettivamente l'andamento di 202 trapianti di reni provenienti da donatori standard (n. 157) o da donatori marginali secondo la classificazione UNOS (n. 45). I pazienti che avevano ricevuto un organo da donatore marginale presentavano un'età più elevata ed un più lungo periodo di dialisi. Sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi sono risultati l'incidenza di rigetto, la durata del periodo di ripresa funzionale, la durata della ospedalizzazione post-trapianto. A 5 anni la sopravvivenza dei pazienti era rispettivamente del 91% e del 86%; quella dell'organo trapiantato era del 89% vs 80% (non censorizzata), del 95% vs 90% (censorizzata). Tali differenze non risultavano statisticamente significative. Ad un follow-up di 48 mesi la creatinina media era sovrapponibile (1.48 vs 1.77 mg/dL). Differenze statisticamente significative venivano evidenziate nel sottogruppo di pazienti con precedente trapianto: a 5 anni la sopravvivenza dell'organo trapiantato era del 57% nei pazienti con reni provenienti da donatori marginali. Gli autori concludono che i risultati dello studio giustificano l'impiego di reni provenienti da donatori marginali; suggeriscono criteri più restrittivi in caso di allocazione in pazienti con precedente trapianto.*

## How old is old for transplantation?

*Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL*

Am J Transplant 2004; 4 (12): 2067-74.

*Gli autori valutano l'efficacia del trapianto renale nei pazienti di età più avanzata. Vengono studiati 1095 pazienti sottoposti a trapianto renale dal 1989 al 1999 in Scozia; i risultati vengono valutati in quattro gruppi di pazienti selezionati per età (18-49, 50-59, 60-64, >65 anni). Nei pazienti più giovani viene riscontrata una minor incidenza di DGF (19.2% vs 32.7%); nei pazienti di età più avanzata si registra una incidenza di morte con rene funzionante 3 volte superiore. La sopravvivenza dei pazienti a 12 mesi dal trapianto risulta rispettivamente del 98, 92, 87, 91%. Come prevedibile le differenze risultano più evidenti con il prolungarsi del follow-up: a 5 anni la sopravvivenza dei pazienti nei quattro gruppi è del 91, 81, 59 e 66%; a 8 anni del 82, 61, 49, 33%. L'aspettativa di vita nei pazienti con età >65 anni risulta di 6.9 anni, superiore a quella dei pazienti di pari età ancora in dialisi. La sopravvivenza dell'organo trapiantato, censorizzata per morte con rene funzionante, è sovrapponibile a 5 anni nei quattro gruppi (rispettivamente 75, 78, 72, 81%). Gli autori ribadiscono l'importanza del concetto di età biologica in contrapposizione con quello di età anagrafica; i risultati dello studio incoraggiano il trapianto anche in pazienti ben selezionati >65 anni di età, eventualmente nell'ambito di programmi di allocazione degli organi old for old.*

## UREMIA

### Chronic uremia attenuates growth hormone-induced signal transduction in skeletal muscle

*Di Fei Sun, Zhilan Zheng, Padmaja Tummala, Jun Oh, Franz Schaefer and Ralph Rabkin*

J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2630-6.

*La resistenza agli ormoni anabolici è una complicanza riconosciuta dell'insufficienza renale cronica. Tuttavia, le vie metaboliche implicate nei meccanismi di resistenza non sono ancora completamente note. In questo studio gli autori hanno dimostrato che nell'animale uremico è presente un'alterazione del segnale che portano alla fosforilazione di JAK2-GHR-STAT5. Questo difetto sembra essere dipendente da due meccanismi: ridotta fosforilazione per licemente di molecole determinate SOCS-2 (possibilmente correlate ad uno stato infiammatorio) e aumento dell'attività protein-tirosina fosfatase. I dati di questo studio forniscono le basi per suggerire un difetto dell'azione del GH causato dallo stato infiammatorio.*

### Serum Phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease

*Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL*

J Am Soc Nephrol 2005; 16: 520-8.

*L'iperfosforemia è un fattore di rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti in dialisi. Scopo dello studio è stato quello di valutare se i livelli di fosforemia si associano ad aumentato rischio di mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi (IRC). Lo studio è stato condotto retrospettivamente su una coorte 3490 pazienti ambulatoriali (età media 71 anni, 96% di sesso maschile, 45% diabetici, 60% con storia di cardiopatia ischemica) che avevano effettuato esami di laboratorio in almeno 2 occasioni nell'arco di 6 mesi, nel periodo compreso tra il 1999 e il 2000, presso 8 Veterans Affairs' Medical Centers e che erano risultati affetti da IRC. L'end-point primario era la mortalità per qualsiasi causa, l'end-point secondario erano l'infarto miocardico e la morte cardiovascolare. Nel corso di un follow-up medio di 2 anni, il 32% dei pazienti decedeva, il 7.4% entrava in dialisi e il 4.5% veniva perso. Dopo aggiustamento per vari fattori di rischio (età, sesso, razza, comorbilità, emoglobina, creatininemia), i livelli di fosforemia > 3.5 mg/dL si associavano ad un aumento significativo del rischio di mortalità. Il rischio di mortalità aumentava in modo lineare per ogni aumento di 0.5 mg/dL di fosforemia.*