

## I SESSIONE COMUNICAZIONI - NEFROLOGIA CLINICA SALA MONASTERIO

**Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 10.00-11.00**

### IPODISPLASIA RENALE SEGREGANTE COME TRATTO AUTOSOMICO DOMINANTE IN UN'AMPIA DISCENDENZA MULTIGENERAZIONALE ITALIANA

Somenzi D<sup>1</sup>, Mella L<sup>1</sup>, Weng PL<sup>2</sup>, Murtas C<sup>1</sup>, Corbani V<sup>1</sup>, Ferretti S<sup>3</sup>, Ghiggeri GM<sup>4</sup>, Allegrì L<sup>1</sup>, Gharavi AG<sup>2</sup>, Sanna-Cherchi S<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Parma; <sup>2</sup> Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York; <sup>3</sup> Dipartimento di Chirurgia, Unità Operativa di Urologia, Az.Osp. di Parma, Parma; <sup>4</sup> Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto G. Gaslini, Genova

**Introduzione.** L'ipodisplasia renale rappresenta una causa comune di insufficienza renale cronica (IRC) in bambini e giovani adulti. La sua patogenesi è poco nota. Mutazioni nei geni PAX2 e TCF2 sono state riportate in una discreta percentuale di pazienti sporadici. È stata dimostrata un'aggregazione familiare del tratto e recentemente il nostro gruppo ha mappato un locus-malattia sul cromosoma 1p32-33 dimostrando eterogeneità genetica del fenotipo.

**Pazienti e metodi.** Abbiamo individuato un paziente italiano affetto da ipodisplasia renale non sindromica con anamnesi familiare positiva per questo tratto. Abbiamo intrapreso uno screening esteso di tutti i membri familiari disponibili attraverso revisione delle cartelle cliniche e/o studio ultrasonografico ed abbiamo prelevato sangue per estrazione di DNA, previo consenso informato. Abbiamo condotto un'analisi di linkage per loci candidati utilizzando 16 marcatori microsatellitari lungo i loci 1p32-33, PAX2 e TCF2. Abbiamo condotto analisi parametriche utilizzando il programma FASTLINK 4.1. Sono state utilizzate le soglie tradizionali per dichiarare ed escludere linkage.

**Risultati.** Il pedigree includeva 177 individui. Abbiamo raccolto dati clinici e/o esami strumentali per 39 di questi ed ottenuto sangue di 35. 12 individui sono stati considerati affetti, 18 non affetti e 9 con fenotipo sconosciuto. Erano presenti individui affetti su 4 generazioni e la malattia segregava come un tratto autosomico dominante a penetranza incompleta. Solo 3 degli affetti avevano sviluppato IRC e solo in età avanzata. Le analisi genetiche non hanno dimostrato evidenza di linkage per nessuno dei loci testati (LOD score <2 per tutti). Studi di simulazione hanno rivelato un LOD score massimo atteso >6, fornendo l'opportunità di mappare un locus con significatività a livello di tutto il genoma.

**Conclusioni.** Abbiamo descritto probabilmente il pedigree più esteso mai riportato finora per questo fenotipo in cui l'ipodisplasia renale segrega come tratto autosomico dominante a penetranza incompleta. La bassa penetranza di IRC mette in luce la necessità di indagare i membri familiari di pazienti apparentemente sporadici al fine di mettere in evidenza la componente ereditaria di questo tratto. La negatività del linkage per i geni PAX2 e TCF2 è in linea con la letteratura, mostrando che questi sono raramente associati con forme non sindromiche di ipodisplasia renale familiare. Il risultato negativo per il locus sul cromosoma 1p32-33 ci fornisce l'opportunità di trovare un nuovo locus-malattia. Di conseguenza stiamo conducendo un'analisi di linkage su tutto il genoma.

1

### LA DIAGNOSI CLINICA DI MALATTIA ATEROEMBOLICA RENALE: UNA SFIDA MA NON NECESSARIAMENTE "A NEEDLE IN A HAYSTACK". RISULTATI DELLO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

Viola BF<sup>1</sup>, Ravani P<sup>2</sup>, Gaggi R<sup>3</sup>, Santostefano M<sup>4</sup>, Rollino C<sup>5</sup>, Scolari F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Brescia; <sup>2</sup>Divisione di Nefrologia, Cremona; <sup>3</sup>Divisione di Nefrologia, Bologna; <sup>4</sup>Divisione di Nefrologia, Ravenna; <sup>5</sup> Divisione di Nefrologia, Torino

**Introduzione.** La malattia atero-embolica renale (AERD) è causata dall'embolizzazione di cristalli di colesterolo rilasciati da placche aterosclerotiche ulcerate. L'embolizzazione può avvenire spontaneamente o come conseguenza di angiografie o di interventi di chirurgia vascolare.

**Scopo.** Abbiamo valutato in una ampia coorte di pazienti con AERD fattori di rischio, quadro clinico e fattori prognostici della malattia.

**Metodi.** Abbiamo arruolato casi incidenti di AERD in uno studio multicentrico comprendente 11 centri nefrologici italiani. I pazienti sono stati seguiti dalla diagnosi sino alla dialisi o morte. La diagnosi clinica è stata confermata dall'istologia o dall'esame del *fundus oculi* in tutte le forme spontanee e nella maggior parte dei casi delle forme iatrogene. L'analisi statistica è stata condotta con la regressione di COX.

**Risultati.** Abbiamo identificato 354 pazienti con AERD, la maggior parte (83,3%) di sesso maschile. Il follow-up medio è stato di 2 anni. L'età media alla diagnosi era di 71 anni. I pazienti presentavano un'alta prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e di patologia cardiovascolare. Le forme spontanee di AERD sono risultate essere il 23.5% dei casi. Nelle forme iatrogene (77.5% dei casi) il più comune fattore scatenante è stata la arteriografia con accesso femorale. Il pattern di presentazione clinica renale più comune è stata l'insufficienza renale acuta/subacuta che è risultata più frequente nelle forme iatrogene rispetto alle spontanee (93.3 vs 31.3%, P<0.001). Il 32.7% dei pazienti (116) è stato sottoposto a trattamento dialitico. In 83 pazienti il trattamento dialitico è stato definitivo. La più frequente sede extrarenale di embolizzazione di cristalli di colesterolo sono stati gli arti inferiori (sindrome delle dita blu). Fattori prognostici negativi sulla sopravvivenza renale sono risultati l'insufficienza cardiaca (P<0.001), la gravità dell'insufficienza renale (P<0.001), l'età maggiore di 70 aa (P=0.039), le forme iatrogene (P<0.001), la presentazione con insufficienza renale acuta/subacuta (P<0.001), la presenza di lesioni periferiche (P<0.007) ed il coinvolgimento gastrointestinale (P<0.001). Durante lo studio 102 pazienti sono morti, la maggior parte (80%) per patologia cardiovascolare. Il rischio di dialisi o di morte è risultato ridotto del 50% in caso di trattamento con statine. La terapia con steroidi non è risultata efficace.

**Conclusioni.** Abbiamo identificato le caratteristiche cliniche della AERD. La diagnosi clinica *pre-mortem* di AERD è possibile in una quota significativa dei casi. La prognosi dipende da severità dell'embolizzazione e dai fattori comorbidi. Il trattamento con statine è associato ad un effetto protettivo.

2

### LA GRAVIDANZA INFLUENZA LA PROGNOESI A LUNGO TERMINE DELLA NEFROPATIA IgA? RISULTATI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO

Limardo M<sup>1</sup>, Pozzi C<sup>1</sup>, Torres D<sup>2</sup>, Beati S<sup>3</sup>, Magistrone R<sup>4</sup>, Gregorini G<sup>5</sup>, Ambrosio G<sup>6</sup>

per il "Gruppo di studio rene e gravidanza" della Società Italiana di Nefrologia  
<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A. Manzoni", Lecco; <sup>2</sup>Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico di Bari, Bari; <sup>3</sup>Nefrologia Universitaria, Ospedale "S. Chiara", Pisa; <sup>4</sup>Nefrologia e Dialisi, Policlinico di Modena, Modena; <sup>5</sup>Nefrologia e Dialisi, Spedali Civili, Brescia; <sup>6</sup>Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

**Introduzione.** La nefropatia IgA (IgAN) è una patologia spesso caratterizzata da un esordio durante l'infanzia o l'adolescenza; vi sono quindi molte giovani donne con questa nefropatia che vanno incontro a gravidanza. Non è ancora chiaro se la gravidanza abbia un'influenza sulla prognosi a lungo termine della IgAN. Gli studi disponibili hanno dato risultati contrastanti e in molti casi hanno considerato un tempo di osservazione troppo breve.

**Scopo.** Scopo di questo studio osservazionale retrospettivo multicentrico è stato valutare se la gravidanza è associata ad una peggiore prognosi a lungo termine della IgAN.

**Pazienti e metodi.** Sono state considerate donne con diagnosi istologica di IgAN nel periodo 1980-2001, con età compresa tra 18 e 35 anni al momento della biopsia e con un periodo di osservazione di 5-25 anni dopo la biopsia. Sono stati raccolti i seguenti dati, registrati al momento della biopsia e in seguito ogni 5 anni: creatinemia (Cr), proteinuria 24 ore, presenza o comparsa di ipertensione arteriosa, grado di danno istologico alla biopsia (secondo Churg e Sobin), esito di eventuali gravidanze, terapie con ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina-II, steroidi e immunosoppressori.

Come end-point primario è stata considerata la progressione dell'insufficienza renale, stimata sulla base del raddoppio della Cr. Sono stati considerati end-point secondari l'evoluzione della proteinuria nel tempo e la comparsa di ipertensione. I dati delle donne che non hanno avuto gravidanze (gruppo 1) e di coloro che hanno avuto gravidanze (gruppo 2) sono stati messi a confronto.

**Risultati.** In 22 Centri Italiani di Nefrologia sono stati raccolti i dati di 134 pazienti: 56 nel gruppo 1 e 78 nel gruppo 2. Le caratteristiche cliniche (età, Cr, proteinuria, prevalenza di ipertensione arteriosa, grado istologico) al momento della biopsia sono risultate simili nei due gruppi. Il tempo mediano di osservazione è stato 10 anni (range 5-20). Il 32% (gruppo 1) e il 38% (gruppo 2) delle pazienti è stato trattato con steroidi, il 9% (gruppo 1) e il 13% (gruppo 2) con immunosoppressori, mentre gli ACE-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II sono stati impiegati rispettivamente nel 39% e nel 53% delle pazienti. Il raddoppio della Cr è stato osservato nel 10.7% (gruppo 1) e nel 7.7% (gruppo 2) delle pazienti (p=0.55). Due donne del gruppo 1 ed una donna del gruppo 2 hanno raggiunto l'insufficienza renale cronica terminale. L'evoluzione della proteinuria è risultata simile: gruppo 1:

(segue)

0.99 g al momento della biopsia, 0.52 g dopo 5 anni, 0.59 g dopo 10 anni, 0.17 g dopo 15 anni, 0.75 g dopo 20 anni; gruppo 2: 1.12 g al momento della biopsia, 0.6 g dopo 5 anni, 0.59 g dopo 10 anni, 0.64 g dopo 15 anni, 0.58 g dopo 20 anni. La comparsa di ipertensione arteriosa è stata osservata rispettivamente nel 10.7% e nel 16.6% delle donne del gruppo 1 e del gruppo 2 (p=0.33).

**Conclusioni.** La gravidanza non sembra essere associata ad una peggiore prognosi a lungo termine della IgAN.

3

**AGGREGAZIONE FAMILIARE DI ANOMALIE CONGENITE DEL RENE E DELLE VIE URINARIE IN UN ISOLATO GENETICO DELLA PROVINCIA DI BRESCIA: RISULTATI DELLO STUDIO CLINICO-EPIDEMIOLOGICO E GENEALOGICO**

Izzi C, Jeannin G, Viola BF, Prati E, Foramitti M, Rozzi M, Sottini L, Turina S, Venturelli C, Scolari F  
Cattedra e Divisione di Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

**Introduzione.** Le anomalie congenite del rene e delle vie urinarie (CAKUT) sono frequenti, rappresentando il 30-50% delle anomalie fetali in gravidanza; l'incidenza all'ecografia fetale è di 1 su 500. Le CAKUT comprendono uno spettro di malformazioni del rene, delle giunzioni uretero-pelvica e uretero-vescicale, della vescica e dell'uretra. Rappresentano il 50% delle cause di ESRD nell'infanzia e il 10% nell'adulto. Le CAKUT si presentano solitamente in forma sporadica e più raramente in forme familiari. Ad oggi nell'uomo sono stati identificati alcuni geni responsabili di forme sindromiche di CAKUT, quali PAX2, KAL, EYA1, SIX1, SALL1 e HNF-1β. L'analisi di geni candidati in forme di CAKUT non sindromiche ha permesso di identificare mutazioni nei geni del sistema RAA e dell'Uroplakina IIIa, ma l'eziologia della maggior parte delle forme non sindromiche rimane sconosciuta. Recentemente abbiamo identificato un locus per l'ipoplasia renale in 7 pedigree con ipoplasia renale familiare; la regione cromosomica candidata è ampia e per procedere con l'identificazione del gene una strategia è acquisire nuove famiglie con numerosi affetti. Queste difficoltà metodologiche possono essere superate con le popolazioni isolate, geneticamente omogenee. Lo studio di affetti appartenenti ad un isolato genetico permette l'identificazione delle regioni genomiche comuni, "identiche per discendenza" ereditate da un progenitore comune e condivise dai soli individui affetti. Inoltre le comuni abitudini ambientali comportano una riduzione del background ambientale "noise", facilitando l'identificazione di fattori genetici.

**Scopo.** Identificazione e caratterizzazione clinica degli affetti da CAKUT in una popolazione isolata della provincia di Brescia.

**Metodi.** Studio clinico-epidemiologico sulle malattie multifattoriali in 580 abitanti di un isolato genetico. Screening urinario ed ecografico di tutti i parenti di primo grado dei casi affetti da CAKUT.

**Risultati.** Frequenza delle CAKUT 1:38. Abbiamo identificato 15 affetti da CAKUT: reflusso vescicoureterale (6 casi), stenosi del giunto pielo-ureterale (2 casi), agenesia renale monolaterale (2 casi), instabilità vescicale (1 caso), siringocele (1 caso) diverticolo vescicale (1 caso), rene a ferro di cavallo (1 caso), estrofia vescicale (1 caso). Lo studio genealogico ha permesso di ricondurre tutti gli affetti ad un unico grande pedigree con un progenitore comune; alcuni affetti appartengono a famiglie nucleari; altri sono correlati con una parentela di secondo grado. L'analisi della segregazione della malattia permette di

(segue)

ipotizzare un pattern di trasmissione di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta.

**Conclusioni.** L'aggregazione di CAKUT con varie anomalie nello stesso pedigree supporta l'ipotesi di una patogenesi genetica comune. Lo studio genetico molecolare in corso potrebbe permettere l'identificazione di nuovi geni candidati nella patogenesi delle malformazioni del rene e delle vie urinarie.