

NEFROLOGIA CLINICA

Nefrologia clinica

POD

CARATTERISTICHE CLINICHE DI CASI DI NEFROPATIA A DEPOSITI IgA IN REMISSIONE STABILE

Amore A¹, Camilla R¹, Peruzzi L¹, Rollino C², Colla L³, Caramello E⁴, Airolidi A⁵, Stratta P⁵, Giacchino F⁶, Savoldi S⁷, Mazzucco G⁸, Marrazzi F⁹, Formica M⁹, Manganaro M¹⁰, Coppo R¹

¹Nefrologia Dialisi Trapianto, Osp. Universitario R. Margherita, Torino; ²Nefrologia e Dialisi, Osp. G. Bosco, Torino; ³Nefrologia Dialisi Trapianto, Ospedale Malinette, Torino; ⁴Nefrologia Dialisi, Ospedale Infermi, Biella; ⁵Cattedra Nefrologia, Università Novara; ⁶Nefrologia Dialisi, Ospedale Civile, Ivrea; ⁷Nefrologia Dialisi, Osp. Ciriè, Ciriè; ⁸Cattedra Anatomia Patologica, Univ. Torino, Torino; ⁹Nefrologia Dialisi, Osp S. Croce, Cuneo; ¹⁰Nefrologia Dialisi, Osp. Mauriziano, Torino

È segnalato che la glomerulonefrite a depositi IgA (IgAN) possa andare incontro a remissione nel 5-30% dei casi a seconda delle casistiche. Tuttavia scarso interesse è stato rivolto finora allo studio di questi casi ad andamento diverso dalla maggioranza dei pazienti con IgAN.

Questo studio ha focalizzato l'attenzione sui segni clinici all'esordio della malattia e durante il follow-up (FU) di un gruppo di pazienti con remissione stabile della IgAN grazie alla collaborazione di 8 Centri di Nefrologia del Piemonte.

Otto Centri di Nefrologia hanno esaminato retrospettivamente le casistiche di pazienti affetti da IgAN, selezionando i casi in remissione da almeno 3 anni. I criteri di arruolamento erano: a) assenza di ematuria microscopica significativa (assente oppure + al deep stick o < 5 GR/pcm), assenza o proteinuria minima (proteinuria < 250 mg/die o rapporto prot/ creat < 0.2), funzione renale normale (Clearance creatinica -CrCl- > 90 ml/min), normotensione spontanea o ottenuta con ipotensivi (inclusi ACE-I o antagonisti recettoriali dell'Angiotensina).

Sono stati rivalutati 326 pazienti con IgA con un FU > 3 anni. Tra questi 47 (13.9%) rispondevano ai criteri di inclusione. L'età media alla diagnosi era 25.8±15.4anni (21 ≤18 anni), il rapporto M/F era 2.3. Il FU era di 13.3±7.1 anni (uguale in adulti- Ad- e bambini Bam-). In 32/47 pazienti (68%) l'esordio è stato caratterizzato da macroematuria, più frequente nei bambini (81%) che negli adulti (58%). Solo 4/47 pazienti, tutti adulti, mostravano una contrazione della CrCl all'esordio (62-87 ml/min), normalizzata durante il FU. Iperensione era presente all'esordio in 7/47 pazienti (solo Ad).

I valori medi di proteinuria all'esordio erano 1.06± 1.48 g/die. In 11/47 pazienti la proteinuria era <250 mg/die all'esordio e si è mantenuta stabile durante tutto il FU. In 18/47 (38%) pazienti la proteinuria era ≥1 g/die (range 1-9.7 g/die), in eguale misura negli Ad e nei Bam. In questi pazienti con proteinuria severa il tempo mediano di remissione

(segue)

PO

STENOSI DELL'ARTERIA RENALE E INSUFFICIENZA RENALE COME ESORDIO CLINICO IN UN GIOVANE PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Barbano B¹, Gigante A¹, Amoroso A², Polidori L¹, Borghesi F¹, Renzulli R¹, Martina P¹, Lai S¹, Di Donato D¹, Cianci R¹

¹Dai Nefro-Urologia, Sapienza, Università di Roma; ²Dipartimento Medicina Clinica, Sapienza, Università di Roma

Un giovane di 23 anni era inviato presso il nostro Dipartimento per insufficienza renale di recente insorgenza (creatinina di 1.8 mg/dl), pressione arteriosa non controllata (170/110 mmHg) e *claudicatio intermittens*. Un eco-color-Doppler (ECD) delle arterie renali mostrava una stenosi > 90% dell'arteria renale destra e rene sinistro grinzoso, mentre un ECD degli arti inferiori mostrava dissecazione dell'arteria femorale superficiale sinistra e occlusione dell'arteria iliaca esterna di destra. Una angio-TC mostrava numerose alterazioni vascolari splanchniche (occlusione delle arterie epatica destra e mesenterica superiore, calibro ridotto dell'arteria splenica, arcata di Riolo come circolo collaterale). Il paziente si sottoponeva ad angioplastica e stenting dell'arteria renale destra con risoluzione della stenosi. Gli esami di laboratorio mostravano anticorpi IgG anticardiolipina (aCL) >120 GPL/ml, positività del LAC (219,6 sec), PTT > 200 sec, iperomocisteinemia, ANA e anticorpi anti ds-DNA negativi. Altri parametri di ipercoagulabilità (proteina C, proteina S, antitrombina III, Fattore V di Leiden, fibrinogeno, aPTT e D-dimero) erano nella norma.

Abbiamo quindi fatto diagnosi di sindrome anticorpi antifosfolipidi (APS) primitiva.

Il paziente era in trattamento con eparina, a causa delle altre procedure vascolari da effettuare, e con farmaci anti-ipertensivi (losartan 50mg/die, nifedipina 30mg/die). Dopo tre mesi il paziente presentava una restenosi dell'arteria renale destra, trattata con angioplastica. Contemporaneamente veniva rivascularizzato l'asse iliaco con posizionamento di stent. Successivamente al riscontro di proteinuria non nefrosica e alla positività di ANA e anticorpi anti ds-DNA decidiamo di effettuare una biopsia renale. La microscopia ottica mostrava alterazioni tipiche della nefropatia da APS (APSN): lesioni ischemiche dovute a stenosi dell'arteria renale, aree di atrofia corticale subcapsulare, iperplasia fibrosa dell'intima ed arteriosclerosi di grado lieve. L'immunofluorescenza era negativa. Alla luce del risultato biotico non erano soddisfatti i criteri ACR per la diagnosi di LES ed il paziente veniva trattato con i soli anticoagulanti orali (INR >3.5 < 4.5) e terapia anti-ipertensiva. Al follow-up di 12 mesi il paziente ha un buon controllo della pressione arteriosa e funzionalità renale stabile (creatinina di 1.4 mg/dl).

La APS si associa con il LES in una alta percentuale di casi. L'assenza di connettivopatie

(segue)

(raggiungimento di proteinuria <250 mg/die) è stato 6 mesi (IQ 3-24). La remissione è stata persistentemente stabile per un tempo mediano di 98.7 mesi (IQ 78-144) sino alla fine del FU.

I 18 pazienti con proteinuria ≥1 g/die (media 2.17±1.9 g/die) all'esordio hanno ricevuto vari trattamenti: 10 casi sono stati trattati con steroidi (7 pazienti con boli di metilprednisolone e 3 per os). Quattro pazienti sono stati trattati con ACE-I e 4 non hanno ricevuto nessuna terapia.

Nella coorte di pazienti studiati alla fine del FU 22/47 (51%) assumevano ancora ACE-I e 3 (5%) ARB. Nessun paziente assumeva terapia combinata.

In conclusione, un sottogruppo di pazienti con IgAN è andato incontro a remissione della malattia con una durata mediana di 8 anni. In molti casi la remissione è stata precoce, talora 3 mesi dopo la diagnosi biotica. Nei restanti il tempo è stato variabile, talora dopo anni di malattia. In circa il 50% dei casi la remissione è stata verosimilmente spontanea, in altri può essere stata secondaria al trattamento con ACE-I e nel 50% dei casi con proteinuria nefrosica gli steroidi possono aver giocato un ruolo.

Ulteriori studi in questa coorte di pazienti con IgAN con remissione prolungata potrebbero chiarire alcuni aspetti dei meccanismi della storia naturale della malattia.

caratterizza la forma primaria della sindrome. La presenza di trombosi venose non è statisticamente associata con la positività del LAC, ma con la presenza di aCL. Come nel nostro caso, la presenza di una alta positività del LAC potrebbe rappresentare una condizione predisponente lo sviluppo di trombosi arteriose. L'APSN è associata con la APS extrarenale, soprattutto trombosi arteriose ed aborti, ma non con le trombosi venose. Inoltre rappresenta un fattore di rischio indipendente che contribuisce all'elevata prevalenza di ipertensione, fibrosi interstiziale ed elevati valori di creatinina. La terapia anticoagulante prolungata, con INR > 3.5 < 4.5 rappresenta il trattamento di scelta per evitare la ricomparsa di trombosi.

PO

THE CORRELATION OF HYPERTENSION AND RENAL STRUCTURE IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Barbullushi M, Idrizi A, Koroshi A, Kodra S, Strakosha A, Bajrami V, Makaj M, Thereska N, Service of Nephrology, Uhc Mother Teresa, Tirana

Introduction. Hypertension is a common complication of many renal diseases, and autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is no exception. It has been reported to occur in 13% to 81% of ADPKD patients at the time of their initial presentation. Increased blood pressure in ADPKD often precedes renal failure. It is thought to play a major role in the progression of renal failure in these patients. Renal structure (kidney size and cystic renal volumes) has been shown to play an important role on the pathogenesis of hypertension in ADPKD and on the renal function. We have evaluated the frequency of hypertension in 200 ADPKD patients during a period of 15 years. We also have studied the role of renal cystic enlargement in initiating hypertension in ADPKD.

Patients and methods. Two hundred ADPKD patients were divided in two groups: first group of 92 patients with normal renal function, and second group of 108 patients with chronic renal failure (serum creatinine level > 1.5 mg/dl). Renal volume was calculated using the following formula for a modified ellipse: $4/3 \pi (\text{length}/2) (\text{anterior-posterior diameter}/4 + \text{width}/4)$. Risk ratio was calculated using the Cox proportion hazards regression model. Differences between groups were determined by nominal regression analysis. All variables are presented as mean \pm one standard error. Differences were considered significant at the $p < 0.05$ levels.

Results. Hypertension was observed in 140 ADPKD patients (70%) [mean age was 46 ± 4.6 years (range 18-70 years)]: 56 patients of first group, with normal renal function (61%) and 84 patients of second group, with chronic renal failure (79%), and in 88 males and 52 females. The kidney size (longitudinal diameter) was significantly greater in the hypertensive patients compared with those normotensive (16.36 ± 1.9 cm vs. 12.9 ± 1.06 cm, $p < 0.039$). Systolic and diastolic blood pressure correlated with kidney size ($r = 0.55$; $r = 0.63$). Also, mean renal volume was significantly greater in the hypertensive patients versus the normotensive patients (590 ± 43 cm³ vs. 365 ± 45 cm³, $p < 0.005$).

Conclusions. A relationship between structural deformation and hypertension in the ADPKD patients has been suggested. In the present study, hypertension was associated with greater renal structural abnormalities. Specifically, the hypertensive ADPKD patients have greater renal volumes and cystic involvement than well-matched normotensive ADPKD patients. This supports the hypothesis that cyst decompression has been associated with a decrease in blood pressure and an improvement of renal function.

POD

INFEZIONI VIRALI E GLOMERULOPATIE PRIMITIVEBenetti E¹, Squarzon E², Carasi C¹, Della Vella M³, Barzon L², Murer L¹
¹Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università di Padova, Padova; ²Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova, Padova; ³Laboratorio di Immunopatologia e Biologia Molecolare del Rene, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università di Padova, Padova

È noto che le infezioni virali potrebbero rappresentare l'agente eziologico in molte glomerulopatie, tuttavia nella maggior parte dei casi il ruolo dei virus nella patogenesi della malattia renale non è così ben definito come nelle infezioni batteriche. Scopo del nostro studio è stato di valutare la possibile relazione tra infezione virale e glomerulopatia idiopatica. Abbiamo analizzato retrospettivamente la presenza di sequenze virali di Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Human Herpesvirus-6 (HHV6), Polyoma BK virus (BKV), Parvovirus B19 (B19) in 69 biopsie di rene nativo di bambini (M/F 38/31, età 8 ± 5 anni) con sindrome nefrosica o proteinuria persistente, rispetto ad un gruppo di controllo rappresentato da 78 donatori di rene (età 15 ± 11 anni, biopsia eseguita durante la chirurgia di banco).

I quadri istologici comprendevano 31 glomerulosclerosi focali segmentali, 24 lesioni minime, 10 glomerulonefriti membranoproliferative, 4 nefropatie membranose. Il 95% dei bambini aveva ricevuto terapia con steroidi (\pm altri immunosoppressori) prima della biopsia. Nelle biopsie di controllo, B19 è stato isolato nel 30% e HHV6 nel 25% dei campioni; CMV, EBV, BK sono stati isolati nell'1% dei donatori. Nella popolazione di studio, la positività virale globale era del 53% e nel 45% dei positivi i virus erano presenti in confezione. Mentre la positività per CMV, EBV, B19 e HHV6 non era significativamente differente rispetto ai controlli, BK è risultato più frequentemente positivo ($p = 0.03$), soprattutto nella nefropatia membranosa ($p = 0.03$). Nel 24% dei pazienti era disponibile il dato sierologico o viremico eseguito al momento della biopsia e 2 pazienti con positività su tessuto per B19 presentavano anche una DNAemia positiva.

I nostri dati suggeriscono che i virus possano essere implicati nella patogenesi delle glomerulopatie primitive associate a sindrome nefrosica o proteinuria. È noto che i virus possono essere riattivati dagli steroidi, per cui è ipotizzabile anche che, nel contesto dell'immunosoppressione, i virus possano contribuire alla progressione del danno glomerulare. Per confermare tale ipotesi sarà necessario uno studio prospettico, che comprenda una valutazione sierologica e viremica all'esordio della malattia, il monitoraggio della viremia durante il decorso della malattia e la valutazione degli outcome. Inoltre, per definire il meccanismo patogenetico sarebbero utili lo studio della localizzazione del virus nel tessuto renale, l'analisi dei trascritti della fase replicativa e degli antigeni virali, lo studio dell'espressione di citochine, chemochine, molecole di adesione e dell'immunità cellulo-mediata e dell'autoimmunità.

POD

UNA NUOVA MUTAZIONE DI WTI TRASMESSA IN TRE GENERAZIONI DELLA STESSA FAMIGLIABenetti E¹, Caridi G², Malavventura C³, Dagnino M², Artifoni L⁴, Ghiggeri GM², Murer L¹
¹U.O. di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università di Padova, Padova; ²Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ³Clinica Pediatrica, Arcispedale S. Anna, Ferrara; ⁴Laboratorio di Immunopatologia e Biologia Molecolare del Rene, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università di Padova, Padova

Il gene WT1 (Wilms Tumor gene 1) gioca un ruolo essenziale nello sviluppo del rene e dell'apparato urogenitale. Mutazioni di WT1, prevalentemente localizzate nell'esone 8 e 9, si associano a sindrome di Denys-Drash, caratterizzata da quadro istologico di sclerosi mesangiale diffusa (SMD), pseudoermafroditismo e tumore di Wilms, e sindrome di Frasier, caratterizzata da quadro istologico di glomerulosclerosi focale e segmentale (FSGS), pseudoermafroditismo e gonadoblastoma. In letteratura sono state riportate mutazioni di WT1 anche in casi isolati di SMD o FSGS.

Riportiamo la variante di sequenza c.1208G>A nell'esone 9 di WT1, mai segnalata in letteratura, identificata in un ragazzo di 15 anni con proteinuria non nefrosica (1.5 g/die). All'anamnesi familiare, padre e zia paterna in dialisi per IR con ipertensione e proteinuria, cugina paterna con proteinuria e nonno paterno trapiantato di rene. La variante c.1208G>A è stata evidenziata in tutti i membri affetti della famiglia, ma non è stata mai osservata in 336 cromosomi di controllo. Tale mutazione determina la sostituzione di un'arginina, altamente conservata, con una lisina in posizione 403 del terzo zinc finger-domain.

Questa nuova mutazione di WT1 rappresenta il quarto caso di trasmissione familiare di una mutazione di WT1 associata a FSGS isolata. L'assenza di tumore di Wilms (e fenotipi correlati) in tutto il nucleo familiare, suggerisce che le alterazioni del gene WT1 si associno ad una variabilità fenotipica più ampia di quanto finora descritto. Emerge quindi l'importanza di riconsiderare ed estendere la correlazione genotipo-fenotipo delle mutazioni di WT1.

PO

UN CASO "ATIPICO" DI NAIL PATELLA SYNDROME AD INTERESSAMENTO PREVALENTE RENALEBesso L, Daidola G, Colla L, Fenocchio CM, Burdese M, Ariaudo C, Basso E, Segoloni GP
Scu Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Aou S. Giovanni Battista, Torino

Un uomo di 60 anni veniva ricoverato in nefrologia per eseguire accertamenti a seguito del riscontro ad esami laboratoristici effettuati per comparsa di edemi declivi di proteinuria ai limiti del range nefrosico (3 g/24 ore) con protidemia, albuminemia e funzione renale nei limiti di norma, ipercalcemia (Ca 2.71 mmol/l), sospetta componente monoclonale al QPE. In anamnesi artro-mialgie da alcuni mesi e sindrome del tunnel carpale bilaterale. Ai test emato-urinari effettuati si riscontravano 3 componenti monoclonali all'immunofissazione sierica, IgG λ , IgA λ , ed una componente costituita da sole catene leggere, la presenza di Bence jones, rappresentante l'80% del quadro proteico urinario, una retroinibizione immunoglobulinica (IgG 412 mg/dl, IgM 14 mg/dl, IgA 271 mg/dl), l'Nt pro-BNP di 1200/mm³, la β 2 microglobulina di 3.8 mg/l. Gli esami strumentali escludevano segni di amiloidosi cardiaca. Alla BOM emergeva un'invasione diffusa del midollo da parte di plasmacellule atipiche con restrizione clonale IgA λ compatibile con quadro di mieloma per cui veniva avviato trattamento chemioterapico con ciclo DAV, successivamente sostituito con MEL-DEX per l'insorgenza di una severa mucosite del cavo orale. L'esame istopatologico renale evidenziava una positività di aspetto lineare per catene leggere λ nelle membrane basali glomerulari all'IF che, associata ad un quadro microscopico ottico nella norma, risultava di incerta interpretazione, per cui si procedeva con l'indagine ultrastrutturale. Durante il follow-up, per il progressivo sviluppo di macroglossia, il paziente veniva sottoposto ad una biopsia labiale che risultava positiva per la ricerca di sostanza amiloide. Dal punto di vista nefrologico si assisteva ad una buona risposta in termini proteinurici (Cr_s 0.6 mg/dl, PTO 0.3 g/24 ore). Perveniva quindi il referto della ME: presenza di aree elettroneurifluenti localizzate in sede intramembranosa o paramesangiale con presenza di fibrille riferibili a collagene suggestive per un danno renale in corso di Nail Patella Syndrome. La NPS è un raro disordine genetico a trasmissione autosomica dominante determinata da una mutazione del gene LMX1B, che codifica per un fattore trascrizionale implicato nella regolazione della sintesi di proteine essenziali per il regolare sviluppo dell'apparato scheletrico e della membrana basale glomerulare quali il collagene di tipo IV, la podocina e la CD2AP. La presentazione clinica, estremamente variabile, è caratterizzata da prevalenti alterazioni ungueali (98%) ed osteoarticolari (70%), cui possono associarsi segni e sintomi di interessamento renale (30-50%), comprendenti proteinuria, ematuria, edemi ed ipertensione arteriosa. Mutazioni *de novo* sono riportate nel 12% dei casi. Ad una rivalutazione del paziente non emergevano

(segue)

segnali radiologici di interessamento rotuleo ed iliaco; in sede ungueale si riscontravano lesioni distrofiche associate alla chemioterapia. In letteratura era stato già descritto un caso di lesioni renali Nail Patella-Like in assenza di anomalie scheletriche (Dombros, 1982). È stata quindi programmata una consulenza genetica per valutare la necessità di estendere le indagini alla progenie del nostro paziente per una diagnosi precoce ed un adeguato trattamento delle complicanze renali ed extrarenali della malattia.

POD

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) È UN PREDITTORE DI MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Donato V, Fazio R, Bono C, Buemi M, Utsim e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina, Messina

È noto che lo scompenso cardiaco congestizio (CHF), condizione patologica gravata da elevata mortalità, si associa ad una alterazione sistemica del bilancio di diverse citochine principalmente come conseguenza dell'instaurarsi di uno stato di infiammazione e sofferenza d'organo sistemica. In alcuni casi, alcuni fattori infiammatori si sono rivelati persino utili nel predire diversi outcome nel breve e medio termine, consentendo una stratificazione del rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da tale patologia. Il rene, com'è noto, rappresenta un'importante vittima delle alterazioni emodinamiche e metaboliche secondarie al CHF: l'estrema compromissione della sua funzione presagisce la comparsa della cosiddetta sindrome cardio-renale, condizione gravata da elevata mortalità. Con il presente studio prospettico abbiamo voluto valutare se NGAL, un biomarker tubulare ben conosciuto in nefrologia per le sue capacità predittive sulla comparsa di insufficienza renale acuta e progressione della malattia renale cronica, possa avere un valore prognostico per la stratificazione del rischio di mortalità cardiovascolare in una coorte di 46 pazienti affetti da CHF, categorizzati secondo la loro severità clinica di malattia (classe NYHA).

All'analisi basale, i livelli circolanti di NGAL si sono rivelati in questi pazienti nettamente aumentati rispetto a soggetti di controllo (458.5 [62.5-1212.4] vs. 378 [15.9-46.5] ng/ml; $p < 0.0001$). Inoltre tali valori hanno dimostrato un trend parallelo con la severità dello scompenso, raggiungendo i massimi valori in pazienti in IV classe NYHA (p for trend=0.005). NGAL è risultato peraltro direttamente correlato alla pressione sistolica ($R=0.19$, $p:0.05$) ed inversamente ad albumina ($R=-0.18$, $p:0.05$) e frazione di eiezione ($R=-0.19$, $p:0.05$).

Durante il periodo di osservazione (media 19.2 mesi), 17 pazienti (37%) hanno presentato un evento cardiovascolare fatale mentre i rimanenti 29 (63%) completavano il follow-up. I livelli basali di NGAL dei deceduti risultavano statisticamente aumentati rispetto a quelli dei sopravvissuti ($p=0.04$) e l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier mostrava che soggetti con valori basali di NGAL > 783 ng/ml presentavano un'elevata mortalità cardiovascolare ($p=0.001$; Log-Rank Test) ed un incrementato rischio di morte (HR 4.08) rispetto agli altri.

Questi risultati suggeriscono un importante coinvolgimento di NGAL nella patogenesi e nella progressione degli adattamenti renali sistemici al CHF, similmente a quanto pre-

(segue)

CO

RICERCA DI MUTAZIONI DEL GENE LCAT NELLA POPOLAZIONE DIALITICA: UNO STUDIO GENETICO EPIDEMIOLOGICO

Boscutti G¹, Calabresi L², Boer E¹, Conca P², Gerini U³, Mioni R⁴, Rossi G⁵, Cimolino M⁶, Irlando A⁷, Mengozzi G⁸, Milutinovic N¹, Martone M¹, Franceschini G²

¹Soc Nefrologia e Dialisi Ass2 "Isontina", Gorizia; ²Center Grossi Paoletti, Dipartimento di Farmacologia Università degli Studi di Milano, Milano; ³Soc Nefrologia e Dialisi Az. Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Trieste; ⁴Soc Nefrologia, Dialisi e Trapianto Az. Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine; ⁵Emodialisi Ass3 "Alto Friuli", Tolmezzo; ⁶Soc Nefrologia e Dialisi Ass6 "Friuli Occidentale", Pordenone; ⁷Soc Nefrologia e Dialisi Ass4 "Medio Friuli", S. Daniele; ⁸Soc Dialisi Ass5 "Basso Friuli", Palmanova

L'enzima LCAT è responsabile della esterificazione del colesterolo (C) plasmatico; gli omozigoti per mutazioni del gene LCAT presentano un deficit della attività enzimatica che può essere totale (Familial LCAT Deficiency, FLD) ed associarsi così ad una lipidosi con nefropatia evolutiva o parziale (Fish Eye Disease, FED); in entrambi i casi il livello sierico di C-HDL è estremamente basso. Bassi livelli di C-HDL caratterizzano anche gli eterozigoti per queste patologie. In passato abbiamo diagnosticato 4 casi di FLD in 3 distinte famiglie della nostra Regione; in 2 di queste il difetto genetico è stato caratterizzato ed i pazienti sono risultati omozigoti per il proprio, privato, difetto. Nel mondo sono descritte complessivamente poco più di 50 famiglie con LCAT-deficiency.

Materiali e metodi. Abbiamo deciso di studiare tutta la popolazione dialitica della Regione per riconoscere eventuali nuovi pazienti portatori di LCAT-deficiency, anche nella ipotesi che l'incidenza della patologia fosse aumentata localmente; per orientare lo screening abbiamo estratto dalla popolazione dialitica tutti i pazienti con HDL-colesterolo < 28 mg/dl (5° percentile della popolazione italiana). Questi pazienti sono stati studiati per quanto riguarda il loro assetto lipidico determinando anche il rapporto C-libero/C-esterificato plasmatico; inoltre tutti questi pazienti sono stati sottoposti al sequenziamento completo del gene LCAT.

Risultati. Tutti i Centri Nefrologico-Dialitici della Regione hanno partecipato allo studio. Al giugno del 2008 i pazienti in trattamento sostitutivo dialitico (HD + DP) nella nostra Regione erano 905; 61 di questi (6.7%) avevano un C-HDL < 28 ai controlli routinari effettuati nei Centri di competenza e sono stati inseriti nello studio. La distribuzione tra i Centri Dialisi regionali dei pazienti con C-HDL < 28 mg/dl risultava del tutto ineguale, a macchia di leopardo, con valori che andavano dal 1.9% al 24% del totale della popolazione dei singoli Centri. I pazienti così selezionati erano 48 maschi, età 64±13 anni (M±DS) e 13 femmine età 64±14 anni. In uno solo di questi pazienti l'analisi del gene LCAT ha messo

(segue)

cedentemente osservato nel corso di diverse malattie renali croniche. Non meno importante, questo studio estende per la prima volta le applicazioni predittive di NGAL oltre il campo della malattia renale per sé, suggerendo come questo biomarker presenti un'utilità non indifferente anche per la stratificazione del rischio di mortalità cardiovascolare di pazienti con scompenso cardiaco.

in evidenza una condizione di eterozigosi per una mutazione puntiforme di una singola base (Esone 6 del gene LCAT; c1289C/T; P406L). Questo difetto è nuovo e diverso dagli altri due descritti in precedenza in questa Regione.

Conclusioni. La prevalenza di pazienti con C-HDL < 28 mg/dl nella popolazione dialitica della Regione analizzata è assimilabile a quanto rilevabile nella popolazione generale italiana. Il nostro lavoro conferma che il deficit di LCAT è una condizione rara anche in questa Regione, dove sembrava essere più rappresentato. Programmi di screening di questa rara patologia, anche su popolazioni selezionate come quelle dei pazienti in trattamento sostitutivo dialitico, appaiono poco efficaci ed efficienti: diffondere la conoscenza del quadro clinico della patologia potrebbe essere preferibile.

PO

INIBITORI DELL'HBV DNA POLIMERASI: UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA ASSOCIATA AL VIRUS DELL'EPATITE B

Bruno F, De Fabritius M, Mezzopane D, Stallone G, Infante B, Gesualdo L
S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto-Dipartimento di Scienze Biomediche - Università Degli Studi di Foggia

La Glomerulonefrite membranosa (GNM) è una malattia renale caratterizzata dall'ispessimento uniforme della parete dei capillari glomerulari causata dalla deposizione subepiteliale di immunocomplessi. La GNM in alcuni casi nel può essere causata, da infezioni virali.

Riportiamo il caso clinico di un uomo di 30 anni con epatopatia cronica HBV-correlata, con sindrome nefrosica secondaria a GNM, istologicamente accertata, in trattamento con terapia steroidea. Per la persistenza della sindrome nefrosica ed il rialzo dei valori di transaminasemia, con incremento della carica virale, veniva sospesa terapia steroidea ed introdotta terapia con lamivudina. Si assisteva a remissione della sindrome nefrosica, con i livelli sierici di transaminasi e di HBV-DNA persistentemente elevati. Si procedeva, pertanto, a sospensione della lamivudina ed introduzione di entecavir, un inibitore dell'HBV-DNA polimerasi. Dopo tre mesi di trattamento, si assisteva a normalizzazione dei livelli di transaminasemia e di viremia, con completa negativizzazione dell'HBV-DNA.

Dopo nove mesi di terapia con entecavir, si osservava stazionarietà clinica con remissione completa della sindrome nefrosica ed assenza di carica virale. Attualmente, dopo 5 mesi dalla sospensione dell'entecavir, il paziente è ancora in remissione completa.

La descrizione di questo caso suggerisce che, nei pazienti con sindrome nefrosica secondaria a GNM associata ad infezione da HBV, il trattamento con entecavir potrebbe essere considerato una valida alternativa alla lamivudina, sia per la GNM che per l'infezione da HBV.

PO

LA DISLIPIDEMIA FAMILIARE PUÒ AVERE UN RUOLO "CAUSALE" NELLA IGA NEPHROPATHY?

Bruzzese V¹, Bruzzese A², Nasso F³, Pasquale M³, Santoro D², Bellinghieri G²
¹U.O. di Emodialisi P.O. Taurianova - Asp 5 Reggio Calabria; ²Uoc Nefrologia e Dialisi - Policlinico Universitario, Messina; ³U.O. di Medicina Interna P.O. Taurianova - Asp 5 Reggio Calabria

Premesse e scopo dello studio. Le dislipidemie sono notoriamente correlate ad un elevato rischio di patologia vascolare. Per esse è riconosciuta una chiara familiarità. In letteratura, anche se viene accettato che il cosiddetto insulto aterogenico possa interessare anche il rene, non sono riportate correlazioni tra DISLIPIDEMIA FAMILIARE e DANNO RENALE. La IgA Nephropathy (IgAN), che si caratterizza per l'accumulo di IgA a livello glomerulare e che costituisce la glomerulopatia più spesso diagnosticata, è considerata, ancor oggi, una nefropatia ad eziologia incerta. Secondo alcuni autori, in qualche caso essa potrebbe denotare un carattere di familiarità non ancora ben definito. Lo scopo del nostro studio è stato quello di rilevare l'eventuale co-presenza di una dislipidemia "familiare", in soggetti con IgAN, nell'ipotesi che il riscontro di tale associazione possa offrire elementi utili per la comprensione della patogenesi della suddetta glomerulopatia.

Materiali e metodi. Abbiamo esaminato una coorte di 26 soggetti (14 M e 12 F, età media 25 aa.) con diagnosi istologica di IgAN, che dopo essere afferiti al nefrologo, sono stati sottoposti ad una consulenza lipidologica per rilevare l'eventuale presenza di una forma di dislipidemia familiare, applicando la metodologia di lavoro prevista da un algoritmo diagnostico specialistico proposto dalla Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA).

Risultati. La prevalenza della dislipidemia nella coorte dei soggetti con IgAN è stata del 70%. Nel 90% dei casi la dislipidemia ha fatto rilevare un evidente carattere di familiarità su base genetica. Il 30 % dei soggetti con IgAN ha rivelato la presenza di altri casi di nefropatia, glomerulare e non glomerulare, nell'ambito della sua famiglia, studiata fino al terzo grado di parentela.

Discussione. La secondarietà della dislipidemia che *tout court* viene ad essa attribuita in presenza di una nefropatia, merita a nostro avviso di essere riconsiderata. Da un lato c'è da tenere in conto che la IgAN non sempre ha già determinato un deterioramento della funzione renale tale da poter dare una giustificazione fisiopatologica alle alterazioni dell'assetto lipidico riscontrate. Dall'altro lato occorre considerare che la dislipidemia familiare primitiva, può rappresentare, invece, un formidabile fattore per lo sviluppo di danno vascolare anche a livello renale. Alla base dei meccanismi fisiopatologici che determinano i depositi elettrondensiti a livello mesangiale che caratterizzano la IgAN,

(segue)

potrebbero esserci alterazioni genetiche che determinano in primis una dislipidemia familiare primitiva su base genetica, che a sua volta potrebbe rappresentare il fattore cruciale del danno, proprio a livello del glomerulo renale. L'alterato *pattern lipidico*, infatti, potrebbe essere considerato un promotore o un amplificatore, isolatamente o in combinazione con altri fattori, di una modulazione in senso patologico di meccanismi autocrini e paracrini che, partendo dall'endotelio vascolare renale vanno ad interessare l'intero nefrone, con una interferenza quali/quantitativa sulla risposta immunitaria, capace di determinare segnatamente un alterato rimodellamento glomerulare che trova la sua espressione in un accumulo di IgA a livello mesangiale.

POD**STANDARDIZZAZIONE DEL DOSAGGIO DELLA CREATININA (CR) E VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE CON GFR: L'ESPERIENZA NEI LABORATORI PUBBLICI DELLA PROVINCIA DI BOLOGNA**Capelli M¹, Motta R², Ligabue A³, Rovinetti C³, Zuccherini P⁴, Santoro A⁵

¹Ufficio Comunicazione Informazione Marketing e Qualità, Responsabile Gruppo Veq A.O.U. di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²U.O. Biochimica Automatizzata - Lab. Centralizzato A.O.U. di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Laboratorio Analisi Ausl Bologna, Bologna; ⁴Laboratorio Analisi, Ausl di Imola, Imola; ⁵Uoc Nefrologia, Dialisi e Ipertensione A.O.U. Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna, Bologna

Introduzione. L'incidenza annuale di soggetti con malattia renale (MR) è in continuo e progressivo incremento; si stima che, ogni anno, nel mondo, circa 1.000.000 di soggetti ricevono una nuova diagnosi di MR.

È altrettanto assodata l'importanza, ribadita anche da molte Organizzazioni scientifiche, della necessità di una confrontabilità dei test di Laboratorio per la definizione del danno renale precoce. Questo vale in particolare per il dosaggio della Cr e per la valutazione della Velocità di Filtrazione Glomerulare (GFR).

Un calcolo dell'eGFR ottenuto con valori della Cr plasmatica ed urinaria non affidabili e che non rimangono univoci per un lungo periodo, riduce significativamente la capacità di valutazione della funzione renale e delle risposte terapeutiche nel corso della MR.

Metodi. Il Gruppo VEQ dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna in collaborazione con DigitalPT, un importante network canadese, ha messo a punto e realizzato un Programma di Standardizzazione della Cr che si è svolto in 3 fasi:

- eGFR baseline per la taratura della rete dei laboratori;
- eGFR calculation per il calcolo corretto del GFR;
- eGFR Monitoring per valutare il mantenimento delle condizioni operative.

Risultati. I risultati ottenuti nelle varie fasi sono stati certificati da un attestato che conferma la validazione della prova e la sua qualità. Al Programma di Standardizzazione della Cr hanno partecipato i 9 Laboratori pubblici della provincia di Bologna. Il programma è stato sviluppato nella prima parte di baseline e calculation in un periodo di 3 mesi, con una produzione di circa 400 risultati da confrontare con campioni dosati verso un metodo di riferimento /Gc/IDMS). Il programma ha permesso ai laboratori partecipanti di confrontare ed avere una valutazione qualitativa delle proprie prestazioni per dosaggio della Cr ed il conseguente calcolo del eGFR. Si è ottenuta una drastica riduzione dell'Errore Totale (-18%) e del bias analitico (-11%) con uniformità di risposte ed allineamento degli intervalli di riferimento. Questo ha permesso di: i) garantire la confrontabilità dei

(segue)

NA**INSUFFICIENZA RENALE ACUTA SECONDARIA ALL'ASSUNZIONE DI OLIO DI FEGATO DI MERLUZZO**

Capurro F, Chiarinotti D, Ruva CE, David P, De Mauri A, De Leo M

S.C.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara

In adulti sani la supplementazione vitaminica alla dieta, se non controllata, può portare a seri effetti collaterali. La dose giornaliera raccomandata di vitamina D varia da 5 a 10 mcg; normalmente è garantita dalla dieta mediterranea unita all'esposizione solare di viso, mani e gambe per 10-15 minuti/die. Effetti avversi dell'iperitaminosi D, tra cui l'ipercalcemia, sono stati visti per assunzioni di 95 mcg/die.

Descriviamo un caso di ipercalcemia da intossicazione di vitamina D responsabile di insufficienza renale acuta (IRA). Il paziente aveva seguito per 9 mesi, su indicazione del Naturopata, una dieta ipocalorica supplementata con olio di fegato di merluzzo, carbonato di magnesio integratori alimentari e prodotti omeopatici; è giunto alla nostra osservazione dopo accesso al Pronto Soccorso per nausea e vomito e riscontro di IRA; EGDS negativa. In anamnesi acufeni ed ipertensione arteriosa (IPA) normalizzati dopo calo ponderale di circa 15 Kg. All'ingresso creatinemia 2.66 mg/dl, calcio ionizzato 6.95 mg/dl, PTH 12.4 pg/ml, calciuria 363 mg/24 ore, non altre alterazioni ematiche o urinarie significative. All'ecografia reni di aspetto regolare, simmetrici; regolari i flussi nelle arterie renali. Pressione arteriosa 160/100 mmHg. Indagini immunologiche negative. Indagini otorinolaringoiatriche per acufeni negative. È stata eseguita biopsia renale che ha dimostrato lesioni tubulari di tipo nefrocalcinosico in rene con discrete lesioni arterio-arteriolosclerotiche e glomerulari ischemiche. Il dosaggio ematico della 25OH vitamina D totale è risultato > 150 ng/ml (tossicità >100). La diagnosi è stata di IRA da precipitazione intratubulare di sali di calcio secondaria ad intossicazione di vitamina D, sovrapposta a nefroangiosclerosi. A circa quattro mesi di distanza dalla sospensione degli integratori alimentari la funzione renale è rientrata ai limiti inferiori della norma (clearance creatinina 78 cc/min), i parametri ematici si sono normalizzati. La terapia ipotensiva è stata sospesa e si sono risolti gli acufeni, descritti come possibile effetto collaterale dell'iperitaminosi D. Seppur la dose giornaliera assunta di olio di fegato di merluzzo (contenente vitamina D3 e vitamina A) fosse corretta, hanno giocato un ruolo fondamentale la protratta assunzione (circa 9 mesi), senza controlli ematici, la sinergia nel concorrere all'ipercalcemia della vitamina A, la dieta ricca di calcio, e verosimilmente una particolare sensibilità individuale. Gli integratori alimentari sono diventati di uso comune sia tra gli sportivi che nelle diete "fai da te" o cosiddette "naturali"; diviene pertanto importante una sensibilizzazione dell'utente verso i possibili effetti nocivi di queste sostanze e la necessità di una attenta monitoraggio in ambito sanitario.

risultati analitici; ii) ridurre il numero delle errate classificazioni degli stadi della malattia; iii) monitorare la funzione renale indipendentemente dalla struttura a cui i pazienti afferivano.

Conclusioni. La confrontabilità dei valori di Cr, e quindi del calcolo del GFR, è facilmente realizzabile e certificabile attraverso un Programma internazionale di standardizzazione della Cr, il quale permette di abbattere l'Errore Totale ed il bias analitico, facilitando una corretta diagnosi di funzionalità renale e di stadiazione della malattia renale.

PO**INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA IPERTENSIONE VENOSA ILIACA DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI**

Capurro F, Chiarinotti D, David P, De Mauri A, Ruva CE, De Leo M

S.C.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità, Novara

Nella classificazione dell'insufficienza renale acuta (IRA) da causa vascolare, riferendosi al comparto venoso, vengono indicate l'occlusione, il clot ed i tumori. L'ipoperfusione arteriosa che consegue all'incremento della pressione nel letto venoso è la causa principale dell'oligoanuria in questi quadri clinici.

Descriviamo un primo caso esordito con IRA oligoanurica ad eziopatogenesi mista, da bassa portata ed ipertensione iliaco-cavale, per rottura di aneurisma aortico sottorenale con fistola aorto-cavale (rara complicanza, 3-4%). All'esordio i valori di creatinina (sCr) erano di 2.5 mg/dl con plateu fino a 3.5 mg/dl; la diagnosi è stata posta per riscontro obiettivo di massa pulsante addominale da cui indicazione a TC in urgenza. L'indagine ha documentato una dilatazione aneurismatica fusiforme dell'aorta addominale sottorenale estesa fino al carrefour aorto-iliaco con tramite fistoloso aorto-cavale ed ipoperfusione del parenchima renale. Previo posizionamento di filtro cavale temporaneo in sede sottorenale, è stata inserita un'endoprotesi aortobisiliaca con completa esclusione dal circolo della sacca aneurismatica, scomparsa della fistola A-V ad alta portata e ripercussione del parenchima renale. Abbiamo effettuato una seduta di bicarbonato dialisi subito dopo la manovra angiografica ai fini di rimuovere il mezzo di contrasto, ma vi è stato un immediato sblocco diuretico e funzionale con ritorno a valori di creatinina di 1.2 mg/dl. Il secondo caso riguarda un paziente giunto al PS per malessere generale, sindrome diarroica, oliguria, dispnea ingravescente, algie agli arti inferiori; nulla di rilevante all'esame obiettivo salvo l'ipotensione. I valori di sCr erano di 2.5 mg/dl vs 1.3 mg/dl; ecograficamente presenza di reni di dimensioni conservate, spessore parenchimale lievemente ridotto, non dilatazioni delle cavità calico-pieliche; segnalato aneurisma dell'arteria iliaca comune di sinistra. Il giorno dopo persistenza di dispnea e comparsa di edema dell'arto inferiore sx, senza segni di flogosi locale; non evidenza ecografica di TVP. In seguito ad ulteriore incremento del volume dell'arto vengono effettuati ecodoppler arterioso e venoso ed angio TC che dimostrano un'aneurisma dell'arteria iliaca sx fissurato in vena iliaca. La fistola AV è stata causa di ipertensione venosa nel comparto renale, determinante IRA, e di scompenso cardiaco ad alta portata (dispnea senza segni di TEPA).

Il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico urgente di sostituzione protesica del tratto distale dell'aorta addominale sottorenale e delle arterie iliache comuni; vi è stata un' immediata ripresa diuretica e funzionale con ritorno agli abituali valori di sCr (1.3 mg/dl) e risoluzione dello scompenso cardiaco.

(segue)

Nelle IRA da causa vascolare quelle da ipertensione venosa (senza trombosi della vena renale) non sono neppure menzionate nella maggior parte delle classificazioni eziopatogenetiche. Riteniamo importante segnalare come queste patologie seppur rare si possano manifestare con IRA e quindi debbano essere prese in considerazione nell'iter diagnostico nefrologico trattandosi di situazioni potenzialmente reversibili con il pronto ripristino dell'emodinamica renale.

PO

MALATTIA DI FABRY: RUOLO DELLA BIOPSIA RENALE IN TRE FEMMINE PAUCISINTOMATICHE

Comotti C¹, Mazzon M¹, Tosoni A², Brunori G¹
¹S.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Chiara, Trento; ²U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale Sacco, Milano

Introduzione. La malattia di Fabry è una malattia rara, legata al cromosoma X, dovuta al deficit dell'enzima lisosomiale α -galattosidasi A (α -Gal A). Nel maschio emizigote il difetto metabolico, che comporta il progressivo accumulo intracellulare di glicosfingolipidi neutri (GL) in molti organi e tessuti, rene, cuore, sistema nervoso centrale soprattutto, è causa di importante morbilità e morte precoce in età adulta. Le femmine eterozigote sono spesso portatrici asintomatiche e raramente indagate con biopsia renale.

Materiali e metodi. Riportiamo i dati clinici ed istologici di tre sorelle (M.D., A., M.A.) di 55, 50 e 52 anni portatrici di mutazione G 260 (esone 5) per il gene GLA (gene Fabry), clinicamente asintomatiche e con normofunzione renale. Per proteinuria isolata e persistente (A. 1.8 gr/die, M.A. 160 mg/die, M.D. 1.6 gr/die) vengono sottoposte a biopsia renale (M.O., I.F., M.E.) che M.D. ripete dopo 30 mesi di terapia enzimatica sostitutiva (TES) con agalsidasi β per ipertensione border-line e modico decurtamento del GFR (92 > 71 ml/min). L'analisi ultrastrutturale include la conta delle cellule parietali, viscerali, mesangiali ed endoteliali contenenti depositi di GL e la valutazione dei GL intracellulari.

Risultati. Un importante accumulo di GL è evidente in M.E. in ogni tipo di cellula renale ma soprattutto in sede glomerulare e vascolare, incluse le cellule muscolari lisce (Tab). La ripetizione della biopsia renale in M.D. mostra netta riduzione dei depositi di GL nelle cellule endoteliali, mesangiali e nei fibroblasti. Modico aumento dei fenomeni di sclerosi glomerulare, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale.

Conclusioni. Nelle femmine portatrici di malattia di Fabry la biopsia renale deve essere presa in considerazione in presenza di proteinuria superiore a 100 mg/die per verificare: l'entità del danno renale, l'opportunità di iniziare la terapia sostitutiva enzimatica, la progressiva clearance dei depositi lipidici, la presenza o l'aumento di eventuali lesioni sclerotiche che devono indirizzare verso terapie aggiuntive (dieta ipoproteica, farmaci anti-proteinurici, ipotensivi, ecc.).

(segue)

PO

MICROEMATURIA BENIGNA NEI PILOTI DI ELICOTTERO: 8 ANNI DI FOLLOW UP

Chiarini A¹, Dicuio M², Ferri B¹, Flachi M¹, Ciavatti A¹, Grammatico F¹, Campieri C¹, Cuzocrea DE², Stefoni S¹

¹Unità Nefrologia, Dialisi Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola Malpighi Bologna; ²Unità Operativa Urologia Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna

Obiettivi. Valutare con lungo follow up la microematuria dei piloti di elicottero correlandola ad un gruppo di controllo.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati in totale 78 uomini: 19 piloti sani di elicottero e 23 specialisti di equipaggio elicotteristi, per un totale di 42 uomini (casi), età media di 37 anni (range 25-49) e con una media di 3000 ore di volo, e 36 uomini sani che lavorano in aeroporto (gruppo di controllo), età media 33 anni (range 22-52) sottoposti a 2 visite mediche nel 2001 e a completi esami ematochimici (emocromo, coagulazione, funzionalità renale ed epatica, ormoni tiroidei e colesterolo) ed urine a 0-6 mesi. I pazienti con microematuria sono stati sottoposti ad ulteriori accertamenti. Attraverso contatto telefonico e/o visionando la documentazione clinica successiva e lo stato di servizio è stato effettuato un controllo dell'effettivo stato di salute nel 2009.

Risultati. Alla prima visita 8/42 piloti hanno mostrato microematuria (19%: 4/19 piloti e 4/23 equipaggio), alla seconda visita 7/42 piloti hanno mostrato microematuria (17%: 4/19 piloti e 3/23 equipaggio) mentre il gruppo di controllo ha mostrato microematuria in 3/36 (8.3%) di microematuria sia alla prima che alla seconda visita con differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p<0.0001). Tre piloti hanno evidenziato nell'anamnesi una microematuria benigna intermittente da diversi anni. Tutti i pazienti positivi alla microematuria sono stati sottoposti anche ad ecografia dell'apparato urinario e citologia urinaria su tre campioni. Un paziente (47 anni e fumatore) è stato sottoposto ad urografia ed uretroscopia, risultate negative. Tutti i pazienti sono risultati negativi a tumori, urolitiasi e a malattie renali (nessun episodio di macroematuria, eritrociti normoconformati e isomorfici, proteinuria assente, altri reperti urinari assenti e funzionalità renale nella norma) ad eccezione del gruppo di controllo che ha mostrato: un paziente con diabete, uno con prostatite ed uno con infezione delle vie urinarie. Ad un follow-up ad 8 anni i piloti con microematuria benigna sono in vita e con funzionalità renale nella norma.

Conclusioni. La microematuria benigna è una condizione di comune riscontro nei piloti di elicottero. Nei nostri casi non è stata evidenziata alcuna malattia neoplastica o renale a più di otto anni di distanza. La microematuria molto probabilmente potrebbe essere causata dai microtraumatismi del volo sulle vie urinarie. Si ritiene quindi raccomandabile in tutta questa popolazione effettuare una ecografia dell'apparato urinario per escludere nefrolitiasi, patologia che preclude l'idoneità al volo.

GLOMERULI	A. (6 glomeruli cellule totali con Gb3 (media % range)			M.A. (3 glomeruli cellule totali con Gb3 (media% e range)			M.D. (6 glomeruli pre TES* cellule con Gb3 (media% e range)		
	cellule totali	cellule di Gb3 (score 1-3*)	media cellulare di Gb3 (score 1-3*)	cellule totali	cellule di Gb3 (score 1-3*)	media cellulare di Gb3 (score 1-3*)	cellule totali	cellule di Gb3 (score 1-3*)	media cellulare di Gb3 (score 1-3*)
cellule parietali	100	-	3	100	10	3	84 (58-100)	87	2
podociti	100	-	3	88 (64-100)	46	2-3	42 (9-64)	84	2
cellule mesangiali	66 (50-93)	162	2	58 (33-63)	45	1-2	24 (0-71)	133	1
cellule endoteliali	22 (0-57)	337	1-2	38 (17-51)	88	1	33 (3-51)	355	1-2
VASI INTERSTIZIALI	cellule con Gb3 (%)	vasi totali	media cellulare di Gb3 (score 1-3*)	cellule con Gb3 (%)	vasi totali	media cellulare di Gb3 (score 1-3*)	cellule con Gb3 (%)	vasi totali	media cellulare di Gb3 (score 1-3*)
capillari midollari	38	100	1	48	58	1-2	21	102	2-3
capillari corticali	16	94	1	65	49	1-2	49	104	2
arteriole	67	3	2	53	28	2-3	100	2	2

PO

SVILUPPO DI CICATRICI RENALI NELLA PIELONEFRITE ACUTA NON COMPLICATA: CORRELAZIONE CON L'ASPETTO MORFOLOGICO DELLA LESIONE INIZIALE

Consiglio V¹, Deagostini MC¹, Manente E¹, De Leo A², De Pascale A³, Ragni F¹, Frascico M², Piccoli GB¹

¹Urologia-Nefrologia, A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano, Torino; ²Medicina D'urgenza, A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano, Torino; ³Radiologia, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Introduzione. La pielonefrite acuta è una malattia grave, per il rischio di sepsi ed il potenziale sviluppo di cicatrici renali a lungo termine, anche senza fattori predisponenti. Il ruolo delle cicatrici renali nella patogenesi di altri episodi infettivi, dell'ipertensione e della contrazione funzionale renale è discusso, anche per la mancanza di studi a lungo termine. Secondo le nuove linee guida K-DOQI, la presenza di cicatrici renali configura una malattia renale cronica (alterazione morfologica o funzionale permanente).

In letteratura, la prevalenza di cicatrici renali dopo episodi di pielonefrite acuta varia dal 30 all'80%, a seconda delle tecniche di imaging utilizzate. In generale, i pochi recenti studi sottostimano la loro presenza, anche perché la diagnosi di pielonefrite acuta si basa su criteri clinici.

Scopo del lavoro. Analizzare la prevalenza e le eventuali correlazioni cliniche e radiologiche con la presenza delle cicatrici renali.

Materiali. È stato condotto uno studio prospettico dei casi di pielonefrite acuta non complicata ospedalizzati tra maggio 2005 e ottobre 2008, tutti seguiti dallo stesso ristretto gruppo di nefrologi. Per individuare il coinvolgimento del parenchima renale, la diagnosi si è basata su indagini di secondo livello (TC n 9; RMN con mdc n 68; scintigrafia renale n 2, in caso di controindicazioni ad entrambe le metodiche). Il tipo e l'estensione delle lesioni è stato definito sulla base dei soli studi TC o RMN. La presenza di cicatrici renali è stata individuata mediante TC o RMN dopo la completa risoluzione dell'episodio acuto.

Risultati. È stata posta diagnosi di pielonefrite acuta non complicata con tecniche di imaging in 79 pazienti (tutte donne, di età media di 33.6 anni). Lo spettro andava da piccole lesioni singole ad ampie lesioni multiple: unifocali nel 21.53%, multifocali nel 68.35%, bilaterali nel 10.12%, tendenti all'ascensualizzazione nel 27.84%.

Il trattamento, altamente personalizzato, con l'impiego di una scaletta di farmaci a seconda della gravità clinica e radiografica, prevedeva un lungo ciclo di terapia antibiotica endovenosa, di 2-8 settimane, fino alla completa risoluzione radiografica, seguito da un mese di terapia per os.

13 donne su 79 (16.4%) presentavano cicatrici pregresse, segni di un precedente epi-

(segue)

PO

LA VARIEGATA PRESENTAZIONE CLINICA DELLA NEFROCALCINOSI IN GRAVIDANZA

Consiglio V¹, Attini R², Deagostini MC¹, Vasio E², Veltri A³, Piccoli GB¹,

¹Urologia-Nefrologia, A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano, Torino; ²U.M.F. Sant'Anna, Torino; ³Radiologia, A.O.U. San Luigi Gonzaga Orbassano, Torino

Introduzione. La nefrocalcinosi è una forma di nefrolitiasi conseguente alla formazione e alla deposizione di sali di calcio a livello delle papille renali da cui possono derivare calcificazioni parenchimali, danno interstiziale cronico, disturbi idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido base, con potenziale evoluzione verso l'insufficienza renale cronica. La gravidanza spesso rappresenta la prima occasione per una diagnosi precoce nelle giovani donne.

Scopo. Descrivere 3 casi con una variegata presentazione clinica di nefrocalcinosi in gravidanza.

Risultati

CASO 1.

Donna di 30 anni, primipara, giunta all'osservazione alla 11^a settimana di gravidanza per edemi al volto e agli arti inferiori, con aumento ponderale di 5 Kg, in assenza di sindrome nefrosica. Contrazione della funzione renale di grado medio in rapporto allo stato di gravidanza e alla corporatura, con Crs 1.4 mg/dl, BCC 44 ml/min, proteinuria <300 mg/24 ore, iperuricemia (range 4-8 mg/dl). L'insorgenza di un'acidosi tubulare di tipo IV con severa iperkaliemia, (7-7.8 mEq/l, HCO₃ 7-10 mEq/l), hanno imposto un parto cesareo urgente alla 37^a settimana. La diagnosi di nefrocalcinosi è stata ipotizzata al controllo ecografico, confermata da diffuse calcificazioni e quadro di interstiziopatia alla TC eseguita dopo il parto.

CASO 2.

Donna di 35 anni, primipara, giunta all'osservazione alla 6^a settimana di gravidanza per lieve contrazione della funzione renale e Crs 1 mg/dl, BCC 61 ml/min, proteinuria 0.07 g/die. Pregresse infezioni recidivanti delle vie urinarie con pregressa pielonefrite. Normotesa. Diagnosi ecografica di nefrocalcinosi. Parto espletato alla 37 settimana. Successivo sviluppo di ipertensione arteriosa in assenza di albuminuria. La TC eseguita dopo il parto confermava la diagnosi di nefrocalcinosi con evidenza di calcificazioni parenchimali renali.

CASO 3.

Donna di 33 anni alla seconda gravidanza, giunta all'osservazione alla 6^a settimana per la comparsa di edemi ingrossanti, con aumento ponderale di 8 Kg. Lieve contrazione della funzione renale con crs 1 mg/dl, BCC 70 ml/min, proteinuria < 300 mg/die. Nor-

(segue)

sodio pielonefritico, spesso misconosciuto. 17 pazienti (21.51%) hanno sviluppato una nuova cicatrice; tra queste 10 (58.82%) sono insorte su una pielonefrite acuta ascensualizzata, 6 su lesioni multifocali non ascensualizzate, 1 insorta su una lesione unica non ascensualizzata.

Nessun parametro clinico (febbre, dolore lombare, sintomi cistitici) o biochimico (PCR, WBC, urocultura, emocultura) alla presentazione correla col rischio di cicatrici renali. L'unico parametro che correla con lo sviluppo delle cicatrici è il tipo di lesione (p = 0.001318).

Conclusioni. La terapia antibiotica prolungata permette di ridurre l'insorgenza di cicatrici renali, in linea con le raccomandazioni della letteratura; l'insorgenza di cicatrici renali dopo una pielonefrite acuta non complicata rimane relativamente alta (21.51%). Il legame delle cicatrici con le lesioni ascensualizzate è un dato che sottolinea l'importanza di diagnosi e terapia tempestive.

motosa. Segnalati disturbi del comportamento alimentare nell'adolescenza con storia di anoressia nervosa e abuso di diuretici.

Diagnosi ecografica di nefrocalcinosi confermata alla TC eseguita dopo il parto.

Conclusioni. La nefrocalcinosi può avere un ventaglio di presentazioni cliniche durante la gravidanza. Il rischio di possibili disturbi elettrolitici anche severi e dell'insorgenza di ipertensione arteriosa impongono un attento monitoraggio sia durante che dopo la gravidanza. La tecnica ultrasonografica, in grado di dimostrare le alterazioni dell'ecogenicità interstiziale e le microcalcificazioni parenchimali, rappresenta uno strumento diagnostico prezioso in questo contesto.

CO

LA NUOVA CLASSIFICAZIONE CLINICO-PATOLOGICA OXFORD PROPOSTA PER LA NEFROPATIA A DEPOSITI IgAN HA LO STESSO VALORE NEI BAMBINI E NEGLI ADULTI?

Coppo R, Troyanov S, Cattran D, Cook T, Feehally J, Roberts I, Amore A, Camilla R, Hogg R, Emma F, Yoshikawa N

A Working Group of The International IgA Nephropathy Network, and Renal Pathology Society.

La nefropatia a depositi di IgA (IgAN) può avere un decorso diverso nei bambini rispetto agli adulti; si ritiene che la diagnosi precoce e il differente quadro istologico possano rendere conto di queste differenze. La possibilità di valutare il quadro biopsico dell'IgAN utilizzando la stessa classificazione in pazienti di tutte le età non è mai stata esplorata. A tale fine abbiamo analizzato i quadri istologici di bambini e adulti affetti da IgAN utilizzando un nuovo approccio classificativo elaborato da un gruppo di lavoro internazionale.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici ottenuti al momento della biopsia renale e durante il follow-up di 206 adulti (età mediana 35a, 19-73) e 59 bambini (età mediana 13a, 4-17.9) provenienti da Europa, Asia e America. Il follow-up mediano è stato di 69 mesi. I criteri di arruolamento comprendevano: proteinuria ≥ 0.5 g/1.73m², eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m², follow-up > 1 anno. Al momento della biopsia i bambini presentavano più frequentemente rispetto agli adulti una storia di macroematuria, con pressione arteriosa inferiore ed eGFR superiore rispetto agli adulti; i livelli di proteinuria al momento della biopsia erano sovrapponibili nei due gruppi. I bambini sono stati trattati più frequentemente con steroidi e/o immunosoppressori; e durante il follow-up la loro proteinuria è risultata inferiore. La velocità di riduzione del filtrato glomerulare nel tempo è risultata sovrapponibile nei due gruppi.

Le biopsie renali sono state valutate dagli anatomopatologi coinvolti in base a variabili risultate solidamente riproducibili e indipendenti. Rispetto agli adulti, i bambini presentavano una maggiore frequenza di proliferazione mesangiale e endocapillare, mentre la sclerosi segmentale, il danno tubulo-interstiziale cronico e le lesioni vascolari risultavano meno rappresentate. Le correlazioni tra variabili istopatologiche e proteinuria al momento della biopsia sono risultate simili nei due gruppi.

Secondo la classificazione proposta, 4 variabili (proliferazione mesangiale, cellularità endocapillare, sclerosi segmentaria e atrofia tubulare/fibrosi interstiziale) hanno dimostrato di essere predittive di un esito renale sfavorevole, indipendentemente dai dati clinici. Gli studi di interazione hanno dimostrato che il valore predittivo di ogni singola variabile sulla velocità di riduzione dell'eGFR o sulla sopravvivenza renale non cambia al variare dell'età alla biopsia. In conclusione, i bambini con IgAN presentavano più lesioni proliferative e meno lesioni croniche. Il valore predittivo rispetto all'outcome renale di ogni variabile istopatologica indicata dalla nuova classificazione proposta per l'IgAN era comunque simile negli adulti e nei bambini.

POD

VALUTAZIONE DELLA VOLUMETRIA RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ADPKD MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA SENZA INIEZIONE DI MEZZO DI CONTRASTOCorsi C¹, Mignani R², Caiati E³, Santucci G⁴, Cavagna E⁴, Severi S¹, Cagnoli L²

¹Dipartimento di Elettronica, Informatica e Sistemistica, Università di Bologna, Cesena; ²Dipartimento Internistico II - Uo di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini; ³Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano; ⁴Dipartimento di Radiologia, Ospedale Infermi, Rimini

Obiettivi. Nei pazienti adulti con malattia policistica dei reni (ADPKD) è stato ipotizzato che il progressivo ingrandimento dei reni e delle cisti sia correlato con la comparsa e la progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC). Poiché la volumetria renale è considerata un marker predittivo dello sviluppo dell'IRC è importante disporre di una misura semplice, veloce e affidabile del volume. Ad oggi, gli studi sulla volumetria renale in ADPKD sono stati condotti con tecniche di imaging che impiegano mezzo di contrasto (mdc), che risultano di difficile applicazione in pazienti con IRC. Allo scopo quindi di validare un metodo di imaging rapido, semplice e non lesivo per il rene per definire la volumetria renale è stato condotto uno studio su pazienti con ADPKD e funzionalità renale normale, basato sull'impiego della risonanza magnetica (RM) con sequenze T2-pesate senza mdc.

Materiali e metodi. Dieci pazienti affetti da ADPKD (età: 23-52 anni; 4 M, 6 F) e con funzionalità renale nella norma (creatinina sierica < 1.3 mg/dl, clearance della creatinina sec. Cockcroft-Gault > 90 ml/min) sono stati sottoposti a RM (Philips Intera 1.5T). I reni sono stati acquisiti su piani assiali utilizzando sequenze T2-pesate (SPIR) e T1-pesate (TFE) con spessore 5 mm e gap di 0.5 mm. La tecnica di estrazione automatica dei contorni renali è basata su un processo ricorsivo di scomposizione dell'immagine in regioni omogenee contraddistinte da valori medi di intensità di grigio simili, a cui segue l'applicazione di un algoritmo di region growing e di operatori morfologici che portano alla detezione dei contorni renali. L'area all'interno di ogni contorno viene calcolata conteggiando il numero dei pixel; moltiplicando le aree per lo spessore di ogni piano elaborato, si ottiene una stima del volume renale. Le misure di volume ottenute sono state validate sia mediante l'utilizzo di un "fantoccio" renale di volumetria nota sia con il confronto con misure ottenute con il tracciamento manuale dei contorni.

Risultati. Il tempo necessario per analizzare ogni singolo dataset è stato inferiore a 4 minuti e comunque dipendente dal numero di piani che occorre elaborare. Il volume stimato del fantoccio è risultato sostanzialmente uguale (err.< 2%) al valore vero (volume = 740 ml). L'analisi dei dati relativi ai 10 pazienti ha fornito valori di volume renale pari a 688 ± 426 ml (range: 140-1677 ml). Le misure estratte automaticamente, sono risultate in ottima

(segue)

NA

CLINICAL PROFILE OF ADPKD PATIENTS IN VICENZA PROVINCECorradi V¹, Virzi GM¹, Gastaldon F¹, Soni S¹, Chionh C¹, Cruz D¹, Clementi M², Ronco C¹
¹Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Vicenza; ²Genetica Clinica e Pediatria, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova

Introduction and Aims. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common inherited renal cystic disease, a group of disorders with different pathogenesis characterized by the development of renal cysts and various extrarenal manifestations. It is an inherited disorder with genetic heterogeneity: PKD1 and PKD2. ADPKD occurs worldwide and in all races and ethnic groups and is an important cause of ESRD. While epidemiological data on the prevalence of ADPKD have been extensively reported, mainly in United States and Europe. It is the 4th common cause of ESRD in the United States. There are few available studies on epidemiology of ADPKD in Italy: the prevalence reported of ADPKD patients on RRT in Italy is 8.2%. In the Department of Nephrology in Vicenza, there is a relatively high prevalence (13.4%) of this disease in the dialysis population (2006 annual dialysis report). Therefore, we want to investigate this high prevalence of ADPKD in our region and describe the clinical profile and genetics of these patients.

Methods. Since April 2007 we started the enrollment: ADPKD cases were identified by ultrasound criteria (Ravine et al). Complete clinical details including family history, genealogical tree, co-morbidities (hypertension, diabetes mellitus, renal stones and renal cancer), complications of ADPKD (cerebral hemorrhage, nephrectomy, cystic liver), reason of first investigation and time to progression to ESRD were recorded. We used linkage analysis to characterize the disease haplotype and identify the involved gene. Patients from families not native in Vicenza were excluded. Categorical data was expressed as proportions, and continuous variables as median (minimum-maximum). Data analyses were performed using the SPSS 13.0 software.

Results. We enrolled 100 patients (58M/42F): the median age at the time of diagnosis was 48 (11-80) yrs. Twenty-nine had ESRD at the time of enrolment. Renal stones and hepatic cysts were present in 24% and 40%, respectively. Majority of the ADPKD patients (61%) were diagnosed either incidentally or by screening. Eighty-six had positive family history. Genetic analysis was done in 55 patients of whom 46 were PKD1 (83.7%) and 9 PKD2 (16.3%). We could not perform genetic analysis in the remaining cases as affected family members from 2 generations were not available.

Conclusions. Clinical profile of the patients is similar to previous reports, but there is a high prevalence of ADPKD in our region. One possible explanation for the observed high prevalence of ADPKD may be strong lineage specific gene due to founder effect and consanguinity.

Very few studies from Italy have described the clinical presentation of ADPKD patients. It is the first study from Vicenza province (North East of Italy) to report clinical profile and genetic analysis of ADPKD patients. At present, we are in the process of creating a regional database which will collect data on the follow-up of the patients and any preventive measures undertaken. Further analysis will be undertaken with the clinical data collected.

correlazione con quelle manuali ($r = 0.99$, $y = 1.02x - 17.7$). L'analisi di Bland-Altman ha evidenziato un errore di stima contenuto sia in termini assoluti (bias: 3.76 mL, SD=18.4 mL), sia percentuali (bias: 1.5%, SD=2.6%).

Conclusioni. Questo studio preliminare mostra la fattibilità e la sensibilità di un metodo automatico di determinazione della volumetria dei reni e delle cisti con l'impiego della risonanza magnetica (RM) con sequenze T2-pesate in pazienti affetti da ADPKD con normale funzione renale. Rispetto ai lavori precedenti basati sull'impiego di tomografia computerizzata e RM, il metodo proposto ha il vantaggio di non richiedere l'utilizzo di mdc potenzialmente nefrotossico. Future applicazioni di questa metodologia anche a pazienti con ADPKD in fase di IRC potranno dimostrare e predire in un modo semplice, veloce e attendibile se la modificazione del volume dei reni e delle cisti è correlata con la progressione della malattia.

POD

EFFICACIA E SICUREZZA DEL RITUXIMAB NEI PAZIENTI CON NEFROPATIA MEMBRANOSA E SINDROME NEFROSICA RESISTENTE AL TRATTAMENTO CON IMMUNOSOPPRESSORI: UNO STUDIO PROSPETTICO MATCHED-COHORT

Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenenti P
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo e Unità di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo

Razionale. Il trattamento *de novo* con l'anticorpo monoclonale anti CD20 Rituximab si associa a riduzione della proteinuria e remissione della sindrome nefrosica nella maggior parte dei pazienti con nefropatia membranosa idiopatica (IMN). Se Rituximab sia ugualmente efficace in forme refrattarie ad altri trattamenti immunosoppressivi non è noto.

Metodi. Undici pazienti consecutivi con sindrome nefrosica e IMN precedentemente trattati con steroidi da soli (n=2) o in combinazione con agenti alchilanti (n=7), ciclosporine (n=1) o immunoglobuline (n=1) sono stati trattati con Rituximab. La loro evoluzione clinica è stata confrontata con quella di un pari numero di pazienti di riferimento comparabili per età (± 5 anni), sesso e livelli di proteinuria nelle 24 ore (± 1 g/24h), i quali avevano ricevuto il Rituximab come primo trattamento nello stesso periodo (± 5 mesi).

Risultati. Le caratteristiche al basale dei pazienti di entrambi i gruppi erano simili. Dopo uno e due anni di trattamento con Rituximab, la proteinuria nelle 24 ore era scesa rispetto al basale in modo simile nei due gruppi (rispettivamente $-50.8 \pm 13.3\%$ e $-60.9 \pm 17.4\%$ vs. $-52.7 \pm 31.5\%$ e $-50.2 \pm 50.5\%$ nei pazienti e nei pazienti di riferimento). La riduzione della proteinuria si è associata, in entrambi i gruppi, ad una normalizzazione dell'albuminemia e una riduzione del colesterolo sierico. Un paziente e un paziente di riferimento hanno avuto una recidiva della proteinuria rispettivamente a 15 e 10 mesi dal Rituximab e sono tornati in remissione dopo un secondo ciclo di trattamento. Un paziente per gruppo ha manifestato lievi reazioni allergiche durante l'infusione.

Conclusioni. La risposta al Rituximab nei pazienti con IMN refrattaria alla terapia immunosoppressiva è simile a quella precedentemente osservata in pazienti trattati *ex novo*. Il Rituximab è quindi una valida opzione terapeutica per i pazienti con IMN che non beneficiano della terapia immunosoppressiva convenzionale.

L'insufficienza renale non è così frequente nei pazienti con DD 1 ma quando presente compare in età giovanile. Solo nel 19% dei casi del 1° gruppo la nefrolitiasi si associa alla nefrocalcinosi. Nel 3° gruppo invece nefrocalcinosi o nefrolitiasi sono concomitanti, verosimilmente per presenza di familiarità per nefrolitiasi calcica recidivante, anche indipendente dalla malattia di Dent. L'iperparcalciuria è presente nel 3° gruppo solo nel 57% rispetto a quella del 1° gruppo, pur nella maggiore frequenza di tubulopatia associata (71.4%). Tutti i pazienti del 1° e 3° gruppo con ipofosfatemia sono iperparcalciurici. Un paziente giovane del 3° gruppo, presenta LMWP borderline, non presente al momento della diagnosi molecolare e attualmente non ha n altro segno di DD.

Conclusioni. La variabilità fenotipica riscontrata in questa famiglia è maggiore rispetto a quella interfamiliare evidenziando l'importante ruolo di geni modificatori. Questa famiglia costituisce un modello di studio per evidenziare se fattori ambientali (es. la dieta: iperparcalciuria intermittente almeno nella sua variabile da iperassorbimento intestinale come in modelli sperimentali KO) e quali fattori genetici (familiarità per calcolosi calcica recidivante) potrebbero giocare un ruolo determinante nell'espressione fenotipica di DD 1.

CO

VARIABILITÀ FENOTIPICA INTER ED INTRAFAMILIARE NELLA MALATTIA DI DENT TIPO 1

Cremaresco D, Anglani F, Tosetto E, Dalia D, Ceol M, Del Prete D, D'angelo A
Clinica Nefrologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova, Padova

È noto che la malattia di Dent (DD), una nefropatia monogenica a trasmissione X-linked recessiva, è caratterizzata da variabilità fenotipica e da eterogeneità genetica. Tuttavia abbiamo dimostrato che la triade dei segni clinici: LMWP, iperparcalciuria e nefrocalcinosi/nefrolitiasi costituiscono i segni patognomici di DD e consentono la diagnosi di malattia con una efficienza dell'87%. È noto che la variabilità fenotipica nelle malattie monogeniche può essere dovuta alla presenza di geni modificatori così come di fattori ambientali.

Scopo. Analizzare la variabilità fenotipica interfamiliare in DD confrontata con quella interfamiliare, nell'ipotesi che in presenza di geni modificatori o di fattori ambientali, la variabilità fenotipica interfamiliare sia più ampia. Cinquantasette pazienti non imparentati fra loro sono stati inviati alla nostra attenzione da diversi centri nefrologici italiani, per sospetta malattia di Dent. In 40 di questi la diagnosi molecolare ha confermato la presenza di mutazioni differenti di CLCN5, portando così alla diagnosi di Dent di tipo 1 (DD1) (OMIM 3000009). Nella famiglia di un paziente, la mutazione G260V segregava in tre generazioni, portando all'identificazione di 7 maschi mutati, affetti quindi da DD, e 11 femmine eterozigoti.

Risultati.

Segni clinici	40 pazienti non relati con mutazioni (età 9 mesi-43 anni)	17 pazienti non relati senza mutazioni (età 5 mesi-60 anni)	7 pazienti con mutazione della stessa famiglia (età 4-44 anni)
LMWP	100%	88.2%	85.7%
Nefrocalcinosi	88.9%	29.4%	42.8%
Nefrolitiasi	27.8%	29.4%	42.8%
Iperparcalciuria	97.3%	65.7%	57.1%
Ipofofosfatemia	33.3%	31.25%	42.8%
Tubulopatia Fanconi- simile	29.6%	55.5%	71.4%
Patologia ossea	40.6%	20%	0%
Insufficienza renale	11.4%	37.5%	0%
Familiarità	48,6%	53,8%	100%

(segue)

CO

APPROCCI PROTEOMICI PER L'IDENTIFICAZIONE DI MARCATORI MOLECOLARI DA IMPIEGARE NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLA MALATTIA DI FABRY E NEL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA (ERT)

Cuccurullo M¹, Capasso G¹, De Simone W², Cianciaruso B³, Mignani R⁴

¹Dipartimento Medico Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Seconda Università degli Studi Di Napoli, Napoli; ²Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Moscati, Avellino; ³Dipartimento Di Medicina Interna, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁴Unità di Nefrologia e Dialisi, Ospedale degli Infermi, Rimini

La Malattia di Fabry (FD) è una patologia ereditaria legata al cromosoma X dovuta ad una mutazione nel gene che codifica per l'enzima-galattosidasi A (GAL). La carenza di GAL comporta l'accumulo di glicosfingolipidi (GL-3) all'interno delle cellule di tutto l'organismo, compromettendo il funzionamento di reni, cuore e sistema nervoso centrale. Sebbene dal 2001 sia possibile stabilizzare la progressione della patologia attraverso la somministrazione di GAL umana ricombinante (terapia enzimatica sostitutiva - ERT), attualmente la diagnosi differenziale della FD risulta compromessa dalla complessità della sintomatologia.

Scopo di questo studio è stata quindi la caratterizzazione della composizione proteica delle urine di pazienti affetti dalla patologia di Fabry allo scopo di identificare marcatori molecolari da impiegare sia nella diagnosi precoce della patologia che nel monitoraggio dell'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva a varie fasi di trattamento. Le urine dei pazienti affetti da FD, sono state dunque suddivise in base alla durata del trattamento farmacologico: i) pazienti naive; ii) in trattamento enzimatico da tre mesi (ERT 3); iii) da sei mesi (ERT 6) e iv) da dodici mesi (ERT 12).

Considerata la complessità della composizione proteica del fluido, si è reso necessario semplificare la miscela di proteine estratte suddividendole ulteriormente in base al loro grado di idrofobicità ed analizzandole mediante due approcci proteomici diversi: in particolare, le proteine solubili sono state estratte mediante centrifugazione e precipitazione. L'analisi proteomica ha previsto la loro successiva separazione mediante elettroforesi mono e bi-dimensionale seguita da identificazione mediante spettrometria di massa (MS), electrospray (ESI) e MALDI-TOF, rispettivamente. La frazione contenente le proteine di membrana è stata invece purificata mediante isolamento selettivo di vescicole di membrana extracellulari chiamate esosomi. Tali proteine sono state separate mediante elettroforesi su gel di poliacrilammide ed identificate mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem (LC-ESI-MS/MS).

(segue)

L'analisi qualitativa e quantitativa dei dati ottenuti ha permesso di identificare importanti alterazioni del profilo proteico. In particolare è stata confermata una de-regolazione della TammHorsfall protein (Vylet P et al, *J Inherit Metab Dis*, 2008), la cui espressione risulta significativamente ridotta nei pazienti naive sia rispetto al controllo negativo che rispetto ai pazienti in trattamento enzimatico sostitutivo. Stessa de-regolazione è stata riscontrata anche per la Prostaglandin Isomerase, un enzima coinvolto nella conversione di PGH2 a PGD2, i cui livelli sierici ed urinari sono stati recentemente associati alla progressione del danno renale nel diabete mellito e nell'ipertensione. La minor espressione delle due proteine nei pazienti naive rispetto al controllo negativo ne suggerisce un diretto coinvolgimento nel decorso della patologia e, di conseguenza, il loro possibile impiego nella fase diagnostica precoce. Inoltre, l'osservazione della "normalizzazione" dei valori di concentrazione della THP e dell'isomerase nei pazienti in trattamento a sei e dodici mesi rispetto a quelli all'inizio del trattamento, induce a considerarne l'utilizzo nel monitoraggio dell'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva.

mesi (mediana 14 mesi) in combinazione con vari farmaci immunodepressori. In tutti i casi si è ottenuta una remissione con dosi minori di farmaci immunodepressori di quelle assunte in precedenza. L'unico effetto collaterale segnalato è stata modesta diarrea. In questi casi si è osservata una significativa riduzione dell'attivazione del fattore NF-kB parallela alla riduzione della proteinuria durante il trattamento con saquinavir. In conclusione, il fattore trascrizionale NF-kB si propone come un possibile nuovo target per il trattamento delle SN e gli inibitori del proteasoma sembrano meritare ulteriori studi come una nuova classe di farmaci per il trattamento di casi con inadeguata risposta alla terapia tradizionale.

CO

UNA NUOVA IPOTESI DI TRATTAMENTO DELLA SINDROME NEFROSICA STEROIDO-DIPENDENTE O STEROIDO-RESISTENTE: INATTIVAZIONE DEL FATTORE TRASCRIZIONALE NF-kB CON INIBITORI DEL PROTEASOMA

Dal Canton A¹, Coppo R⁴, Merlini G³, Rampino T¹, Sepe V¹, Esposito C¹, Peruzzi L², Amore A², Esposito P³, Tovo P¹

¹Cattedra Nefrologia, Università Pavia, Pavia; ²Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Osp Universitario R Margherita, Torino; ³Centro Per L'amilodiosi, Centro Ricerche Biotecnologia, Policlinico S Matteo, Pavia; ⁴Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Osp Universitario R Margherita Torino, Lo Studio Collaborativo Inproline (Inibitori Del Proteasoma In Sindromi Nefrosiche)

L'analisi del trascrittoma dei linfociti periferici di soggetti con sindrome nefrosica (SN) idiopatica ha recentemente confermato la tesi a lungo ipotizzata del ruolo chiave dell'attivazione dei T linfociti in corso di ricadute o nei casi con insufficiente risposta alla terapia steroidea, per cortico-dipendenza (SNSD) o per resistenza completa agli steroidi (SNSR). È ipotizzabile che l'attivazione di NF-kB nei linfociti in questi casi difficili di SN giochi un ruolo nella sintesi di un fattore di permeabilità modulante le proteine di superficie podocitaria. La traslocazione nucleare della due subunità attive NF-kB p50 e p65 è regolata dalla ubiquitinazione e degradazione proteasomica della proteina inibitrice IκB, pertanto farmaci inibitori del proteasoma sono riconosciuti come inibitori del fattore NF-kB.

Scopo di questo studio è stato indagare, in casi selezionati di SN non adeguatamente rispondenti alla terapia steroidea ed immunodepressiva, il possibile effetto anti-proteinurico di farmaci con attività di inibizione del proteasoma. A questo fine è stato indagato, in un protocollo approvato dal Ministero della Salute, il possibile effetto in SN difficili del saquinavir, un noto inibitore del proteasoma (AIDS 2002; 16:693-700). Questo farmaco appartiene alla categoria di inibitori delle proteasi, è largamente utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV ed ha sortito qualche risultato preliminare in malattie immunomediata reumatologiche.

La traslocazione nucleare delle due subunità attive di NF-kB, p50 e p65 è stata determinata in western blot in linfomonociti periferici (PBMC) di 26 bambini con SN idiopatica ed è risultata significativamente maggiore che nei controlli sani (HC), in particolare nei casi di SNSR [p50 HC 229±45; SN steroideo-sensibili (SNSS) 294±46, p<0.01 vs HC; SNSR 365±127, p<0.01 vs HC, p<0.05 vs SNSS].

Esperimenti *in vitro* su BPMC di soggetti sani attivati con calcio ionoforo e forbolo miristato hanno mostrato un effetto dose-dipendente di inibizione da parte del saquinavir della traslocazione nucleare delle subunità p50 e p65 del fattore NF-kB.

In uno studio pilota, 4 bambini con insufficiente risposta alla terapia steroidea ed immunodepressiva (3SNSD/1SNSR) sono stati trattati con saquinavir (20 mg/kg/die) per 5- 44

NA

LA SINDROME BRANCIO-OTO-RENALE: UNA PATOLOGIA MISCONOSCIUTA

D'Altilla M, Bruno F, Mezzopane D, Di Palma AM, Gigante M, Stallone G, Infante B, Gesualdo L

S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto-Dipartimento di Scienze Biomediche - Università degli Studi di Foggia, Foggia

La sindrome brancio-oto-renale (BOR) è una patologia a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni del gene EYA1 sul locus 13.3 del braccio lungo del cromosoma 8.

Clinicamente, è caratterizzata da perdita precoce dell'udito, appendici preauricolari, fistole branchiali e da insufficienza renale cronica ad insorgenza precoce in una percentuale riportata fino al 40% dei soggetti affetti. Essa può essere confusa con la sindrome di Alport a causa dell'associazione di ipoacusia ed anomalie urinarie.

Riportiamo il caso di un paziente di 27 anni, maschio, giunto alla nostra osservazione per riscontro di proteinuria (1.3 g/24 ore), sordità neuro-sensoriale ed insufficienza renale (creatinemia 2.3 mg/dl). Nel sospetto di sindrome di Alport, il paziente veniva sottoposto a biopsia renale, che metteva in evidenza un quadro istologico di glomerulosclerosi focale. Nel sospetto di S. di Alport veniva eseguita, con tecniche di immunofluorescenza, la ricerca di anomalie delle catene alfa del collagene tipo IV, che risultava negativa. Un'attenta anamnesi associata ad un accurato esame obiettivo evidenziavano una storia clinica di ripetuti interventi delle regioni pre-auricolari e del collo bilateralmente con residue cicatrici chirurgiche. Tale quadro, supportato da esami clinico-strumentali (TAC del collo, consulenza ORL), risultava compatibile con la diagnosi di sindrome BOR. Previo consenso informato del paziente, si procedeva pertanto a prelievo ematico per la ricerca della mutazione del gene EYA.

Questo caso dimostra come l'esecuzione della biopsia renale sia indispensabile per la corretta diagnosi delle patologie nefrologiche, spesso misconosciute se fondate esclusivamente sul sospetto clinico e come, l'associazione di anomalie urinarie e sordità non è sempre patognomonica di sindrome di Alport.

PO

UN CASO DI GN MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I ESORDITA CON INSUFFICIENZA RENALE ACUTA E SINDROME NEFROSICA DURANTE IL 2° TRIMESTRE DI GRAVIDANZA

De Galasso I, Gigante A, Pirozzi N, Giannakakis K, Cianci R, Stirati G
Nefrologia e Dialisi, I Facoltà di Medicina, Università di Roma Sapienza, Roma

Una donna di 32 anni, che aveva sempre goduto di buona salute, veniva ricoverata per la comparsa di edemi colognari agli arti inferiori, alla 18^a settimana + 4 giorni di gravidanza.

All'ingresso la paziente si presentava in stato anasarco.

Gli esami di laboratorio evidenziavano insufficienza renale (creatinemia 2.3 mg/dl, GFR 37.6 ml/min), ipodisproteidemia (proteidemia 3.4 g/dl) e grave anemia (Hb 5.4 g/dl, HCT 15.6%, GR 1890000, reticolociti 35.000 mm³). Esame urine: sedimento telescopico; Proteinuria 24h: 18.2g. Era presente ipocomplementemia (C3 51 mg/dl; C4 17 mg/dl), mentre sia i marker dell'autoimmunità (ANA, anti-ds-DNA, ACA, LAC), che quelli sierologici virali (HBsAg, HCV Ab, cytomegalovirus, Epstein-Barr, HIV) risultavano negativi, così come i test di Coombs e di Ham.

Una ecografia addominale mostrava modesta quota di versamento libero endoaddominale con versamento pleurico basale bilaterale. Assenza di reperti patologici a carico dei reni.

Veniva dunque eseguita biopsia renale con reperto istologico, su 28 glomeruli, di GN membranoproliferativa di tipo I con presenza di semilune cellulari nel 25% dei glomeruli (assenza di sclerosi).

Avendo la paziente rifiutato l'interruzione di gravidanza, proposta dal ginecologo curante, veniva sottoposta a protocollo di sola terapia steroidea con 3 boli consecutivi di metilprednisolone seguiti da prednisone per os (1mg/kg/die).

Dopo l'inizio della terapia steroidea è comparsa ipertensione arteriosa che ha reso necessaria terapia con metildopa e, successivamente, con nifedipina 30mg/die con soddisfacente controllo dei valori pressori.

Nei giorni seguenti veniva dimessa con la seguente terapia domiciliare: Prednisone 60mg/die, aspirina 100mg/die, nifedipina 30mg/die.

Dalla 21^a alla 34^a settimana è stata seguita da équipe di ginecologi e nefrologici, con progressivo recupero della funzione renale e remissione della sindrome nefrosica (creatinemia 0.6mg/dl; proteinuria 0.8 g/24h). Dopo 3 iniziali emotrasfusioni l'emoglobina si è mantenuta stabilmente intorno a 10g/dl.

L'andamento dei parametri clinici e di laboratorio è riportato nel grafico seguente.

(segue)

NA

DARBEOPIETINA PUÒ INDURRE UNA SEVERA ACUTA TROMBOCITOSI

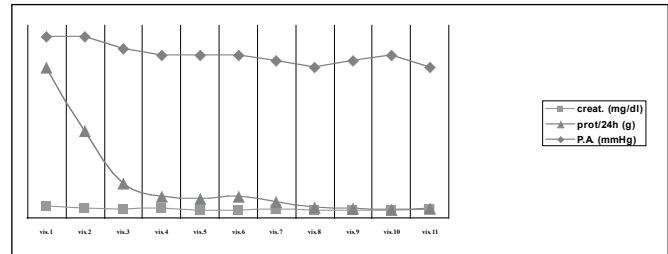
De Mauri A, Chiarinotti D, Capurro F, David P, Ruva C, De Leo M
S.C.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Maggiore della Carità, Novara

L'introduzione nella pratica clinica degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) ha migliorato la qualità di vita dei pazienti uremici. Fra gli effetti avversi degli ESA è segnalata una trombocitosi reattiva, di entità lieve/moderata, ad andamento subacuto. Essa è descritta per le eritropoietine ricombinanti (hrEPO) ed è facilitata dalla contemporanea carenza marziale. Generalmente è clinicamente muta, ma sono state descritte trombosi venose e arteriose. Il meccanismo supposto è quello di una competizione midollare fra EPO e darbepoietina sulle cellule staminali e sulle CFU-megacariocitarie, per la differenziazione e maturazione dei megacariociti.

Scopo. descriviamo il caso di una trombocitosi acuta e di severa entità reattiva all'uso di darbepoietina. AL è una donna di 39 anni, affetta da ipertensione arteriosa lieve e trait beta talassemico con valori di emoglobina (Hb) stabili di 11 g/dl. Giunge al PS del nostro ospedale con ipertensione, vomito, disuria e pollachiuria. Obiettivamente presenta positività del segno del Giordano a sinistra e dolore alla digitopressione del punto ureterale medio-superiore omolaterale. Gli ematochimici dimostrano leucociti 24880/ μ l (95% neutrofili), PCR 25,6 mg/dl, Hb 7.3 g/dl, piastrine (PLT) 281.000/ μ l, creatinina 1.4 mg/dl. All'esame ecografico addominale si evidenzia un rene sinistro ingrandito, con difetti di perfusione e aree di alterazione del segnale riferibili ad ascessi a livello del polo inferiore. L'immagine TC è di analogo significato. Posta la diagnosi di pielonefrite acuta sinistra, la paziente viene ricoverata nel nostro reparto. Si rileva inoltre batteriuria e leucocituria, insufficienza renale acuta (GFR 49ml/min), importante sideropenia (ferritina 59 ng/ml e sideremia <10 mcg/dl); CK, bilirubina, LDH, marker tumorali, β HCG, sierologia per epatite, autoimmunità, ricerca di proteine monoclonali nella norma. In assenza dell'isolamento di un agente eziologico, vengono somministrati antibiotici a largo spettro (amikacina e piperacillina-tazobactam); per l'anemia vengono somministrate 2 dosi di darbepoietina 60 mcg il giorno 4 e 11 e si inizia terapia marziale orale, per intolleranza alla somministrazione endovenosa.

Contemporaneamente all'incremento dell'Hb si assiste a un grave e repentino aumento delle PLT (7.7g/dl, 7.9 g/dl, 8.5 g/dl, 9 g/dl e 556.000/ μ l, 735.000/ μ l, 971.000/ μ l, 1063.000/ μ l rispettivamente nei giorni 6°, 8°, 11°, 13°); la consulenza ematologica esclude una trombocitosi primitiva. Il giorno 11° viene pertanto sospesa darbepoietina e il giorno 18° la paziente viene dimessa in benessere e con Hb 9.7 g/dl e PLT 858.000/ μ l. Il giorno 42° l'ecografia dimostra la completa regressione del focolaio flogistico renale, gli

(segue)



L'ecografia fetale documentava uno sviluppo intorno al 75° percentile e poliarnios. All'ECD: velocimetria materno-fetale nella norma.

Alla 34^a +5 settimana per rottura prematura delle membrane è stato eseguito taglio cesareo senza complicanze (neonato di peso: 2400g; APGAR 1' minuto: 8, 5' minuto: 9).

La paziente veniva dimessa tre giorni dopo il parto in buone condizioni generali con graduale riduzione, fino a sospensione, della terapia steroidea.

A distanza di 3 mesi la paziente si presentava in buone condizioni generali con PA di 130/80mmHg, mentre si confermava il recupero della funzione renale e la remissione della sindrome nefrosica (creatinemia 0.99 mg/dl, proteinuria/24 ore 0.18 g). Al sedimento urinario persistente microematuria.

Dall'esame della letteratura la nostra paziente potrebbe rappresentare il primo caso descritto di GN membranoproliferativa insorta in corso di gravidanza.

ematochimici dimostrano la normalizzazione di Hb, della funzione renale, degli indici di infiammazione ed esame urine. La piastrinosi è completamente risolta (PLT 263000/ μ l). Darbepoietina può indurre una grave ed acuta trombocitosi, soprattutto ove coesistono patologie che condizionino una alterata suscettibilità midollare come la carenza marziale. È necessario monitorare in casi selezionati la conta piastrinica per evitare effetti collaterali.

Sono necessari nuovi studi o studi di revisione, per delucidare il ruolo delle PLT nell'elevata mortalità osservata fra i pazienti uremici trattati con alte dosi di EPO per correggere i valori di Hb.

PO

AMILOIDOSI AL CON COINVOLGIMENTO EPATICO A RAPIDA EVOLUZIONE VERSO INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA E SINDROME EPATO-RENALE

Econimo L, Gregorini G, Biasi L, Mazzola G, Gasparotti I, Mendeni M, Prestini K, Jeannin G, Cancarini G

U.O. e Cattedra Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. Il coinvolgimento epatico nella amiloidosi AL (AAL), contrassegnato da aumento delle ALP e delle GGT e da epatomegalia, non è raro. In genere è di grado lieve e non condiziona la prognosi. In alcuni casi tuttavia diventa clinicamente dominante evolvendo in tempi molto rapidi verso un quadro intrattabile e mortale di insufficienza epatica acuta con sindrome epato-renale.

Scopi. Descriviamo 4 casi di amiloidosi con coinvolgimento epatico a rapida evoluzione osservati nel periodo 2001-2009 e confrontiamo il quadro clinico e biomorale alla diagnosi di questo gruppo rispetto al restante gruppo di pazienti (pz) con AAL giunti alla nostra osservazione.

Pazienti e metodi. Descrizione di 4 casi di pz con AAL ad interessamento epatico rapidamente evolutivo (gruppo A) e confronto descrittivo con 19 pz con amiloidosi AL (gruppo B).

Risultati. Sono stati studiati 4 pz (2 e 2, età media alla diagnosi 60.5 aa) di cui 3 con componente monoclonale (CM) IgG lambda e 1 con CM kappa. Tutti e 4 i pz presentavano coinvolgimento renale con sindrome nefrosica, cardiopatia infiltrativa e disautonomia. Coinvolgimento gastro-enterico con diarrea era presente in 1/4. La presenza di amiloide era documentata istologicamente a livello di rene e midollo osseo (3/4), fegato (2/4), polmoni, tiroide e cuore in un caso (riscontro autoptico). Il coinvolgimento epatico a rapida evoluzione era clinicamente caratterizzato da rapido dimagrimento, ittero, rapido incremento degli indici di colestasi, contrazione della diuresi e peggioramento acuto della funzione renale (sindrome epato-renale). 3 pazienti hanno ricevuto terapia (1 pz borteozomib+desametasone, 1 pz alkeran+desametasone, 1 pz desametasone) in tutti iniziata tardivamente solo in fase di sindrome epato renale. 1 pz sono deceduti in media dopo 39 giorni (gg) (range 26-54) dalla diagnosi di AAL e 8 gg (range 5-14) dalla comparsa di sindrome epato-renale.

I sintomi di presentazione non differivano tra i 2 gruppi. Anoressia e dispepsia erano presenti in 1 solo pz. Tutti i 4 pz del gruppo A tuttavia presentavano alla diagnosi epatomegalia e ascite mentre nel gruppo B solo 3/19 epatomegalia e 1/19 ascite. Al momento della diagnosi di AAL il valore degli indici di colestasi nel gruppo A era molto superiore rispetto ai valori riscontrati nel gruppo B e nel sottogruppo di pazienti del gruppo B (6/19) con indici di colestasi alterati. Nessuno dei 4 pz del gruppo A presentava aumento della

(segue)

NA

SINDROME DI LIDDLE AD ESORDIO TARDIVO: UN RARO CASO DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

Esposito P, Sepe V, Magrassi A, Albrizio P, Libetta C, Dal Canton A

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto- Fondazione Ircs Policlinico "S. Matteo", Pavia

Un uomo di 73 anni fu ricoverato presso la Divisione di Neurologia della nostra A.O. per insorgenza di grave ipostenia agli arti inferiori. All'ingresso il paziente mostrava ipertensione arteriosa severa (PA=200/100 mmHg), ipopotassiemia (K=1.9 mEq/l) ed incremento degli indici di lisi muscolare (CK 12077 mU/ml-vn 39-308). Veniva posta diagnosi di rabdomiolisi secondaria a ipopotassiemia ed impostata terapia infusiva con supplementazioni di potassio. Il paziente veniva quindi trasferito presso la nostra Unità di Nefrologia, dove si evidenziava potassiemia di 3.6 mEq/l e PA di 170/95 mmHg. In anamnesi il paziente presentava ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico; risultava, inoltre, portatore di *situs viscerum inversus* completo associato ad agenesia della vena cava inferiore. Durante la degenza si assisteva ad un progressivo decremento della potassiemia (valori fino a 3.2 mEq/l) associato a valori pressori persistentemente elevati ed incremento ponderale con edemi declivi. Veniva, pertanto, ipotizzata ipertensione su base endocrina e venivano dosati, previa sospensione della terapia con sartanici ed aceinibitori, catecolamine urinarie, cortisolo sierico ed urinario, renina e aldosterone in clino (C) ed ortostatismo (O). Gli esami mostravano un quadro di iporeninismo ed ipoaldosteronismo con diminuzione dei livelli di aldosterone in ortostatismo [Aldo C 49.0 pg/ml (vn 12-150 pg/ml), Aldo O 22.0 pg/ml (vn 70-350 pg/ml)]. Il riscontro di ipoaldosteronismo associato all'ipopotassiemia, all'ipertensione ed all'edema faceva porre il sospetto diagnostico di Sindrome di Liddle (SdL). La SdL è un raro disordine su base genetica, autosomico dominante, dovuto a mutazioni di un canale del sodio (ENaC), localizzato a livello del dotto collettore. Queste mutazioni determinano un'attivazione cronica di tale canale con sovra-risassorbimento di sodio e conseguente ritenzione idrosalina, ipertensione arteriosa e soppressione della sintesi di aldosterone, associati ad incremento della secrezione di potassio con ipopotassiemia. La SdL è un'entità molto rara ad incidenza ignota; la maggior parte dei casi finora segnalati riporta un esordio giovanile della patologia (età media circa 17 anni), mentre pochi sono i casi descritti in soggetti anziani, tutti esorditi, così come nel caso qui riportato, con problemi muscolari. La diagnosi di SdL è su base clinica, ormonale e genetica; un criterio clinico riconosciuto è la risposta alla terapia con amiloride, che, essendo un inibitore specifico di ENaC, determina una completa remissione della sintomatologia. Nel nostro paziente, nel sospetto di SdL, veniva iniziata terapia con amiloride 5 mg/die e già dopo alcuni giorni si assisteva ad un progressivo incremento della potassiemia, ad una riduzione dei livelli di pressione arteriosa (fino a valori di 130/80 mmHg) ed a significativo decremento ponderale (persi 4 kg in circa una settimana). I dosaggi ormonali mostravano valori di renina ed aldosterone rientrati nella norma (Aldo C 40.0 pg/ml, Aldo O 139.0 pg/ml). Il paziente veniva, quindi, dimesso con diagnosi di SdL ad esordio tardivo, con potassiemia di 4.5 mEq/l, pressione arteriosa di 135/75 mmHg e assenza di edemi.

In conclusione, riteniamo che la SdL, sebbene rara, debba essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale dell'ipertensione arteriosa anche nel soggetto anziano.

bilirubina; i valori degli indici di citolisi epatica nel gruppo A era solo di poco superiore rispetto ai valori del gruppo B.

	Gruppo A (4 pz)	Gruppo B (19 pz)	Sottogruppo con alterazioni indici di colestasi nel gruppo B (6 pz)
ALP media	1203 (1086-1262)	139 (43-469)	285 (179-469)
GGT media	859 (179-1249)	163 (9-845)	429 (99-845)

Conclusioni. Anche nella nostra casistica di AAL il coinvolgimento epatico, caratterizzato da aumento degli indici di colestasi, è frequente (10/23). Alcuni pazienti tra questi sviluppano una rapida ed infausta evoluzione del danno epatico. Questi ultimi sono riconoscibili, al momento della diagnosi di AAL, per presenza di epatomegalia, ascite e indici di colestasi molto elevati. I pazienti con queste caratteristiche di presentazione dovrebbero essere trattati tempestivamente.

PO

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE IN PAZIENTI CON DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Fabbian F, Pala M, Manzato E, Molino C, Longhini C, Scanelli G

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara; ²Centro dei Disturbi del Comportamento Alimentare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Arcispedale S. Anna, Ferrara

Introduzione. L'utilizzo di formule per la stima del filtrato glomerulare (eGFR) è ormai entrato nella pratica quotidiana del nefrologo. La loro applicazione a popolazioni con parametri antropometrici diversi da quelli comunemente valutati in clinica è ancora oggetto di studio. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare i risultati di tre diverse equazioni per il calcolo dell'eGRF in una popolazione di pazienti con disturbi del comportamento alimentare (DCA).

Pazienti e metodi. In 55 soggetti con anoressia nervosa (AN) e 44 con bulimia nervosa (BN) afferenti al centro dei DCA sono stati valutati età, valori antropometrici e determinati i livelli sierici di creatinina, albumina, elettroliti, emoglobina ed ematocrito. L'eGFR è stato calcolato con la formula di Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}), MDRD (eGFR_{MDRD}) e MAYO (eGFR_{MAYO}). Sono stati confrontati i valori nei pazienti con AN e BN, è stata valutata la relazione di eGFR con i parametri considerati attraverso il coefficiente di correlazione di Pearson e sono stati confrontati i diversi valori di eGFR con l'analisi di Bland-Altman.

Risultati. I pazienti bulimici erano più anziani (30±9 vs 25±10 anni, p=0.0171), avevano un peso (64.4±16.4 vs 45.9±6.3 Kg, p<0.0001), un body mass index (BMI 23.6±5.6 vs 16.9±1.6 kg/m², p<0.0001) ed una superficie corporea maggiori (1.7±0.2 vs 1.4±0.1 m², p<0.0001) rispetto ai pazienti anoressici. Il filtrato del gruppo AN era maggiore se valutato con eGFR_{MDRD} ed eGFR_{MAYO} rispetto al gruppo BN (96±20 vs 88±17 ml/min/1.73 m², p=0.0392 e 119±10 vs 114±9 ml/min/1.73 m², p=0.0149), mentre era minore se valutato con eGFR_{CG} (80±16 vs 102±27 ml/min, p<0.0001). eGFR_{CG} era correlato positivamente con il BMI (r=0.649, p<0.0001), mentre eGFR_{MDRD} ed eGFR_{MAYO} avevano una debole correlazione negativa con lo stesso parametro (r=-0.208, p=0.0385; r=-0.286, p=0.004, rispettivamente). Le differenze medie (media±2DS) tra le tre diverse formule per la stima del filtrato glomerulare erano le seguenti: eGFR_{CG}-eGFR_{MDRD}=3.4±4.6, eGFR_{CG}-eGFR_{MAYO}=-27±4.6, eGFR_{MDRD}-eGFR_{MAYO}=23±28.

Conclusioni. Sebbene le tre formule misurino lo stesso parametro non dimostrano concordanza: dato che eGFR_{CG} è influenzata dal peso corporeo e eGFR_{MDRD} tende a sottostimare la funzionalità renale quando questa è normale, non riteniamo siano i metodi ideali per valutare il filtrato glomerulare nei pazienti seguiti dal CDA. La eGFR_{MAYO} è una equazione più recente, derivata da un gruppo di soggetti con funzione renale sia nor-

(segue)

male che ridotta e ha dimostrato di calcolare correttamente la funzionalità renale anche nei soggetti diabetici nel primo stadio KDOQI. I pazienti afferenti al CDA sono giovani e hanno un basso rischio di sviluppare una insufficienza renale cronica, riteniamo quindi che l'equazione di MAYO possa rappresentare un buon approccio alla stima del filtrato in questo gruppo particolare di pazienti.

CO

MUTAZIONI E POLIMORFISMI DEI GENI GDNF E RET DETERMINANO IMPORTANTI ALTERAZIONI FENOTIPICHE CLINICHE E FUNZIONALI NEL RENE CON MIDOLLARE A SPUGNA

Fabris A¹, Angliani F², Marchionna N¹, Gangemi C¹, Lupo A¹, Gambaro G³

¹Divisione Clinicizzata di Nefrologia, Verona; ²Divisione Clinicizzata di Nefrologia, Padova; ³Cattedra di Nefrologia, Università Cattolica, Roma

Abbiamo recentemente evidenziato un possibile ruolo patogenetico nel rene midollare a spugna (MSK) di mutazioni e polimorfismi dei geni GDNF (glial-derived neurotrophic factor-var) e RET. Ambedue i geni risultano cruciali per una corretta nefrogenesi, comportando un disturbo dell'interfacciamento tra la gemma ureterale espressa dal recettore RET e il blastema metanefrico. Questo legame è essenziale non solo per la corretta formazione di dotti collettori ed uretere ma anche per la nefrogenesi e la polarizzazione delle cellule tubulari.

Scopo. Obiettivi dello studio sono stati quelli di indagare se le mutazioni presenti sono responsabili delle alterazioni tubulari, delle microcalcificazioni renali e della mineralizzazione ossea e individuare interazione fra fattori disembrionogenici ed alterazioni riguardanti gli elettroliti, gli ormoni calcio-fosforo, la funzione renale e i valori pressori.

Metodi. Da una casistica di 85 pazienti affetti da MSK, in 10 pazienti portatori della mutazione del gene *GDNF variant+* e in 10 pazienti senza tale mutazione è stato confrontato il fenotipo clinico e biochimico. In particolare sono stati analizzati l'attività litiasica, la familiarità per nefrolitiasi, il contenuto minerale osseo, la funzionalità tubulare prossimale, distale e dei dotti collettori.

Risultati. La familiarità per calcolosi (70 vs 40%), il sesso femminile (70 vs 60%) e l'attività litiasica erano significativamente prevalenti nei *GDNF var+*.

Non erano significativamente differenti e risultavano nel range della normalità in entrambi i gruppi i seguenti parametri: PAO, e nel plasma: Na, K, Cl, HCO₃⁻, Ca, Mg, Pi, iPTH, Vit. D₂, Isoenzimi FA, Acido urico, VFG; inoltre Proteinuria, Ossaluria, Creatinuria ed Azoturia.

Nei *GDNF var+* vs i *GDNF var-* erano più elevati nelle urine delle 24hr: Na (196 ± 70 mEq/die vs 52 ± 51, p<0.001), FENa% (1.32 ± 0.03 vs 0.89 ± 0.07, p<0.001), Ca (315 ± 23 mg/die vs 184 ± 18, p<0.001), Ca/Cr (0.23 ± 0.09 mg/mg vs 0.16 ± 0.10, p<0.005), Pi (920 ± 59 mg/die vs 804 ± 68, p<0.005), il gradiente transtubulare distale (TTGK*) (4.96 ± 0.57 vs 4.34 ± 0.60, p<0.005) nonché pH fasting.

Nei *GDNF var+* erano ridotti: citraturia (238 ± 77 mg/die vs 331 ± 81, p<0.001), TmPi/GFR (2.49 ± 0.03 mg/l vs 3.04 ± 0.04, p<0.005), Cl (148 ± 64 mEq/die vs 169 ± 54, p<0.005), K (58 ± 18 mEq/die vs 62 ± 23, p<0.001), FEK% (26.7 ± 1.3 vs 32.8 ± 1.9,

(segue)

NA

FATTORI DI RISCHIO PER NEFROPATIA IN DUE COMUNI DELLA PROVINCIA DI FERRARA

Fabbian F¹, Rizzioli E², Molino C¹, Pala M¹, Manfredini R², Longhini C¹, Bedani P²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara; ²Dipartimento di Medicina, Modulo di Dialisi, Azienda Usl di Ferrara, Ferrara

Introduzione. La giornata mondiale del rene (GMR) evidenzia da anni l'importanza dello screening nefrologico nella popolazione generale, motivo per cui sono state indagate le popolazioni di due comuni della provincia di Ferrara, Massa Fiscaglia (MF) e Iolanda di Savoia (IS). Tramite le sezioni AVIS locali sono stati invitati a partecipare allo screening soggetti di età compresa tra 50 e 70 anni che anamnesticamente non risultavano portatori di patologia renale.

Scopo di questo lavoro è quello di valutare i risultati di tale indagine nelle due popolazioni.

Pazienti e Metodi. Quattrocentodieci soggetti del comune di IS e 396 del comune di MS si sono presentati per lo screening (373 maschi, età media 61±6 anni). Sono stati rilevati il peso (Kg), l'altezza (cm), la circonferenza addominale (cm), la pressione arteriosa, i dati anamnestici e l'esame delle urine mediante stick per valutare la presenza di leucocituria, ematuria e proteinuria. Attraverso l'analisi di regressione logistica è stato valutato quali fattori, tra quelli indagati, erano indipendentemente associati alle alterazioni urinarie ed all'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa.

Risultati. Le popolazioni dei due comuni erano paragonabili per tutti i parametri indagati tranne che per i seguenti dati: la percentuale di fumatori attuali ed ex fumatori e quella di ematuria era maggiore a MF (23 vs 16.6%, p=0.0252; 56.8 vs 30%, p<0.0001; 24.7 vs 19.1%, p=0.0562, rispettivamente) mentre la prevalenza di storia di diabete mellito e proteinuria a IS (9.4 vs 5.3%, p=0.0251, 27.8 vs 18.6%, p=0.0022, rispettivamente). L'analisi dei risultati globalmente considerati ha mostrato che: a) la proteinuria era associata in modo indipendente a body mass index (BMI) (OR 1.043, IC95% 1.001-1.086, p=0.0429) e storia di diabete mellito (OR 1.815, IC95% 1.021-3.227, p=0.042); b) l'ematuria era associata in modo indipendente a età (OR 1.043, IC95% 1.011-1.075, p=0.0077), sesso femminile (OR 1.671, IC95% 1.153-2.422, p=0.0067) ed abitudine tabagica progressiva ed attuale (OR 1.908, IC95% 1.251-2.911, p=0.0027); c) la leucocituria era associata in modo indipendente a l'età (OR 1.048, IC95% 1.011-1.086, p=0.0097) e sesso femminile (OR 3.641, IC95% 2.251-5.891, p<0.0001); d) l'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa era associata in modo indipendente ad età (OR 1.041, IC95% 1.014-1.069, p=0.0029), BMI (OR 1.090, IC95% 1.027-1.157, p=0.0044), storia di diabete mellito (OR 2.570, IC95% 1.405-4.700, p=0.0022) e calcolosi delle vie urinarie (OR 1.606 IC95% 1.040-2.480, p=0.0325).

Conclusioni. Lo studio conferma quanto già noto in letteratura circa i principali fattori di rischio per nefropatia (ipertensione, diabete, obesità, fumo, litiasi) ma consente in particolare di rilevare l'elevata percentuale di microreperiti urinari in soggetti "apparentemente sani". A nostro avviso la sensibilizzazione della popolazione generale attraverso la "GMR" aiuta a promuovere "screening nefrologici mirati" che, pur basandosi semplicemente sui rilievi qualitativi urinari (tramite stick) e sulla raccolta dei parametri pressori, possono concorrere ad individuare precocemente persone di età ≥ 50 anni a rischio per patologia cardio-renale.

p<0.005), gradiente transtubulare del collettore (CCDK+): (40.6 ± 3.9 vs 52.2 ± 3.0, p<0.001).

I soggetti studiati con *GDNF var+* presentavano valori ridotti di T-score L₂₋₄ (-2.04 ± 0.20 vs -1.13 ± 0.26, p<0.001). I valori di T-score nei *GDNF var+* erano inversamente correlati al calcio escretto (r = 0.78, p = 0.001).

Conclusioni. I pz affetti da MSK portatori di *GDNF var+* presentano difetti di acidificazione distale, modificazioni tubulari dei dotti collettori e dei tubuli distali più severi che nei *GDNF var-*. Tali difetti si accompagnano ad importanti difetti di mineralizzazione ossea. Tutti ciò sembra responsabile dell'attività metabolica della malattia nefrolitiasica, delle microcalcificazioni renali e della presenza di importante osteopenia nei pazienti con MSK *GDNF var+*.

POD

FIBROSI RETROPERITONEALE ED ESPOSIZIONE ALL'AMIANTO: POSSIBILE MALATTIA PROFESSIONALE?Fenoglio R¹, Airoldi A¹, Lazzarich E¹, Canavese C¹, Sacchetti GM², Mantovani C³, Mascicchio M⁴, Putzu MG⁴, Stratta P¹¹Scdu Nefrologia-Trapianto Renale, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità di Novara, Novara; ²Scdu Medicina Nucleare, Ospedale Maggiore della Carità di Novara, Novara; ³Servizio di Medicina del Lavoro, Ospedale Maggiore della Carità di Novara; ⁴Servizio di Medicina del Lavoro, A.O. Cto-Maria Adelaide, Torino

La fibrosi retro-peritoneale (FR) è una malattia del connettivo caratterizzata dallo sviluppo di tessuto fibro-infiammatorio a livello retroperitoneale. Nell'ambito dell'inquadramento patogenetico la FR è suddivisa in una forma idiopatica (75%) e una secondaria (25%) a infezioni, emorragie, radioterapia, interventi chirurgici, farmaci, neoplasie, malattie ematologiche e malattie autoimmuni sistemiche. Pochi sono i lavori della letteratura che considerano l'esposizione professionale quale fattore di rischio per lo sviluppo di FR. Nell'ambito della raccolta dei dati anamnestici dei pz affetti da FR seguiti presso il nostro Centro abbiamo indagato eventuali esposizioni pregresse, ed i pazienti con anamnesi positive per rischio professionale sono stati sottoposti ad una valutazione specialistica presso la Medicina del Lavoro del nostro ospedale al fine di confermare la significatività dell'esposizione riferita. In 8/10 pz attualmente in follow-up presso il nostro Centro (TAB. I) è presente una forma idiopatica, di questi 1 pz ha lavorato come autista per molto tempo (professione da tempo riconosciuta come fattore predisponente), 1 pz è stato esposto a oli lubrificanti e 4 pz all'amianto, tra cui uno anche a vetro e ceramica.

	Pz 1	Pz 2	Pz 3	Pz 4	Pz 5	Pz 6	Pz 7	Pz 8	Pz 9	Pz 10
Sesso	M	M	M	M	F	M	F	F	M	M
Idiopatica	SI	SI	SI	SI	---	SI	---	SI	SI	SI
Secondaria	---	---	---	---	SI	---	SI	---	---	---
Esposizione	Autista	Oli lubrificanti	---	---	---	Amianto	---	Amianto	Vetro/Amianto	Amianto/Ceramica

Per la necessità di una diagnosi differenziale con un linfoma il pz 9 è stato sottoposto ad indagine istologica che oltre a confermare la natura fibrosa della massa retroperitoneale ha consentito di mettere in evidenza attraverso l'esame spettrofotometrico la presenza di depositi di fibre di vetro e ceramica nel contesto del tessuto fibroso rafforzando così

(segue)

NA

HELLP SYNDROME IN PRIMIGRAVIDA CON INSUFFICIENZA RENALE ACUTAFerri B¹, Chiarini A¹, Flachi M¹, Ciavatti A¹, Grammatico F¹, Mangiafico G², Scagliarini G², Campieri C¹, Stefani S³¹Unità Nefrologia, Dialisi Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna e Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna; ²Unità Operativa Ginecologia Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; ³Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

Paziente di 32 anni, primigravida nullipara con anamnesi familiare e patologica negative per patologia renale. In anamnesi asma bronchiale allergico in terapia con steroidi per via inalatoria.

Taglio cesareo alla 39^a settimana di gravidanza per parziale distacco di placenta con neonato di sesso maschile vivo e vitale del peso di 2920 gr. In prima giornata post-partum comparsa di dispnea, emofio, diuresi conservata, non edemi declivi, Pressione Arteriosa nella norma, Rx torace effettuato in urgenza negativo per lesioni e per stato di iperidratazione.

Esami di laboratorio: creatinina 2,1 mg/dl, ac urico 8,5 mg/dl, Bil tot/dir/indir 3,0/2,7/2,0 mg/dl, PT 51% aPTT 57 sec INR 1,5, Antitrombina III 32, GOT/GPT 189/353 U/L, Fosfatasi alcalina/SGT 95/593, D-Dimero 1773 µg/L, Hb 13 g/dl, Hct 41%, GB 27000 mmc, N 80%, PLT 229.000 mmc, Na/K 135/4.6 mmol/L, Ca 8,0, PCR 2.9 mg/dl, LDH 618 U/L, Aptoglobine 41 mg/dl (nrl), glicemia 43 mg/dl, proteinuria assente, IgG/A/M nella norma, ANA pos 1:320 nucleolare, C3/C4 67/20 mg/dl, Ab anti DNA/DNA/ENA/Anni muscolo liscio/Anni GBM/ANCA/Fattore Reumatoide/WRose/LAC/HBV/HCV negativi. Eco addome: fegato regolare in assenza di segni di colestasi intra ed extra-epatica. Reni regolari per dimensioni ed ecostuttura.

La HELLP Syndrome è una sindrome clinica esclusiva della gravidanza che colpisce lo 0.2-0.6% delle gravidanze. È caratterizzata da: Hemolysis, Elevated liver enzyme, Low Platelets count. Può essere complicata da edema polmonare (8%), Insufficienza Renale Acuta (3%), Coagulazione Intravascolare Disseminata (15%), Distacco intempestivo di placenta (9%), Insufficienza ed emorragia epatica (1%). La mortalità perinatale si attesta tra 7.4% e 20.4% ed è particolarmente frequente per basse età gestazionali (<28 settimane) od in presenza di complicanze ostetriche (ritardo di crescita fetale o distacco intempestivo di placenta). Esistono varianti della Sindrome di HELLP, quali la variante HEL (hemolysis and elevated liver enzymes)

È stata effettuata profilassi della crisi eclampica con Solfato di Magnesio, trasfusioni di plasma fresco congelato ed iniziata terapia steroidea con Prednisone 7.5 mg al di. Dopo 2 settimane: creatinemia 0.9 mg/dl, normalizzazione dei test di funzionalità epatica e dei test coagulativi con persistenza di ANA positività 1:320 nucleolare. Lo steroide è stato gradualmente ridotto e quindi sospeso nell'arco di 4 mesi dopo aver accertato che la positività ANA non era espressione di LES od altre collagenopatie attive secondo i criteri dell'American College of Rheumatology.

l'ipotesi di un loro possibile ruolo patogenetico. Il meccanismo specifico non è ancora chiarito ma questo caso dimostra la possibilità di un passaggio diretto delle fibre dalle vie respiratorie al retroperitoneo probabilmente mediato dal sistema macrofagico. Questo reperto quindi, aggiunge un elemento di grande rilievo a conferma dell'ipotesi che elementi esterni correlati ad esposizione ambientale e professionale giochino un ruolo nella patogenesi di malattie "sistemiche", come peraltro in precedenza già ben dimostrato dalla correlazione patogenetica tra esposizione a silice e malattie autoimmuni, in particolare vasculiti. Meno chiaro il meccanismo che favorisce la FR negli autisti anche se è verosimile che in questo caso la patologia sia secondaria all'attivazione di fenomeni flogistici derivati dalla postura obbligata per lungo tempo.

In conclusione, nel 60% dei nostri pz (75% delle forme idiopatiche) è stato evidenziato un possibile rischio di malattia collegato alla professione, con una prevalenza di esposizione all'amianto nel 50% dei casi. Tale dato, seppur ottenuto da un numero limitato di casi, è molto suggestivo per un ruolo determinante dell'esposizione professionale nella patogenesi della FR e pertanto, meritevole di conferme con casistiche più ampie che potrebbero permettere, almeno in una parte dei casi, un inquadramento della patologia anche nell'ambito delle "malattie professionali".

NA

SINDROME NEFROSICA IN PRIMIGRAVIDA ALL' 8^a SETTIMANA DI GESTAZIONE, PERSISTITA DOPO ESPLETAMENTO DEL PARTOFerri B¹, Chiarini A¹, Flachi M¹, Ciavatti A¹, Grammatico F¹, Mangiafico G², Scagliarini G², Campieri C¹, Stefani S³¹Unità Nefrologia, Dialisi Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna e Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna; ²Unità Operativa Ginecologia Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; ³Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

Primigravida nullipara di 27 anni, obesa (BMI 34), anamnesi familiare e patologica negative per patologia renale.

Alla 8^a settimana di gravidanza riscontro di proteinuria 160 mg/dl, 4788 mg/24h non selettiva con lieve ipertensione arteriosa (PA 135/80mmHg) in assenza di edemi declivi. Urea/creatinina 18/0.38 mg/dl, Proteine totali/albumina 4.8/2.2, Elettroforesi sierica Alb/α1/α2/β/33/11/28/14/12 Colesterolo tot/HDL/LDL 334/71/165, Trigliceridi 631, Hb/Hct 10,5/34%, AbHVC negativo, C3/C4 203/43, ANA pos 1:80 speckled, ENA/DNA/ANCA negativi, IgG/A/M 476/97/62, Immunofissazione sierica/Bence Jones U negative, β2-microglobulina nella norma, Glicemia ed Hb glicata nella norma. Ecografia e doppler arterie e vene renali: nella norma. Eco fetale: regolare crescita fetale con normale doppler delle arterie uterine. Inizia Alfa-metilodopa 500 mg al di e Daltoparina 5000 U al di. Alla 18^a settimana incremento della proteinuria a 9500 mg/24h, iniziato Prednisolone 100 mg al di per 2 giorni poi ridotto a 50 mg al di per 4 giorni.

Alla 20^a settimana per mancata risposta alla terapia steroidea si propone biopsia renale che viene rifiutata: si aumentata la terapia antiipertensiva: Alfa-metilodopa a 1 gr al di e si introduce Azatioprina 50 mg al di, aumentata gradualmente fino a 150 mg al di

Alla 24^a settimana astenia, tendenza alla leucopenia e anemizzazione (GB 7500 4000, Hb 10.5 8.0): sospesa l'azatioprina.

Alla 28^a settimana persiste la sindrome nefrosica è stata introdotto Prograf 2 mg al di, aumentato fino a 6 mg al di.

Alla 32^a settimana scarso controllo pressorio (PA fino a 160/100mmHg) e severo ritardo di crescita intrauterino con doppler fetale suggestivo per aumento delle resistenze alle arterie uterine è stata sospesa la terapia immunosoppressiva ed espletato il parto con taglio cesareo; nascita di feto di sesso maschile, vivo e vitale, di 1760 g di peso Kg di peso

Dopo 3 settimane dal parto persiste proteinuria 1.5 gr/24h, proteine tot/albumina 5.3/2.6, Alb/1/2/38/9/26/13/11, Colesterolo tot/HDL/LDL 309/41/203/376.

A 45 giorni proteinuria 3 gr/24 h. Iniziata terapia con Ace inibitore. La paziente è in attesa di biopsia renale. Il bambino è in buone condizioni cliniche.

La Sindrome Nefrosica ha una incidenza dello 0.012-0.025% di tutte le gravidanze, l'incidenza di ipertensione indotta dalla gravidanza è del 3% e l'eclampsia dello 0.1%. La Sindrome Nefrosica è quindi una condizione molto rara in corso di gravidanza con un significativo aumentato rischio di morbidità e mortalità materno-fetale. È quindi necessario un monitoraggio stretto della paziente e del feto ed un follow-up dopo l'espletamento del parto.

PO

SIMULTANEA PRESENTAZIONE DI GLOMERULONEFRITE FIBRILLARE E SINDROME DI TOLOSA-HUNTGigante A¹, Borghesi F¹, Renzulli R¹, Giannakakis K², Visentini M³, Barbano B¹, Polidori L¹, Martina P¹, Di Donato D¹, Lai S¹, Cianci R¹¹Dai Nefro-Urologia, Sapienza, Università di Roma, Roma; ²Dipartimento Patologia Sperimentale, Sapienza, Università di Roma, Roma; ³Dipartimento di Immunologia Clinica, Sapienza, Università di Roma, Roma

La glomerulonefrite fibrillare (FibGN) è una rara malattia glomerulare causata dalla deposizione a livello glomerulare di fibrille dello spessore di circa 20 nm con disposizione casuale. La FibGN è diagnosticata nell'1% dei pazienti sottoposti a biopsia renale su rene nativo e nel 50% dei pazienti si assiste ad un progressivo peggioramento della funzionalità renale in pochi anni. In letteratura è documentata l'associazione della FibGN con malattie linfoproliferative, crioglobulinemia, HCV e HBV. Il nostro caso rappresenta la prima presentazione simultanea con la Sindrome di Tolosa-Hunt (THS).

Caso clinico. Una donna di 60 anni era ricoverata in seguito alla comparsa da 2 mesi di dolore retro-orbitale destro accompagnato da diplopia di recente insorgenza e fissità dello sguardo per paralisi del VI nervo cranico. In anamnesi era presente diagnosi di psoriasi, ipertensione arteriosa (valori medi 160/90 mmHg) e IRC con valori di creatinina di 1.6 mg/dl. Eseguiva RM encefalo che mostrava una formazione a livello del seno cavernoso compatibile con diagnosi di Sindrome di Tolosa-Hunt. Gli esami di laboratorio mostravano un peggioramento della creatinina (2.2 mg/dl; GFR di 31 ml/min) e indici di flogosi aumentati (VES 40 mm/h, PCR 15 mg/l). L'esame delle urine mostrava rare emazie e proteinuria di 0.8 g/24h. L'immuno-elettroforesi sierica e urinaria risultavano nella norma, così come esami immunologici (ANCA, ANA, anti-ds DNA, crioglobuline, C3, C4, IgA, IgM, IgG) e marker dell'epatite. A causa della proteinuria e del peggioramento della creatinina, veniva eseguita una biopsia renale che documentava un quadro di glomerulonefrite fibrillare.

Veniva somministrato prednisone 1mg/kg/die nel primo mese, per poi scarlo e sospendere al sesto mese, in aggiunta a Irbesartan 150 mg/die e Ramipril 5 mg/die. Con l'inizio della terapia la sintomatologia neurologica regrediva rapidamente. Successivamente la proteinuria delle 24h rimaneva stabile, mentre la creatinina si riduceva a 1.8 mg/dl.

Sebbene la FibGN determini IRC terminale entro pochi anni, al follow-up di 2 anni la funzione renale era invariata. Pertanto veniva eseguita una seconda biopsia renale per l'inaspettato andamento favorevole della malattia. Il referto biotico su 13 glomeruli mostrava una lieve espansione della matrice mesangiale con aumento dell'ipercellularità ed un ispessimento della membrana basale. Lo studio ultrastrutturale ribadiva la diagnosi di

(segue)

PO

CORRELAZIONI CLINICO-PATOLOGICHE ED OUTCOME RENALE IN 19 PAZIENTI CON VASCULITE PAUCIIMMUNEGigante A¹, Salviani C¹, Barbano B¹, Polidori L¹, Amoroso A², Giannakakis K³, Lai S¹, Cianci R¹, Pugliese F¹¹Dai Nefro-Urologia, Sapienza, Università di Roma, Roma; ²Dipartimento Medicina Clinica, Sapienza, Università di Roma, Roma; ³Dipartimento Patologia Sperimentale, Sapienza, Università di Roma, Roma

L'avvento della terapia immunosoppressiva ha notevolmente migliorato sia la sopravvivenza renale sia quella stessa del paziente. La possibilità di successo nel mantenere la funzione renale il più a lungo possibile è inversamente correlata ai livelli di creatinemia al momento dell'inizio della terapia, suggerendo l'importanza di una diagnosi precoce e di un pronto e adeguato trattamento. Tuttavia, altri fattori come l'età, il tipo di ANCA, il quadro isto-patologico possono influenzare la prognosi renale dei pazienti con vasculite.

Il nostro studio è stato mirato a valutare le caratteristiche clinico-patologiche e l'outcome renale dal momento della diagnosi biotica in 19 pazienti affetti da vasculite pauci-immune, ricoverati presso la nostra struttura nefrologica durante il periodo 2000-2008. Di questi l'89.4% (17 pazienti, 11 uomini e 6 donne) era affetto da vasculite microscopica (MPA), mentre il 10.6% (2 uomini) da granulomatosi di Wegener. L'età media era di 57.7 anni (57 per gli uomini e 63 per le donne). All'esordio 3 pazienti (15.79%) presentavano IRA, 9 (47.37%) IRA su IRC, 7 (36.84%) solo IRC. In 8 casi (42.1%) era riscontrata proteinuria nefrosica, in 11 (57.89%) non nefrosica. La microematuria era presente in 13 pazienti (89.47%). Gli ANCA, dosati in 13 soggetti, risultavano negativi in 4 casi (26.67%), positivi in 9 (73.33%), con 4 p-ANCA e 5 c-ANCA. 1 paziente con MPA era anche HCV-positivo. Il complemento era ridotto in 2 pazienti, entrambi attualmente in dialisi.

Nel 45.45% dei casi la funzione renale si è attestata su valori tali da non richiedere dialisi, mentre del restante 54.54% la metà dei pazienti è attualmente in trattamento sostitutivo mentre l'altra metà è andata incontro a *exitus*. La creatinina all'esordio è risultata nettamente più elevata nei pazienti attualmente in trattamento sostitutivo o deceduti (valore medio 6.02 mg/dl) rispetto a quelli con insufficienza renale non terminale (valore medio 3.5 mg/dl).

La formazione di semilune e l'entità della proteinuria 24h sono risultate maggiori nei pazienti ANCA-positivi, con una lieve prevalenza nei pazienti con c-ANCA. Tuttavia, non veniva rilevata alcuna sostanziale differenza prognostica sulla base della positività o meno degli ANCA. In tutti i pazienti è stato osservato un impegno tubulo-interstiziale, con un coinvolgimento più marcato in quei soggetti che poi sono andati incontro a dialisi

(segue)

FibGN confermando un numero invariato di fibrille rispetto alla precedente biopsia.

Discussione. Molti pazienti con FibGN evolvono verso insufficienza renale terminale entro pochi anni dalla diagnosi. In considerazione della rarità della FibGN e dell'assenza di linee-guida per il trattamento, abbiamo deciso di iniziare un secondo ciclo di terapia steroidea basata sulla buona risposta al precedente trattamento in termini di stabilità della funzione renale e delle lesioni istopatologiche. Infatti in letteratura sono descritti casi di FibGN in cui una diagnosi precoce è accompagnata da una buona risposta al trattamento steroideo con outcome favorevole. Il nostro caso descrive per la prima volta la simultanea presentazione di FibGN con THS ed entrambe le condizioni rispondono alla terapia steroidea con regressione della THS e miglioramento della funzione renale.

o a decesso. Tutti i pazienti, ad eccezione di un solo caso, presentavano anemia (valore medio di Hb 8.58 g/dl) che in 9 casi ha raggiunto un grado di severità tale da richiedere emotrasfusioni.

Conclusioni. Nelle vasculiti la positività degli ANCA è correlata alla presenza di semilune e di proteinuria più elevata. Gli ANCA, tuttavia, non sembrano essere fattori predittivi dell'outcome renale, a cui sembra invece essere più correlato il grado di impegno tubulo-interstiziale. A fronte del quadro isto-patologico glomerulare e tubulare, il fattore prognostico principale di sopravvivenza renale è il grado di riduzione della velocità di filtrazione glomerulare all'esordio.

PO

LA DEFICIENZA DI VITAMINA D NELLE PATOLOGIE RENALI

Gigliotti P, Leone F, Comi N, Presta P, Fuiano L, Fuiano G
Nefrologia, Università "Magna Graecia", Catanzaro

Introduzione. Recenti studi hanno dimostrato come la deficienza di vitamina D sia una condizione molto comune, anche nei paesi occidentali. Infatti, in più del 50% della popolazione generale europea i valori di 25OHD risultano inferiori a 30 ng/ml (stima indicante sufficienti livelli di vitamina D) e in più del 40% inferiori a 20 ng/ml (soglia assunta per la definizione di deficienza conclamata della stessa). Tale condizione è ormai considerata un problema sociale date le recenti acquisizioni sui ruoli della vitamina D e sui suoi diversi effetti pleiotropici. La sua deficienza, infatti, può precipitare o esacerbare condizioni di osteopenia ed osteoporosi, causare osteomalacia, debolezza muscolare ed incrementare il rischio di fratture; inoltre può causare perdita dei potenziali effetti benefici non-scheletrici quali protezione da patologie neoplastiche, diabete, patologie cardiovascolari, malattie autoimmuni, disfunzioni polmonari e schizofrenia (NEJM 357:266, 2007). Le patologie renali possono peggiorare lo stato di deficienza di vit. D sia per perdita urinaria nelle patologie con proteinuria nel range nefrosico, sia per ridotta sintesi renale di 1,25 OHD3 negli stadi avanzati dell'insufficienza renale.

Metodi. Nel presente studio abbiamo valutato la concentrazione serica di 25OHD in 4 gruppi di persone: (1) soggetti normali (medici sani del nostro policlinico universitario di età compresa fra 27-28 anni) (C); (2) pazienti con proteinuria in range non nefrosico (NNP); (3) pazienti con proteinuria nel range nefrosico (NP); (4) pazienti con GFR < 40 ml/min (CRF).

Sono stati esclusi soggetti con età inferiore a 18 aa e/o affetti da diabete, ipertensione, scompenso cardiaco; il trattamento con farmaci antiproteinurici è stato sospeso almeno 10 giorni prima dal prelievo per la determinazione dei parametri in oggetto.

I risultati sono forniti come media \pm SEM. L'elaborazione statistica è stata effettuata utilizzando il Kruskal-Wallis test ed il Dunns post-test.

Risultati.

	Risultati		
	GFR ml/min	Prot/24 h g/24 h	Vit D g/ml
C (15)	119 \pm 11.5	Assente	22.7 \pm 2.6
NNP (19)	43 \pm 5.7	1.02 \pm 0.15	14.1 \pm 1.7
NP (12)	40 \pm 12.5	9.50 \pm 2.3	8.21 \pm 1.09 p=0.0366b p=0.0017a
CRF (19)	11.4 \pm 1.67	4.27 \pm 1.61	11.4 \pm 1.67 p=0.0050 a

a: vs C b: vs NNP

Prendendo in considerazione il totale dei soggetti studiati, si dimostrava una correlazione lineare altamente significativa fra livelli di GFR e di 25OHD; inoltre si evidenziava una correlazione inversa altrettanto significativa fra vit D ed entità della proteinuria. Nel gruppo NP la vitamina D correlava solo con la proteinuria.

(segue)

PO

MALATTIA ATERO-EMBOLICA COME CAUSA DI EMORRAGIA POLMONARE DIFFUSA ED INSUFFICIENZA RENALE A RAPIDA PROGRESSIONE SIMULANTE UNA VASCOLITE SISTEMICA

Gregorini G¹, Jeannin G¹, Cancarini G¹, Zorzi F², Arnaboldi A³, Natalini G⁴

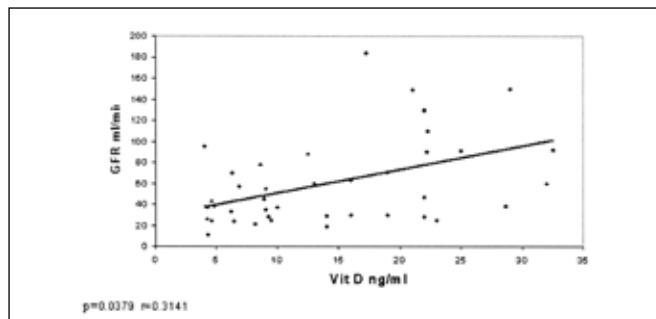
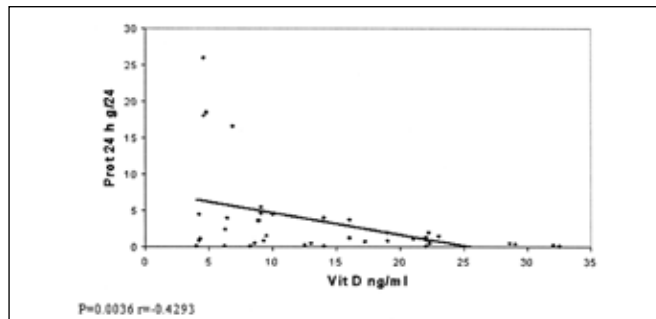
¹U.O. e Cattedra Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; ²Servizio di Anatomia Patologica Fondazione Poliambulanza di Brescia; ³Divisione di Medicina Generale Fondazione Poliambulanza di Brescia, Brescia; ⁴Unità di Terapia Intensiva Poliambulanza Fondazione Poliambulanza di Brescia, Brescia

La liberazione in circolo di cristalli di colesterolo da placche aterosclerotiche ulcerate dell'aorta, usualmente indotta da manovre endovascolari, può indurre malattia atero-embolica. Possono essere interessate le piccole arterie di ogni organo che si trovi a valle rispetto alla sede delle placche traumatizzate, in particolare rene, stomaco, intestino, pancreas, cute e muscolo degli arti inferiori. Il polmone a causa del filtro rappresentato dal circolo capillare è in genere risparmiato. In letteratura sono descritti rari casi di malattia atero-embolica del polmone, per questi casi è stata ipotizzata o una comunicazione (spontanea o iatrogena) tra circolazione arteriosa sistemica e vene centrali [es. fistola artero-venosa a livello di incannulamento delle arterie per Cx (Cx)] o malattia aterosclerotica a livello della circolazione bronchiale. Il coinvolgimento polmonare è descritto come quadro di emorragia polmonare diffusa (emoftoe, infiltrati interstizio-alveolari, insufficienza respiratoria), intrattabile e fatale. La coesistenza di emorragia polmonare diffusa, insufficienza renale a rapida evoluzione ed elevati indici infiammatori mima il quadro delle vasculiti sistemiche.

Riportiamo la nostra esperienza di 2 casi osservati rispettivamente nel 2000 e nel 2008.

Casi. Due pz maschi, rispettivamente di 73 e 74 anni, a pochi giorni di distanza da una Cx (nel 2° con multiple PTCA), hanno cominciato a presentare anoressia, importante stato dispetico, perdita di peso e rash cutaneo. Dopo 2 settimane dalla Cx, in entrambi si registravano incremento rapidamente progressivo della sCreatinina, elevati livelli di PCR e fibrinogeno ed esame urine caratterizzato da isolata minima proteinuria. Rispettivamente dopo 3 e 6 settimane dalla Cx, i pz cominciavano a presentare emoftoe ed insufficienza respiratoria con diffusi infiltrati bilaterali all'Rx torace. Il quadro polmonare non rispondeva a terapia (tp) diuretica ad alte dosi e a dialisi con forzata ultrafiltrazione, né rispondeva alla tp steroidea ad alte dosi (1 pz). Entrambi i pz morivano per grave insufficienza respiratoria rispettivamente a distanza di 4 e 9 settimane dalla Cx. La ricerca di autoanticorpi inclusi ANCA ed anti-GBM, era negativa così come estensive indagini microbiologiche a livello polmonare. La biopsia renale (1 pz) e l'autopsia (1 pz)

(segue)



Conclusioni. I nostri dati dimostrano come la deficienza di vitamina D sia già presente nei soggetti volontari sani e come peggiori nei pazienti del gruppo NNP; per tale motivo sarebbe necessaria una supplementazione con vitamine D2 o D3. Nel gruppo NP e/o CRF il deficit diventa così severo che noi suggeriamo che la supplementazione con vit D2 o D3 dovrebbe essere guidata da periodici controlli laboratoristici di 25OHD per raggiungere il target corretto prefissato.

documentavano a livello renale lesioni da malattia atero-embolica. Nel pz sottoposto ad autopsia, a livello polmonare, anche dopo accurata ricerca, non potevano essere evidenziate lesioni da atero-embolismo ma solo lesioni di emorragia endoalveolare diffusa. In questo pz l'aorta addominale e le iliache comuni mostravano diffuse placche con molto materiale friabile alla loro superficie e presenza di diffuse lesioni da atero-embolismo nei piccoli vasi avventiziali della parete aortica.

La ns osservazione conferma le osservazioni riportate in letteratura. Una maggiore attenzione al problema potrebbe portare a riconoscere più casi, a riconoscere l'origine dello shunt tra circolazione arteriosa e venosa, a comprendere meglio il meccanismo del danno polmonare ed individuare quindi una efficace terapia. Questo quadro deve essere considerato nella diagnosi differenziale delle sindromi pneumo-renali.

PO

EFFICACIA DEL RITUXIMAB NELLA GN MEMBRANOSA ASSOCIATA A GVHDGuarnieri A¹, Mattei D², Marazzi F¹, Mordini N², Formica M¹¹Sc Nefrologia e Dialisi Aso S. Croce e Carle Cuneo; ²Sc Ematologia Aso S Croce e Carle Cuneo

Introduzione. La sindrome nefrosica (SN) è una rara complicanza del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche che, in genere, si manifesta in associazione alla graft versus host disease (GVHD).

Le lesioni glomerulari più frequentemente descritte sono la glomerulonefrite membranosa e la malattia a lesioni minime. Descriviamo un caso giunto alla nostra osservazione che ha risposto favorevolmente ad un ciclo di terapia con Rituximab.

Presentazione del caso. Settembre 2003. Diagnosi di mieloma multiplo a catene leggere K in stadio IIIA. Gennaio 2004. Trapianto autologo di cellule staminali con melphalan 200 mg/m² seguito, in aprile, da trapianto allogenico non mieloablativo dalla sorella HLA identica dopo condizionamento con 2 Gy di irradiazione. Iniziata profilassi GVHD con micofenolato discontinuato al giorno 27 e CyA.

Novembre 2005. Remissione parziale del mieloma, malgrado una ematopoiesi completa da donatore e una estensiva GVHD cronica che richiede terapia con CyA e steroidi: inizia terapia con talidomide.

Febbraio 2006. Sviluppa una SN con funzione renale conservata; la biopsia renale (aprile) mostra una GN membranosa in stadio 2.

Prosegue la terapia con steroidi e CyA e viene aggiunto un ACE-I; dopo sei mesi nessuna variazione del quadro clinico e laboratoristico, aumenta pertanto la dose di steroidi, sospende la CyA e inizia micofenolato 2 grammi/die senza risultati significativi e con un progressivo peggioramento delle condizioni generali che richiede il ricovero (dicembre 2006).

L'esame obiettivo rivela un basso BMI, edemi diffusi e segni di estensiva GVHD cronica con interessamento cutaneo, oculare e orale. Una endoscopia mostra interessamento colico.

Gli esami di laboratorio confermano la SN con proteinuria giornaliera 6 grammi e inizia le compromissioni funzionali renale (creatininemia 1.5 mg/dl).

Nel tentativo di ridurre la proteinuria si sospende il micofenolato e si reintroduce la CyA a 3 mg/Kg/die ma si osserva un progressivo incremento della creatininemia tale da rendere necessaria la sospensione del farmaco.

Marzo 2007. La proteinuria aumenta ulteriormente sino a 12 grammi die: tentativo terapeutico con 4 infusioni settimanali di rituximab 375 mg/m².

(segue)

PO

LA PORFIRIA E LA NEFROLOGIAGuida CC¹, Potenza A², Caravella M³, Savino MG⁴, Pileri M⁴, Garrubba M⁴, Santini S⁴, Aucella F¹

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Centro di Riferimento Interregionale per la Porfiria, Irccs "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (Foggia); ²Servizio di Dietologia e Nutrizione Artificiale, Irccs "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (Foggia); ³Dipartimento Salute Mentale, Asl Provincia di Foggia; ⁴Laboratorio Analisi Cliniche, Irccs "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (Foggia)

Le porfirie sono espressioni cliniche e metaboliche causate da difetti di attività enzimatiche preposte alla biosintesi dell'eme.

Gli attacchi sono caratterizzati da una triade sintomatologica: dolori addominali, sintomi neurologici e disturbi psichiatrici e, nei casi più gravi, si può arrivare a paralisi respiratoria e coma. Molti sono i fattori inducenti: farmaci, alcool, stress, digiuno, ciclo mestruale, infezioni.

L'interessamento renale è rappresentato da iposodiemia, ritenzione urinaria, danno renale tubulo-interstiziale, ipertensione e IRC con nefroangiosclerosi.

La maggior parte dei nostri pazienti ha presentato una sintomatologia dolorosa tipo colica renale con propagazione in avanti ed in basso fino ai genitali associato a calore, nausea, vomito, febbre e ritenzione acuta di urine con emissione di urine ipercromiche che talora assumono colorazione rosso scuro.

I pazienti porfirici transitano nei reparti di chirurgia, spesso con laparotomie esplorative del tutto inutili e con risvegli post-operatori estremamente prolungati e difficoltosi, gastroenterologia, urologia e neuropsichiatria prima di giungere alla diagnosi definitiva.

La nostra casistica, a partire da febbraio 1998, consta di 10 pazienti affetti da porfiria acuta intermittente (PAI): 9 F e 1 M, 19-67 anni, età media 40.6±16.26, 5 con coproporfiria ereditaria (CPE): 2 F e 3 M, 38-80 anni, età media 48.6±17.75, 2 con porfiria cutanea tarda (PCT): 1 F e 1 M, 27-anni, età media 39±16,97.

In 6 pazienti si fa ricorso periodico all'emeina e.v. (Normosang®), farmaco salva-vita per essi, tramite catetere venoso centrale ad impianto totale tipo port.

Attualmente la porfiria ha visto ridurre la mortalità prima attestata al 20-25% nei primi 5 anni dal primo attacco.

Fondamentale è la prevenzione. Opportuno non somministrare farmaci che possano indurre la malattia, instaurare una dieta ricca di carboidrati integrata con maltodestrine e praticare un'attenta sorveglianza psicoterapeutica, tramite analisi transazionale per comportamenti aggressivi; tutto ciò permette di contenere le crisi acute ottenendo una buona qualità di vita.

La porfiria è una patologia sottostimata e solo la nostra capacità di approcciarci ad essa determinerà, in futuro, la sua reale portata.

Il trattamento porta ad un netto miglioramento della GVHD e ad una remissione della SN con, a tre mesi, creatininemia 1.2 mg/dl e proteinuria inferiore al grammo die. All'ultimo controllo a distanza di 2 anni la creatininemia è 1.4 mg/dl e la proteinuria giornaliera 0.7 grammi. La profilassi per la GVHD è attuata con micofenolato 1 grammo die.

Discussione. L'esistenza di una GVHD che si manifesta con una SN, con o senza insufficienza renale, è descritta in letteratura; in genere il suo decorso è associato al quadro classico della GVHD.

L'incidenza cumulativa di SN era l'8% al giorno 1681 tra 279 pazienti riceventi un trapianto allogenico di cellule staminali in un singolo centro. Ci sono poche segnalazioni di pazienti con SN associata a GVHD trattati con Rituximab e nessuno, a nostra conoscenza, con un follow-up di due anni. Il Rituximab appare un trattamento efficace e sicuro in casi come quello descritto.

NA

AMILOIDOSI AL ESORDITA CON AFTE EMORRAGICHE RICORRENTI DEL CAVO ORALE

Guido J, Gregorini G, Econimo L, Mazzola G, Morassi L, Faggiano P, Nardi M, Cancarini G U.O. e Cattedra Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Presentiamo il caso di una paziente (pz) di 70 anni ricoverata in reparto cardiologico ad aprile 2009 per dispnea progressiva ed edemi declivi, presenti da gennaio 2009.

Si evidenziava ecograficamente un quadro di cardiopatia di tipo restrittivo su base infiltrativa, suggestivo per amiloidosi, confermato alla Risonanza Magnetica Nucleare cardiaca. Per riscontro all'Holter ECG di pause sinusali della durata massima di 6 secondi (paziente asintomatica), veniva posizionato in urgenza pace-maker. Si evidenziava inoltre ipotensione arteriosa.

La pz veniva trasferita in nefrologia per approfondimento del sospetto diagnostico di amiloidosi e per il trattamento. L'elettroforesi siero e urine e l'immunofissazione siero e urine non documentavano componenti monoclonali. Il dosaggio delle catene leggere libere evidenziava una componente monoclonale lambda (κ 19.28 mg/l; λ 133.96 mg/l; κ/λ 0.14).

L'agoaspirato del grasso periombelicale risultava positivo per amiloide. L'esame urine non evidenziava proteinuria, la funzione renale era nella norma. La paziente veniva sottoposta a BOM.

La storia clinica della pz era caratterizzata a partire dal 2007 da episodi ricorrenti di bolle emorragiche nel cavo orale per i quali era più volte stata valutata da vari specialisti (dermatologi, immunologi ed infettivologi) senza che emergesse una diagnosi clinica specifica. La pz non aveva tratto giovamento dalla terapia con aciclovir prescritta *ex-ivantibus* nel sospetto di ricorrenti lesioni da herpes simplex. Dopo alcuni mesi dall'insorgenza delle lesioni bollose diventava evidente disartria con ipoatrofia dell'emi lingua sinistra compatibili con paralisi isolata dell'ipoglosso.

Nel corso del ricovero in nefrologia si decideva di sottoporre a biopsia un'alta emorragica comparsa a livello della mucosa geniena destra: l'esame istologico mostrava nei vasi dello stroma sottostante l'epitelio depositi di materiale amorfo birifrangente alla luce polarizzata e positivo alla colorazione con Rosso Congo. Non disponendo di materiale fresco non poteva essere eseguita la tipizzazione dei depositi di amiloide in immunofluorescenza per catene leggere. La ricerca con tecnica immunostochimica di SAA risultava negativa, escludendo amiloidosi AA.

Veniva posta diagnosi di amiloidosi AL ad interessamento cardiaco, della mucosa orale e verosimilmente del nervo ipoglosso sinistro e del sistema nervoso autonomo. La paziente iniziava trattamento con Alkeran e Desametasone.

Conclusioni. Il quadro isolato di bolle emorragiche ricorrenti del cavo orale ad esordio in età senile deve essere preso in considerazione quale possibile prima manifestazione di amiloidosi AL. Alla luce di questa possibilità e data la facile accessibilità delle lesioni, nei pazienti in età adulta che presentano tali manifestazioni, il prelievo biotipico per esame istologico dovrebbe essere eseguito fin dall'esordio della sintomatologia.

PO

THE IMPACT OF LIVER CYSTS IN THE PROGRESSION OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASEIdrizi A¹, Barbullushi M¹, Petrela E², Koroshi A¹, Kodra S¹, Strakosha A¹, Bajrami V¹, Makaj M¹, Thereska N¹¹Service of Nephrology, Uhc "Mother Teresa", Tirana; ²Department of Biostatistic, Uhc "Mother Teresa", Tirana

Introduction. The most common extra renal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is liver cysts. They rarely occur in childhood or adolescence but their incidence increases in the second through fifth decades of life and by 50 years of age 80% of patients with ADPKD have liver cysts. Females are more likely to form liver cysts. We studied the frequency of liver cysts in our patients and their impact on renal function.

Patients and methods. 100 ADPKD patients (pts), admitted at our Service of Nephrology between January 1997-March 2002, were included in the study. Impairment of renal function was considered when creatininemia was 1.5 mg/dl. Loss or renal death was determined the time to renal replacement therapy or time of serum creatinine value up to 10 mg/dl. Differences were considered significant at the $p < 0.05$ level. Risk ratio was calculated using the Cox proportion hazards model. Kaplan-Meier product-limit survival curves were constructed to calculate survival times, and log rank test was used to compare the survival curves.

Results. Liver cysts were present in 36 pts (36%): in the patients with impairment of renal function this frequency was higher (20%) than in those with normal renal function (16%), and in females 23 pts (23%) than in males 13 pts (13%). Subjects with liver cysts had worse renal survival than those without liver cysts (8-year difference in renal survival; $p < 0.0001$; risk ratio = 4.3). 16 females with liver cysts had three or more pregnancies (7 of them underwent renal loss), and 7 women with liver cysts had less than three pregnancies (1 of them underwent renal loss). Women with the greatest number of liver cysts had more pregnancies and their cysts were larger and more numerous when compared to women who were never pregnant. The number and size of liver cysts was also correlated with the severity of renal disease and increasing age.

Conclusions. Our study showed that patients with liver cysts have a worse renal survival than those without liver cysts. The liver cysts were more frequent in female patients with three or more pregnancies having a greater risk to develop end-stage renal disease than those with liver cysts with less than three pregnancies, suggesting for the role of estrogens in the genesis of these cysts.

tra la popolazione di soggetti mutati e quella dei non mutati.

Conclusioni. Tali dati dimostrano una normale funzionalità tubulare, compresa l'escrezione frazionata dell'acido urico e la capacità di concentrazione urinaria, nei componenti delle due famiglie portatrici delle mutazioni di UMOD pG88D e pA39T. Questo elemento, insieme alla mancanza di gotta, costituisce un elemento fenotipico differenziale rispetto alle classiche nefropatie uromodulina-correlate e richiede ulteriori approfondimenti genetici volti a chiarire se si tratti di una diversa espressione fenotipica di varianti genetiche comuni, di polimorfismi diffusi nella popolazione veneta, o se siano coinvolti altri geni candidati in aree circostanti il gene UMOD, in considerazione della segregazione riscontrata in tutti i soggetti malati.

POD

NORMALE ESCREZIONE FRAZIONALE DELL'ACIDO URICO E CAPACITÀ DI CONCENTRAZIONE URINARIA IN DUE FAMIGLIE SENZA GOTTA CON NUOVE VARIANTI DEL GENE UMODLazzarich E¹, Tavecchia M¹, Airolidi A¹, Fenoglio R¹, Mandrile G², Giachino D², Stratta P¹¹Scdu di Nefrologia e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Novara; ²Istituto di Genetica Medica, Ospedale San Luigi, Orbassano, Torino

Introduzione. È ormai noto che mutazioni del gene UMOD codificante l'uromodulina sono responsabili della malattia midollare cistica tipo 2 e della nefropatia iperuricemica giovanile familiare, definite nefropatie uromodulina-correlate. Elementi peculiari sono la trasmissione genetica autosomica dominante, la presenza di cisti cortico-midollari, il danno tubulo-interstiziale, alterazioni della funzionalità tubulare e gotta da iperuricemia ipouricosurica.

Le mutazioni al momento note sono 45 e comprendono la pG88D e pA39T che abbiamo recentemente identificato in due grossi aggregati familiari seguiti presso il nostro Centro (Famiglia I e II). Sono due famiglie di origine veneta composte rispettivamente da 101 e 45 membri suddivisi in 6 e 4 generazioni, con una nefropatia coinvolgente il 15.8 % e il 15.5 % dei soggetti con ereditarietà autosomica dominante, criteri laboratoristici e/o istologici suggestivi per danno tubulo-interstiziale e presenza incostante di cisti cortico-midollari. In nessuno dei componenti si sono tuttavia mai verificati episodi di gotta.

Scopo del lavoro. È stato quello di studiare la funzionalità tubulare nei componenti delle due famiglie con sospetta nefropatia uromodulina-correlata ma assenza di gotta.

Materiali e metodi. I pazienti portatori della mutazione di UMOD non in emodialisi o portatori di trapianto, e i pazienti non mutati che si rendevano disponibili, sono stati sottoposti ai seguenti esami: clearance creatinina, esame urine, elettroliti ematici, escrezione frazionata di sodio, potassio, calcio, fosforo, acido urico e beta2microglobulina, equilibrio acido-base e osmolarità urinaria e plasmatica dopo assestamento di 10 ore.

Risultati. Tra i 33 membri della Famiglia I precedentemente sottoposti all'analisi genetica sono stati selezionati 6 soggetti con mutazione pG88D di cui 3 con IRC di grado lieve, moderato e severo e 3 con normofunzione renale, e 4 soggetti non mutati di cui 1 con IRC di grado medio e 3 con normofunzione renale. Tra i 18 membri studiati della Famiglia II sono stati selezionati 6 soggetti portatori della pA39T di cui 1 con IRC moderata e 5 con normofunzione renale, e 4 soggetti non mutati tutti normofunzionanti. Le indagini effettuate hanno escluso alterazioni della funzionalità tubulare nei membri di entrambe le famiglie con normofunzione renale o IRC lieve. Nei casi di IRC moderata o severa si è documentato un difetto di concentrazione urinaria e in un caso un'aumentata escrezione frazionata di sodio, compatibile con il grado di IRC. Non sono state riscontrate differenze

(segue)

NA

INFLUENZA DELLE STATINE SULL'ANDAMENTO DELLA PROTEINURIA

Liccardo A, Bertoli SV

U.O.Nefrologia e Dialisi, Multimedia, Castellanza

Sono ormai numerosi gli studi che hanno evidenziato l'efficacia delle statine non soltanto sulle dislipidemie, ma anche sulla prevenzione delle recidive di ictus ed infarto. Recenti studi sono stati svolti per comprendere gli effetti delle statine nell'insufficienza renale cronica e sulla progressione del danno renale. Tuttavia l'argomento è ancora piuttosto controverso, come ancora poco chiaro è il ruolo delle statine nell'insorgenza e sull'andamento della proteinuria in corso di nefropatia.

Caso clinico: Paziente maschio di 31 anni con anamnesi familiare negativa per nefropatia e ipertensione arteriosa. Giunto alla nostra osservazione circa 3 anni fa per la persistenza da oltre un anno, di microematuria e proteinuria con funzione renale nella norma.

Agli esami di funzionalità renale risultava: sCr 1 mg/dl, sUrea 48 mg/dl, Clearance creatinina 116 ml/min, quadro elettrolitico nella norma, Immunoglobuline e complemento in range, ANA, ENA ed ANCA negativi, all'esame urine microematuria (GR 10-20 pcm) e proteinuria di 1.8 g/dl. Pressione arteriosa nella norma anche ai controlli domiciliari. A causa delle resistenze del paziente e della funzione renale sostanzialmente nella norma, si decideva di procrastinare biopsia renale e si impostava terapia anti-proteinurica con Ramipril 10 mg/die e si osservava dimezzamento della proteinuria dopo circa 4 mesi. Successivamente, a distanza di un anno dalla prima visita, per comparsa di ipertensione border-line (140/85 mmHg) e per ottimizzare la terapia nefroprotettiva, si introduceva l'irbesartan 150 mg/die. Si osservava una remissione della proteinuria fino a 300 mg/die con funzione renale nella norma. Durante i successivi 14 mesi, la proteinuria rimaneva stabile al di sotto dei 500 mg/die; quindi, per persistenza di ipercolesterolemia refrattaria al controllo dietetico, veniva aggiunta in terapia Rosuvastatina 10 mg/die. Ad un controllo dopo circa 4 mesi dall'inizio della terapia ipocolesterolemica, il paziente presentava un netto aumento della proteinuria (1.9 g/die); tale aumento si confermava ad un controllo successivo a breve, e all'elettroforesi delle proteine urinarie, si evidenziava una proteinuria di tipo misto, ma prevalentemente glomerulare. La funzione renale rimaneva nella norma.

Veniva sospesa la terapia con statina e ad un controllo dopo tre mesi si osservava una riduzione della proteinuria, stabilizzatasi su valori di circa 500 mg/die.

Il paziente veniva lasciato per circa 6 mesi senza terapia ipocolesterolemica, ma persistendo valori di colesterolo totale superiore ai 340 mg/dl, si introduceva in terapia sinvastatina 20 mg/die. Ad un controllo della proteinuria a distanza di tre mesi, la proteinuria aveva subito un nuovo aumento, anche se minimo (820 mg/die). Si decideva per il momento di non sospendere la terapia con statina, di portare a 300 mg/die il dosaggio del statinico e di monitorare ogni tre mesi la proteinuria.

Bibliografia:

Vit D e coll Rosuvastatin-Induced Arrest in Progression of Renal Disease *Cardiology*. 2004; 102:52-60
Kostapanos MD e coll Dose-dependent Effect of Rosuvastatin Treatment on Urinary Protein Excretion *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007; 12:292-7

Corna D e coll Effects of Rosuvastatin on glomerular capillary size-selectivity function in rats with renal mass ablation. *Am J Nephrol* 2007;27(6):630-8

PO

EFFETTO DELL'ACTH SULLA PROTEINURIA NELLE GLOMERULONEFRITI

Lorusso P, Cipollini I, Bottai A, Barsotti G
Nefrologia e Dialisi 2 Universitaria, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

Premessa. È stato recentemente evidenziato un effetto favorevole dell'ACTH sulla proteinuria in pazienti con glomerulonefrite membranosa, resistenti alla terapia convenzionale con cortisonici e immunosoppressori, alla dose di 1 mg 2 volte la settimana.

Scopo. Scopo di questo studio, ancora in corso, è la valutazione di tale effetto in pazienti con glomerulonefrite con vari quadri istologici, resistenti a precedenti terapie convenzionali con frequenti recidive alla sospensione di queste, e utilizzando una dose più bassa di ACTH (1 mg per settimana) per un anno.

Materiale e Metodi. Sono stati studiati 11 pazienti con proteinuria di grado nefrosico: 8 uomini, 3 donne, di età tra 21 e 76 anni, peso tra 51 e 90 Kg, filtrato glomerulare (MDRD) tra 183 e 42 ml/min, diagnosi istologica: 4 glomerulonefrite membranosa, 3 glomerulonefrite membranoproliferativa, 2 glomerulonefrite a lesioni minime, 1 glomerulosclerosi focale e segmentale, 1 nefrite lippica.

L'ACTH è stato somministrato per via sottocutanea alla dose di 1 mg la settimana per un anno. Prima e durante lo studio ogni 2 mesi sono stati eseguiti: proteinuria g/24 ore, creatinemia, filtrato glomerulare (MDRD).

Risultati.

	Basale n=11	2° mese n=11	4° mese n=11	6° mese n=10	8° mese n=8	10° mese n=6	12° mese n=6
Proteinuria (g/24h)	6.07±1.43	4.39±1.42**	3.61±1.02***	2.55±0.81***	2.4±1.33***	3.79±1.98*	2.91±1.67***
Creatinemia (mg/dl)	1.06±0.17	1.1±0.17	1.03±0.14	1.19±0.17	1.04±0.12	1.05±0.13	1.09±0.16
FG MDRD (ml/min)	103.1±15.78	95±13.75	100.82±16.46	81.5±10.29	90.37±13.91	93.67±17.76	95.5±18.79

* p < 0,06 ** p < 0,05 *** p < 0,03

Andamento della proteinuria e della funzione renale durante il trattamento con ACTH, i dati sono espressi come media ± errore standard, la significatività è indicata in legenda.

Conclusioni. Nel corso dello studio non si sono manifestati effetti collaterali di rilievo. La funzione renale non è variata. La proteinuria delle 24 ore si è ridotta in misura significativa già dal secondo mese di terapia, l'effetto si è manifestato in misura massima dal sesto mese di terapia persistendo per tutta la durata del ciclo.

L'ACTH si è quindi dimostrato un farmaco efficace e ben tollerato nella terapia delle glomerulonefriti resistenti alla terapia convenzionale.

NA

IL RITUXIMAB IN MONOTERAPIA NELLA SINDROME NEFROSICA CORTICO-DIPENDENTE

Marazzi F, Guarnieri A, Moggia E, Bainotti S, Formica M
Sc Nefrologia e Dialisi Aso S Croce e Carle, Cuneo

Introduzione. La terapia steroidea porta alla remissione della sindrome nefrosica in oltre l'85% delle glomerulonefriti a lesioni minime (MCD). Il 50 - 75% degli adulti steroideo-sensibili avrà una recidiva e recidive frequenti si osservano nel 10 - 25% dei casi; la steroideo dipendenza interessa circa il 25% di questi pazienti. Numerosi sono gli approcci al trattamento delle recidive e alla steroideo dipendenza: recentemente è entrato in uso il Rituximab, un anticorpo monoclonale anti CD-20; descriviamo un caso nel quale due recidive successive sono state trattate con successo con Rituximab.

Descrizione del caso. Aprile 1995. Diagnosi biotipica di MCD. Terapia steroidea con rapida remissione. Ottobre 1995. 1^a recidiva in corso di prednisone (PD) 1.4 mg/kg/48 ore. Aggiunge ciclofosamide 100 mg die x 4 settimane e 75 mg die x 4 settimane. Febbraio 1996. 2^a recidiva in corso di PD 5 mg/die. Inizia CyA 3 mg/Kg e PD 1 mg/Kg die rapidamente ridotto a 10 mg die sino a ottobre 1996. Maggio 1997. Sospende la CyA. Dopo 2 settimane 3^a recidiva. Metil prednisolone (MPD) 250 mg e.v. per 3 giorni seguito da PD 0.5 mg/Kg/die e CyA 3 mg/Kg/die. Giugno 1998. 4^a recidiva in corso di CyA 1 mg/Kg/die. MPD 250 mg e.v. per 3 giorni seguito da PD 0.5 mg/Kg/die con rapida riduzione e CyA 3 mg/Kg/die. Marzo 1999. Sospende PD e prosegue CyA 3 - 4 mg/Kg/die. Aprile 2000. 5^a recidiva. MPD 250 mg e.v. per 3 giorni seguito da PD 0.5 mg/Kg/die con rapida riduzione e CyA 4 mg/Kg/die. Settembre 2002. Sospende PD e prosegue CyA 3 mg/Kg/die. Ottobre 2002. 6^a recidiva. MPD 250 mg e.v. per 3 giorni seguito da PD 0.5 mg/Kg/die con rapida riduzione e CyA 3 mg/Kg/die. Settembre 2004. Incremento della creatinemia (1.5 mg/dl). Settembre 2006. 7^a recidiva. MPD 250 mg e.v. per 3 giorni seguito da PD 0.5 mg/Kg/die. Gennaio 2007. Creatinemia 1.9 mg/dl. Aprile 2007. Biopsia renale: lesioni suggestive per tossicità acuta e cronica da CyA. Sospende CyA. Continua PD 1 mg/Kg/die con riduzione di 2.5 mg ogni 2 settimane. Creatinemia 1.2 mg/dl dopo 2 mesi. Ottobre 2008. 8^a recidiva dopo 1 mese di PD 5 mg die. Febbraio 2008. Rituximab 375 mg/mq/settimana x 4 somministrazioni a valle di MPD 250 mg e.v. per 3 giorni: remissione in 2 settimane. Gennaio 2009. Tornano rilevabili CD19+ alla tipizzazione linfocitaria. Marzo 2009. 9^a recidiva. Si opta per un nuovo trattamento con Rituximab 375 mg/mq giorni 1 - 7 - 30 - 60 senza steroide associato. Remissione dopo 2 settimane dalla prima somministrazione.

Discussione. L'utilizzo del Rituximab nelle glomerulopatie è aumentato negli ultimi anni e sono sporadicamente descritte anche somministrazioni ripetute. Malgrado l'esito favorevole del caso descritto, ci sembra opportuno sottolineare come al momento manchino studi controllati che individuino le caratteristiche dei pazienti verosimilmente responsivi con schemi di somministrazione standardizzati. Il caso ci sembra comunque degno di nota poiché in letteratura l'uso del Rituximab nella MCD steroideo-dipendente o resistente è sempre stato associato a steroidi e/o immunosoppressori; noi ne abbiamo preferito l'uso in monoterapia stante la lunga esposizione della paziente agli steroidi, ma anche in questo caso abbiamo osservato la remissione dopo solo 2 settimane dalla prima somministrazione.

PO

ORGANIZZAZIONE, ATTIVITÀ E POPOLAZIONE AFFERENTE AD UN AMBULATORIO DI IMMUNOPATOLOGIA RENALE

Manganaro M
Sc Nefrologia e Dialisi - Ao "Ordine Mauriziano di Torino", Torino

Nel corso dell'anno 2000, nella nostra Struttura, è stato istituito un ambulatorio di Immunopatologia Renale che si svolge con frequenza monosettimanale; esso è affidato alla gestione di un singolo Nefrologo referente che detiene anche la gestione diretta dell'agenda prenotazioni. Qui sono stati inizialmente convogliati pazienti già noti con nefropatie immunologiche ormai stabilizzate ed in periodica osservazione, ai quali si sono gradualmente aggiunti sia i nuovi pazienti appena dimessi dal reparto in trattamento per nefropatie in fase acuta, sia quelli con patologie immuni e/o sistemiche seguiti da altri specialisti dell'ospedale ed inviati a consulto nefrologico. Presso l'ambulatorio vengono inoltre eseguiti gli agoaspirati del grasso periombelicale per la ricerca dell'amiloid e viene gestita la prassi informatizzata per l'iscrizione al Registro Regionale per le Malattie Rare dei pazienti consenzienti che ne abbiano i requisiti.

Nell'arco di 8 anni (2001-2008) il numero annuo di visite effettuate su pazienti esterni è salito da 97 a 327 con un incremento globale del 337% ed un incremento annuo variabile dal 10 al 40%. I pazienti attualmente seguiti sono 183 (79 M e 104 F) con età media 52.5 ± 16.2 anni; 145 di essi sono stati sottoposti almeno 1 volta a biopsia renale e 9 hanno ricevuto una riopsia. La nefropatia di base è una GN primitiva in 80 casi (27 GNM, 25 GN-IgA, 11 GSF, 10 GNMP, 7 GNLM) ed una nefropatia secondaria a malattia sistemica in 103 casi (54 LES, 12 vasculiti anca-associate, 9 amiloidosi, 5 sclerodermie, 4 Schönlein-Henoch e 19 altre nefropatie). Nel 6% (11/183) dei pazienti concomita diabete, mentre nel 14.7% (27/183) la nefropatia si associa a malattie autoimmuni di altri organi o apparati (20 tiroiditi, 4 malattie infiammatorie croniche intestinali, 1 cirrosi biliare primitiva, 1 colangite sclerosante primitiva con trapianto epatico, 1 miastenia gravis). Il follow-up medio dei 183 pazienti è di 8.3 ± 7.7 anni ed i valori medi di creatinemia e proteinuria a fine follow-up sono rispettivamente di 1.4 ± 1.3 mg/dl e 1.2 ± 2.2 g/24h. Il 92% dei soggetti effettuata da 1 a 3 visite di controllo/anno mentre l'8% oltre 4 controlli/anno. Da quando l'ambulatorio è stato istituito, 14 pazienti (11 delle quali affette da LES) hanno complessivamente intrapreso 28 gravidanze, 13 delle quali giunte a buon fine, 13 fllite e 2 tuttora in corso (di cui 1 gemellare).

È auspicabile che, almeno nelle SC di Nefrologia delle Aziende Ospedaliere, le attività di Immunopatologia Renale afferiscano ad un ambulatorio specificamente dedicato; questo costituisce non solo un punto di riferimento importante e rapidamente accessibile per pazienti affetti da malattie degne della massima attenzione, ma anche il crocevia della collaborazione tra specialisti delle diverse discipline che si occupano di differenti aspetti delle medesime patologie.

CO

LO STENTING DELL'ARTERIA RENALE NON È ASSOCIATO A REGRESSIONE DELL'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA: DATI PRELIMINARI DEL RAS-CAD TRIAL

Marcantoni C¹, Zanolli L², Rastelli S², Tripepi G³, Capodanno D⁴, Matalone M¹, Di Landro D¹, Tamburino C⁴, Zoccali C³, Castellino P²
¹Nefrologia, Ospedale Cannizzaro, Catania; ²Medicina Int, Nefrologia, Università di Catania; ³Cnr-Ibim, Reggio Calabria; ⁴Cardiologia, Università di Catania, Catania

Introduzione. Gli effetti della rivascolarizzazione renale tramite stenting dell'arteria renale sulla morfologia cardiaca non sono noti.

Lo studio RAS-CAD (renal artery stenosis in coronary artery disease) è un trial randomizzato disegnato per valutare l'effetto sulla ipertrofia ventricolare sinistra dello stenting dell'arteria renale + terapia medica vs la sola terapia medica in una popolazione di pazienti affetti da cardiopatia ischemica e stenosi dell'arteria renale (RAS) >50% ≤80%.

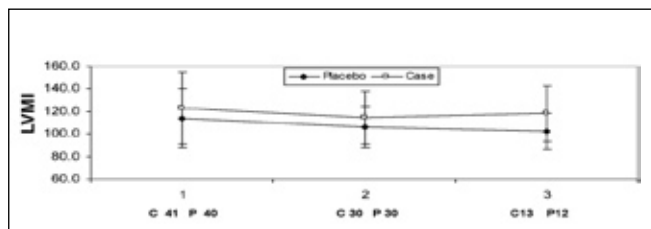
Metodi. I pazienti affetti da cardiopatia ischemica afferenti ad una unità di emodinamica cardiologica, sottoposti a coronarografia elettiva e nella stessa seduta ad arteriografia renale, con RAS aterosclerotica >50% ≤80%, in assenza di stenosi valvolare aortica, sono randomizzati allo stenting della arteria renale + terapia medica (C) vs la sola terapia medica (P) e seguiti con controlli ecocardiografici e clinici per un follow-up di 2-5 anni. La terapia medica è basata sull'uso secondo le attuali linee guida di farmaci antiipertensivi, statine ed antiaggreganti. L'end-point primario è rappresentato dalla regressione della massa ventricolare sinistra indicizzata per superficie corporea (LVMI, g/m²).

Risultati. Sono stati finora arruolati 81 pazienti, 41 C e 40 P con follow-up medio di 14±10 mesi. Le caratteristiche basali demografiche [età: 68±8 anni in C vs 70±9 in P, p=NS]; (sesso M 51% in C vs 67% in P, p=NS)], antropometriche, i fattori di rischio CV e le condizioni di comorbidità [(Diabete 46% in C vs 28% in P, p=NS); (Malattia vascolare periferica 46% in C vs 36% in P, p=NS); (IMA pregressi 43% in C vs 34% in P, p=NS); (Stroke 7% in C vs % in P, p=NS); (sCr 1.09±0.4 mg/dl in C vs 1.3±0.5 in P, p=NS); eGFR 70±26 ml/min in C vs 62±24 in P, p=NS]; (n° vasi coronarici malati 2.15±0.96 in C vs 1.73±1.07 in P, p=0.07)] non sono risultati differenti nei due gruppi.

La LVMI non è risultata differente nei due gruppi all'ecocardiogramma basale nè si è modificata in modo significativo durante il follow-up nei due gruppi di trattamento: Case basale 123±32 g/m², 1-anno 114±24, 2-anni 118±25 vs Placebo 114±26 g/m², 1-anno 106±18.5, 2-anni 102±16; p=NS. Non sono state, inoltre, evidenziate differenze nei C vs P in termini di controllo pressorio, n° farmaci antiipertensivi, funzione renale (Case basale eGFR 70±26 ml/min, 1-anno 68±21, 2-anni 69±30 vs Placebo 62±24 ml/min, 1-anno 55±15, 2-anni 68±25; p=NS), variazioni di Hb. La percentuale di eventi cardio e

(segue)

cerebrovascolari maggiori (MACCE: decesso, ictus, IMA, nuova angioplastica/bypass) è stata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (22.5% in C vs 22% in P, p=NS).



Conclusioni. Questi risultati preliminari del RAS-CAD trial sembrano non evidenziare alcun effetto a breve termine associato allo stenting dell'arteria renale, aggiuntivo rispetto alla terapia medica, né in termini di rimodellamento della massa ventricolare sinistra né in termini di riduzione del numero dei maggiori eventi cardio e cerebrovascolari.

CO

VALIDAZIONE DEI CRITERI SUGGERITI DALLE LINEE GUIDA AHA/ACC SULL'ESECUZIONE DELLO SCREENING PER LA STENOSI DELL'ARTERIA RENALE (RAS) DURANTE CORONAROGRAFIA

Marcantoni C¹, Zanoli L², Rastelli S², Tripepi G³, Curto I², Saporito L², Tamburino C⁴, Zoccali C³, Castellino P²
¹Nefrologia, Ospedale Cannizzaro, Catania; ²Medicina Int e Nefrologia, Università di Catania, Catania; ³Cnr-Ibim, Reggio Calabria; ⁴Cardiologia, Università di Catania, Catania

Introduzione. Le linee guida AHA/ACC suggeriscono l'esecuzione dello studio vascolare dell'arteria renale durante l'esame coronarografico nei pazienti (pz) che presentano criteri clinici di rischio di RAS. La validità di tali criteri non è stata mai testata.

Obiettivo dello studio è stata la validazione dei criteri suggeriti dalle linee guida AHA/ACC sull'esecuzione dello screening vascolare renale durante coronarografia.

Metodi. Sono stati applicati i criteri AHA/ACC ad una coorte di pazienti (pz) affetti da cardiopatia ischemica sottoposti ad arteriografia renale durante esame coronarografico (popolazione RAS-CAD). È stata considerata significativa una RAS ≥ 50%. Le informazioni cliniche sono state raccolte attraverso anamnesi e documentazione sanitaria del pz. La performance predittiva dei criteri è stata valutata in termini di sensibilità (Se), specificità (Sp), valore predittivo positivo (VP+), valore predittivo negativo (VP-), likelihood ratio positivo (LR+), likelihood ratio negativo (LR-), numero pz da screenare (NNS).

Risultati. Dal Marzo 2007 al Marzo 2008 sono stati consecutivamente studiati 1298 pz (età 64±10, F29% M 71%, diabete 36%, fumo 64%, eGFR-MDRD 81±23 ml/min, malattia coronarica bi-tri vasale 47%). RAS > 50% è stata riscontrata in 70 pz (5.4%). In tabella sono riportate le caratteristiche predittive dei criteri valutati singolarmente o complessivamente.

(segue)

CO

OUTCOME RENALE NELLA NEFROPATIA ISCHEMICA: QUALE RIVASCOLARIZZAZIONE E QUALE TERAPIA MEDICA

Martina P, Barbano B, Borghesi F, Lai S, Gigante A, Di Donato D, Polidori L, Renzulli R, Cianci R
 Dai Nefro-Urologia, Università "La Sapienza", Roma

Introduzione. La malattia ischemica renale, quadro clinico che raccoglie in modo più sistematico la stenosi dell'arteria renale e l'ipertensione reno-vascolare, rappresenta una causa trattabile d'ipertensione arteriosa e insufficienza renale. Le attuali possibilità terapeutiche sono rappresentate dalla terapia medica e da quella chirurgica, ma mentre la seconda è limitata alla radiologia vascolare interventistica, la prima è aperta a grandi prospettive. Aver riconosciuto una patogenesi multifattoriale per la malattia ischemica renale, ha reso possibile se non necessario, l'utilizzo di una politerapia farmacologica basata su farmaci anti-ipertensivi (ACEi, ARB), statine, nuovi anti-aggreganti piastrietrici, sia prima che dopo il trattamento di rivascularizzazione.

In questo studio osservazionale, presentiamo i dati preliminari a 12 mesi di follow-up, in termini di outcome renale, su 94 pazienti affetti da stenosi dell'arteria renale, sottoposti a trattamento medico e/o chirurgico.

Risultati. Dal punto di vista anatomico il 75% delle stenosi era monolaterale e il 25% bilaterale, il 94% su base aterosclerotica e il 6% su base displastica. In assenza di linee guida, abbiamo considerato necessaria la rivascularizzazione solo nei pazienti con grado di stenosi >70% e con peggioramento della funzionalità renale dopo somministrazione di ACEi.

Dei 94 pazienti, il 57% è stato sottoposto a intervento di rivascularizzazione (il 55% ha effettuato una PTA-Stenting, il 2% la sola PTA), mentre il 43% è stato trattato con terapia medica.

Le stenosi aterosclerotiche sono state trattate nel 56% dei casi con PTA-Stenting, nell'1% dei casi con PTA; quelle displastiche nel 33% dei casi sono state trattate con PTA-Stenting e nel 67% sono state trattate con terapia medica. Di tutte le stenosi trattate chirurgicamente, il 38% è andato incontro a restenosi; in particolare questo evento si è osservato nel 37% dei casi trattati con PTA-Stenting e nel 50% di quelli trattati con PTA. Le restenosi si sono osservate nel 45% dei pazienti affetti da stenosi bilaterale e nel 55% di quelli affetti da stenosi monolaterale. Dal punto di vista terapeutico, i nostri pazienti assumevano nel 33% dei casi ACEi, nel 26% ARB, nell'8% ACEi+ARB e nel rimanente 33% dei casi altre categorie di farmaci. I pazienti sottoposti a terapia con ACEi+ARB sono andati meno incontro a restenosi (10%) rispetto a quelli trattati con ACEi o ARB in cui questo evento si è verificato rispettivamente nel 30% e nel 20% dei casi.

(segue)

	Selezionati RAS>50% pz n° (%)	Se %	Sp %	PP+ %	PP- %	LR+ %	LR- %	NNS	
Esordio ipertensione arteriosa <30 anni e ipertensione severa >55anni (AHA I)	26/1160	3 (11.5)	4.3	97.9	11.5	94.2	2.06	0.98	18
Iipertensione arteriosa accelerata, resistente o maligna (AHA I)	84/1042	8 (9.5)	12.5	92.2	9.5	94.2	1.61	0.95	28
Edema polmonare "Flash" (AHA I)	4/1298	0	0	99.7	0	94.6	0	1	
Peggioramento funzione renale con ACEi o ARB (AHA I)	0/1298	0	0	100		94.6			
Insufficienza renale (eGFR<60ml/min) e no malattie renali parenchimali (AHA IIA)	307/1169	36(11.7)	52.2	75.4	11.7	95.8	2.31	0.6	13
Malattia coronarica bi-trivasale	709/1296	55(7.8)	79.7	46.7	7.8	97.6	1.5	0.43	19
AHA I o IIA o IIB e Malattia vascolare periferica (AHA IIB)	851/1298	(61)7.2	87	36	7.2	98	1.35	0.36	20

Conclusioni. RAS ≥50% ha una frequenza relativamente bassa in una popolazione affetta da cardiopatia ischemica. La presenza di almeno uno dei criteri AHA/ACC permette di identificare l'87% dei pz con RAS; tuttavia, è chiara l'esigenza di individuare test più specifici per selezionare meglio i pazienti da sottoporre a screening arteriografico renale durante coronarografia.

Dal punto di vista della funzionalità renale, dopo la rivascolarizzazione, si è osservata una riduzione del 18% della creatinemia, del 30% dell'azotemia.

Nei pazienti trattati con terapia medica abbiamo osservato la stabilità sia delle lesioni (stenosi vasale) che dei valori di funzionalità renale.

Conclusioni. I dati preliminari hanno mostrato che il trattamento chirurgico, se inderogabile, determina sicuramente un miglioramento in termini di outcome renale e che lo stenting garantisce una maggiore pervietà vasale. L'utilizzo di ACEi+ARB è associato a una minore incidenza di restenosi, rispetto alle singole somministrazioni dei due farmaci.

Infine è necessario un approccio polifarmacologico, sia che si scelga di rivascolarizzare che di trattare il paziente con la sola terapia medica.

PO

CONTRIBUTO DEI DIFFERENTI TEST DIAGNOSTICI NEL RICONOSCIMENTO DI COMPONENTI MONOCLONALI IN AMILOIDOSI AL E MALATTIA DA DEPOSITO DI CATENE LEGGERE

Mazzola G, Gregorini G, Econimo L, Jeannin G, Valerio F, Gasparotti I, Cancarini G U.O. e Cattedra Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. Le malattie da componenti monoclonali (CM) come mieloma multiplo (MM), amiloidosi AL (AAL), malattie da deposito di catene leggere (LCDD) ricevono spesso la prima diagnosi in ambiente nefrologico. Infatti la documentazione di CM agli esami di laboratorio in pazienti (pz) ricoverati per proteinuria, con o senza insufficienza renale, attiva un percorso diagnostico aggiuntivo (con esecuzione ad esempio di biopsia osteomidollare, agoaspirato di grasso periombelico e biopsia renale) che porta al riconoscimento di queste malattie. È quindi molto importante poter disporre di test ad elevata sensibilità per le CM da applicare routinariamente al fine di incrementare il riconoscimento di queste patologie.

Scopi. Analizzare il contributo dei differenti test ad oggi a disposizione per il riconoscimento delle CM in 27 casi di AAL e LCDD diagnosticati a partire dal 2006, anno da cui è stato possibile applicare il dosaggio delle catene leggere libere nel siero (sFLC).

Pazienti e metodi. Sono state recuperate tutte le 27 diagnosi istologiche di AAL e LCDD nel nostro archivio elettronico dal 2006 a maggio 2009. Abbiamo analizzato in quanti casi la CM fosse riscontrata all'elettroforesi sierica (EFS), all'elettroforesi urinaria (EFU), all'immunofissazione siero (IFS), all'immunofissazione urine (IFU) e con il dosaggio delle catene leggere libere nel siero (sFLC). Abbiamo calcolato quanti casi tra questi non sarebbero stati diagnosticati se la ricerca della CM fosse stata limitata a EFS, EFS+EFU, EFS+EFU+IFS, EFS+EFU+IFS+IFU, EFS+EFU+IFS+IFU+sFLC.

Risultati. L'EFS, unico test applicato routinariamente, non avrebbe permesso di riconoscere il 55% dei pz con AAL e LCDD. Anche la combinazione EFS+EFU non avrebbe permesso di riconoscere il 44% dei pz con AAL e LCDD. La combinazione EFS+EFU con IFS+IFU non avrebbe permesso di riconoscere solo il 4% dei pz con AAL e LCDD. Applicando tutto il pannello di test a nostra disposizione (EFS+EFU+IFS+IFU+sFLC) nessuno dei pz sarebbe sfuggito alla diagnosi.

PO

ADPKD: NON SEMPRE L'EMATURIA DERIVA DAL RENE

Montanaro A, Schiavone P, Fumarola M, Strippoli P U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

La malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD) colpisce approssimativamente 1 individuo su 400 - 1000 nati. Circa l'85% dei casi di ADPKD è rappresentato dal tipo 1 (PKD1 locus) che è il risultato di mutazioni genetiche del cromosoma 16. Il restante 15% dei pazienti ha un difetto che coinvolge un gene del cromosoma 4 (PKD2 locus). I geni PKD1 e PKD2 codificano proteine chiamate policistine. Nei geni che codificano le policistine di tipo 1 e 2 sono state identificate numerose mutazioni, e tutte sembrano compromettere le funzioni delle rispettive proteine. L'ampia distribuzione corporea dei prodotti dei geni mutanti (policistine) spiega le numerose manifestazioni extrarenali, tra cui aneurismi cerebrali, cisti epatiche, lesioni valvolari cardiache, ernie (addominali ed inguinali), palpebre superiori cadenti e cisti delle vescicole seminali, la cui presenza contribuisce alla diagnosi di ADPKD.

Quasi il 50% degli adulti con ADPKD presenta da poche a numerose cisti epatiche. Circa il 10% dei pazienti presenta cisti pancreatiche. Meno del 5% manifesta lesioni spleniche ed un altro 5% ha cisti aracnoidee. Sono state descritte come rare anche cisti della tiroide, dell'ovaio, dell'endometrio, delle vescicole seminali e dell'epididimo. In un recente articolo, R. Torra e coll. riportano un'incidenza del 43% di cisti delle vie seminali in portatori di ADPKD.

I criteri diagnostici per l'ADPKD si basano principalmente sulle tecniche di imaging e sul riscontro della patologia in altri membri della famiglia. In certi casi, test genetici vengono richiesti per una diagnosi definitiva.

Per i bassi costi e l'accuratezza diagnostica la tecnica di imaging attualmente preferita è l'ecografia. La TC con m.d.c. è più sensibile dell'ecografia ed è l'indagine che viene consigliata quando i dati ecografici sono incerti. La RM offre un'alternativa accettabile nei casi che non si possono diagnosticare con certezza tramite ecografia.

In presenza di cisti delle vie seminali, l'RM con bobina trans-rettale rappresenta, al momento, l'esame di conferma. Vengono descritti due casi clinici di ADPKD riguardanti pazienti, giovani adulti, di sesso maschile che avevano presentato episodi di macroematuria secondaria a patologia a carico di cisti delle vescichette seminali. Tali casi clinici vengono portati all'attenzione del nefrologo per sottolineare che gli episodi di ematuria in un portatore di ADPKD devono essere indagati mediante un esame completo dell'apparato urinario. L'ecografia vescico-prostatica per via trans-pubica è l'esame diagnostico di primo livello, in grado di individuare formazioni cistiche a livello delle vescichette seminali e/o altre lesioni vescico-prostatiche, causa di ematuria di provenienza non renale

(es. neoformazioni vescicali o prostatiche). Ad essa deve, comunque, sempre seguire un'ecografia trans-rettale e la valutazione urologica. L'esame di conferma è rappresentato dall'RM prostatovescicolare con bobina trans-rettale.

Infine, l'incidenza delle cisti nelle vie seminali in portatori di ADPKD non è rara. La loro presenza non sembra essere correlata alle anomalie spermatiche che, comunque, si riscontrano con una certa frequenza in questi pazienti e che sono probabilmente dovute alle anomale funzioni delle policistine.

PO

VARIANTI DI SEQUENZA DEL GENE SPRY1 IN UNA PAZIENTE CON NEFROUROPATIA MALFORMATIVA

Negrisola S¹, Centi S¹, Della Vella M¹, Benetti E², Murer L², Artifoni L¹
¹Laboratorio di Immunopatologia e Biologia Molecolare del Rene, Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università di Padova, Padova; ²U.O. di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università di Padova, Padova

Varianti di sequenza genica che non alterano la proteina, possono comunque determinare modificazioni trascrizionali o trasduzionali causa-malattia. Sostituzioni nucleotidiche in sequenze esoniche non tradotte o in sequenze introniche possono influenzare lo splicing, il targeting e la stabilità del trascritto.

Il gene SPRY1, che trascrive per due mRNA alternativi, codifica per la proteina Sprouty1 implicata nella regolazione della cascata trasduzionale di recettori tirosin-kinasici. Poche sono a tutt'oggi le conoscenze relative all'espressione dei trascritti nei differenti tessuti e ai sistemi di regolazione della trascrizione del gene. L'analisi mutazionale di SPRY1, condotta in 22 soggetti con nefrouropatie malformative isolate, ha permesso di identificare due sostituzioni nucleotidiche esoniche 5'UTR ed una delezione intronica, mai segnalate in letteratura, in una paziente con megaretere sinistro in ectopia al collo vescicale. La stessa paziente era portatrice anche della sostituzione intronica c.132+73A>C, identificata in un nostro precedente lavoro.

La stima della frequenza delle due sostituzioni 5'UTR, condotta mediante analisi HRM, in 200 campioni di DNA da sangue di cordone ombelicale, ha dimostrato l'assenza di entrambe le varianti di sequenza.

L'analisi mutazionale di SPRY1, estesa ai genitori della probanda, sani e non consanguinei, ha dimostrato che le sostituzioni esoniche e la microdelezione sono di origine materna, mentre la sostituzione c.132+73A>C è di origine paterna.

Per valutare il possibile ruolo funzionale delle sostituzioni nucleotidiche e della microdelezione identificate, verrà condotta un'analisi bioinformatica predittiva. È possibile ipotizzare che la presenza, nel genoma della probanda, di varianti di sequenza in entrambi gli alleli, possa avere influenzato l'espressione del gene SPRY1.

>35.2mm mostravano un diametro glomerulare maggiore rispetto agli altri (224.6±10.1 vs. 192.4±7.5 m, p<0.02), mentre non si osservavano differenze nell'entità di altre lesioni glomerulari o tubulo-interstiziali. Limitatamente al breve follow-up (12 mesi), nessuno dei parametri esaminati ha mostrato un impatto significativo sulla funzione renale.

Conclusioni. I risultati del nostro studio mostrano che un aumentato spessore del TAPPR si associa ad un maggior rischio di SM e di sviluppare lesioni istologiche da glomerulopatia legata all'obesità. Quindi, la misurazione USG del TAPPR potrebbe diventare un ulteriore parametro per valutare non soltanto l'obesità viscerale, ma anche il pz ad alto rischio di SM anche in ambito nefrologico. Comunque, studi longitudinali condotti su casistiche più ampie sono necessari per confermare tali osservazioni nonché per valutare l'eventuale impatto dell'aumento del TAPPR sulla funzione renale.

PO

L'AUMENTO DEL TESSUTO ADIPOSO PERI- E PARA-RENALE SI CORRELA CON LA SINDROME METABOLICA E CON LA PRESENZA DI LESIONI DA GLOMERULOPATIA CORRELATA ALL'OBESITÀ

Netti GS¹, Cincione RI¹, Di Palma AM², Nicastro V³, D'Altilla M², Mezzopane D², Infante B², Stallone G², Lamacchia O³, Ranieri E¹, Cignarelli M³, Gesualdo L²

¹Dip. Scienze Biomediche, Sez. Patologia Clinica, Università di Foggia, Foggia; ²Dip. Scienze Biomediche, Sez. Nefrologia, Università di Foggia, Foggia; ³Dip. Scienze Mediche e del Lavoro, Sez. Endocrinologia, Università di Foggia, Foggia

Introduzione. L'obesità è un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia renale cronica, determinando a livello renale lesioni caratteristiche legate allo stato di iperfiltrazione. Inoltre, il tessuto adiposo viscerale (TAV), incrementato nell'obesità, può svolgere un ruolo metabolicamente attivo, concorrendo alla condizione di insulino-resistenza che si osserva nella sindrome metabolica (SM) ed incrementando il rischio cardiovascolare. Recentemente è stato descritto un nuovo metodo per valutare il TAV mediante misurazione ultrasonografica (USG) del tessuto adiposo para- e peri-renale (TAPPR).

Scopi. Scopo del nostro lavoro è stato valutare se lo spessore del TAPPR si correla con i fattori di rischio della SM e con la presenza di lesioni da glomerulopatia correlata all'obesità in pz sottoposti a biopsia renale.

Pazienti e Metodi. Mediante USG è stato valutato il TAPPR di 26 pz incidenti sottoposti a biopsia renale presso il nostro centro (gennaio-aprile 2008). Sono stati raccolti tutti i dati antropometrici e clinici al momento della biopsia renale e tutti i pazienti sono stati sottoposti a bioimpedenziometria. La diagnosi di SM è stata posta in presenza di 3 o più criteri diagnostici NCEP-ATP III. L'esame istologico renale è stato condotto da due patologi renali in cieco.

Risultati. La valutazione dei principali dati clinici (età, sesso, pressione arteriosa media, creatinemia, colesterolo totale, glicemia, nefropatia di base) dopo la stratificazione dei 26 pz in relazione alla presenza (n=12) o assenza (n=14) di SM non ha evidenziato differenze significative. Tuttavia, i pazienti con SM mostravano uno spessore TAPPR maggiore rispetto agli altri (43.5±4.7 vs. 25.1±1.9mm, p<0.002). Un valore di TAPPR pari a 35.2mm era associato ad elevata specificità e sensibilità alla diagnosi di SM (analisi ROC, AUC 0.866; p<0.002). Inoltre, nella nostra popolazione lo spessore del TAPPR si correlava con lo spessore del TAV (p<0.02), il peso corporeo (p<0.001), l'indice di massa corporea (p<0.001), la circonferenza addome (p<0.001), il *Basal Metabolic Rate* (p<0.05), la percentuale di massa grassa (p<0.05), l'uricemia (p<0.05), i trigliceridi (p<0.002) e la riduzione del colesterolo HDL (p<0.05). L'analisi del tessuto renale, indipendentemente dalla diagnosi istologica, ha evidenziato che i pz con TAPPR

POD

LA DEPLEZIONE PRECOCE DEI LINFOCITI B COME SEGNO PRECOCE DI RIPOSTA AL RITUXIMAB NELLA NEFRITE LUPICA REFRATTARIA

Pasquali S, Mandreoli M, Desanctis LB, Ricci D, Santoro A
 Uoc di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

La prognosi della nefrite lupica (NL) è nettamente migliorata negli ultimi tempi con l'utilizzo della terapia standard che comprende cortisonici e ciclofosfamide. Tuttavia, circa il 20%-33% dei pazienti, dopo il trattamento di prima linea, risulta non-responder o presenta riacutizzazioni della malattia.

Il rituximab (RTX), anticorpo monoclonale chimerico diretto contro i CD20, capace di indurre una profonda e persistente deplezione dei B linfociti, viene utilizzato con risultati incoraggianti nel trattamento della NL. Gli studi in corso comprendono un numero limitato di pazienti affetti da forme severe di NL e i dati relativi all'outcome a lungo termine sono modesti.

Abbiamo identificato retrospettivamente 4 pazienti, affette da NL in fase di insufficienza renale e non-responder alla terapia tradizionale che sono state sottoposte a trattamento con RTX, per valutare nel lungo termine (>12 mesi) l'efficacia e la sicurezza del farmaco. Si tratta di giovani donne, tutte con documentazione clinico-istologica di danno renale severo, precedentemente sottoposte a ripetuti cicli di terapia cortisonica e immunosoppressiva (Tabella).

PT/Età (anni)	Durata NL (anni)	Anti-DNA/ Classe Istologica	VFG (ml/min)/ Prot. (g/24h)	Terapie precedenti
N°1/27	15	+++/IV	12/6.4	CS,Ciclofosf.,PEX,MMF
N°2/16	3	+++/IV	50/3.9	CS,Ciclofosf.,PEX
N°3/28	8	+++/IV	32/5.5	CS, Ciclofosf,MMF
N°4/32	2	++/IV	48/5.9	CS, Ciclofosf,MMF

La terapia con RTX è stata praticata a dosaggio standard (375mg/m² la settimana per 4 settimane) in tutti i casi tranne per la paziente 1 in cui è stata somministrata una sola infusione.

Il decorso clinico successivo è stato caratterizzato da:

Due pazienti (1-2) hanno risposto alla terapia (miglioramento della proteinuria e della funzione renale di almeno il 50% rispetto ai valori basali) rispettivamente dopo 16 e 11 mesi. In particolare la paziente 1, entrata in dialisi dopo 1 settimana dall'infusione di RTX, ha interrotto la dialisi dopo 16 mesi.

In queste due pazienti responder (1-2) si è ottenuta una deplezione dei linfociti B (CD19<1%) entro 1 mese dalla terapia che è persistita rispettivamente per 12 e 6 mesi.

(segue)

Entrambe hanno presentato severe complicanze infettive: rispettivamente uno shock settico da stafilococco aureo e una grave infezione da citomegalovirus con interessamento multiorgano.

All'ultimo controllo, dopo un periodo medio di follow-up di 23.5 mesi, le due pazienti responder presentano una proteinuria <0.5 g/24h con recupero completo della funzione renale nel caso 2 e VFG di 40 ml/min nel caso 1; anticorpi antinucleo sempre elevati in entrambi i casi. Nelle due pazienti non-responder persiste la proteinuria nefrosica con insufficienza renale evolutiva.

In conclusione:

- I tempi particolarmente lunghi di risposta al RTX richiedono, oltre ad un monitoraggio attento e protratto, marker precoci di risposta alla terapia;
- La deplezione precoce dei linfociti B sembra associarsi in modo significativo alla successiva risposta alla terapia;
- L'immunomodulazione indotta dal RTX può condizionare severe complicanze infettive.

di lesioni istologiche irreversibili (stadio I e II) il trattamento determinava una remissione completa della sindrome nefrosica e della proteinuria nel 100% dei pazienti. In caso di lesioni persistenti quali la fibrosi interstiziale, l'atrofia tubulare, la sclerosi glomerulare segmentale o globale, l'alterazione strutturale della membrana basale glomerulare e lesioni vascolari presenti nello stadio III, i risultati sono stati buoni ma meno brillanti, o negativi (stadio IV). Più precoce è lo stadio della glomerulopatia, migliori sono i risultati del trattamento.

PO

TRATTAMENTO DELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA IDIOPATICA: LA RISPOSTA È LEGATA ALLO STADIO ISTOPATOLOGICO

Pasquariello A¹, Sami N², Innocenti M², Pasquariello G¹, Mattei P², Tattaneli C¹, Bernini M², Cipollini I², Cavallini L¹, Puccini R², Farnesi I²

¹S.D. Istopatologia Reni Nativi, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ²Nefrologia dei Trapianti e Dialisi I, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione ed Obiettivi. Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento con immunosoppressori tipo la ciclofosfamide o il clorambucil associati agli steroidi, si è dimostrato capace di ridurre la proteinuria in una certa percentuale di casi di pazienti affetti da nefropatia membranosa idiopatica e sindrome nefrosica, determinando una remissione completa o parziale della malattia e migliorando il suo outcome.

Metodi. Al fine di stabilire l'esistenza di una possibile relazione tra lo stadio istopatologico della glomerulopatia membranosa idiopatica (GMI) e il grado di positività o la negatività della risposta alla terapia, dal 2000 al 2008 abbiamo trattato per 6 mesi, consecutivamente 26 pazienti (16 M, 10 F) con GMI con un ciclo di terapia steroidea alternata alla ciclofosfamide, ed ACE inibitori per tutto il ciclo e per i mesi successivi. Tutti i pazienti sono stati trattati all'inizio con 1 bolo di metilprednisolone da 1 g ev per 3 giorni consecutivi, e successivamente con somministrazione orale quotidiana per 1 mese alla dose di 0.5 mg pro chilo di peso corporeo. All'inizio del secondo mese la somministrazione di steroidi veniva sospesa e sostituita con ciclofosfamide alla dose di 2.5 mg/kg di peso corporeo al di per 1 mese. Successivamente la somministrazione orale di steroidi è stata continuata al 3° e 5° mese, mentre quella della ciclofosfamide ripetuta al 4° e 6° mese. Al contrario, il trattamento con ramipril alla dose di 5-10 mg die dall'inizio del trattamento è stato continuato in tutti i pazienti responsivi e non responsivi.

Risultati. Alla fine dei sei mesi di trattamento tutti i pazienti con nefropatia allo stadio I e II (6 stadio I, 4 stadio II) hanno evidenziato una remissione completa della sindrome nefrosica con scomparsa della proteinuria (< 200 mg/24 ore). Dei 12 pazienti con nefropatia al III stadio, 2 (16.6%) hanno mostrato scomparsa della SN e della proteinuria, 2 (16.6%) presentavano SN persistente, 8 (66.6%) presentavano scomparsa della SN con remissione parziale (proteinuria tra 0.2 e 2 g/24 h). Dei 4 soggetti al IV stadio, tutti (100%) avevano una proteinuria in range nefrosico, 3 pazienti (75%) manifestavano un rapido peggioramento verso l'insufficienza renale terminale, 1 paziente evidenziavano un lieve e progressivo peggioramento della funzione renale.

Conclusioni. I risultati del nostro studio prospettico, anche se basati su una piccola coorte di 26 pazienti, hanno dimostrato una chiara relazione tra lo stadio istopatologico della nefropatia e la risposta alla triplo schema terapeutico. Risulta evidente che in assenza

(segue)

CO

MCP-1/EGF, IL-6/EGF E LA PROTEINURIA MEDIA NEL TEMPO SONO PREDITTIVI DI PROGNOSI SFAVOREVOLE NEL TRIAL IGACE

Peruzzi L¹, Coppo R¹, Amore A¹, Camilla R¹, Trial Igace Group²

¹Nefrologia, Dialisi e Trapianto Ospedale Regina Margherita, Torino; ²Trial Igace Group

L'escrezione urinaria di Interleuchina 6/Epidermal Growth Factor (IL-6/EGF), di Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1)/EGF e la proteinuria media nel tempo (Time Average Proteinuria, TAM-P) sono marcatori di progressione nella nefropatia a depositi IgA (IgAN).

I risultati del trial IgACE, randomizzato doppio cieco ACE-inibitore placebo in giovani affetti da IgAN proteinurica, [proteinuria (PtU)>1g<3.5g/d/1.73m²] sono stati recentemente pubblicati (JASN 2007;18:1880-8). È stato osservato un significativo effetto protettivo dell'ACE-I sul raggiungimento dell'end-point (EP) combinato [riduzione>30% della Clearance Creatinica e/o aumento della PtU a 3.5g/d/1.73m²]. Scopo di questo studio è stato valutare il ruolo predittivo della TAM-P e dell'escrezione urinaria di MCP-1/EGF e IL-6/EGF.

Il trial IgACE ha arruolato 66 pts, età media 20.5anni (9-35), randomizzati a Benazepril, 0.2mg/Kg/d o placebo, con follow-up mediano 38 mesi. La TAM-P (media dei valori annuali di ogni pt nel follow-up) è stata categorizzata in <1; 1-3 e >3 g/d/1.73m². MCP-1, IL-6 e EGF sono stati dosati nelle urine di 43 pts (24PL, 19ACE-I) mediante specifici kit commerciali per ELISA ed espressi in rapporto con la creatinuria. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante SPSS15.

Nel trial IgACE 9 pts dal gruppo placebo e 1 fra i trattati con ACE-I hanno raggiunto l'EP combinato (Log rank 0.034). La ROC analisi ha identificato PtU cut-off di 1.19g/d/1.73m² (Area 0.847, p=0.001, sens 90%, spec 70%).

Le curve di sopravvivenza per TAM-P categorizzata hanno identificato andamento sfavorevole per TAM-P>3g/d/1.73m² e 1-3g/d/1.73m² e favorevole per TAM-P<1g/d/1.73m² (Log rank P=0.009). I pts che raggiungevano l'EP avevano incremento medio di escrezione di IL-6/EGF di 15.5 volte (155%) e di MCP-1/EGF di 3 volte (308%), significativamente differente dai pts che non raggiungevano l'EP (p<0.001). La regressione di COX ha evidenziato MCP-1/EGF quale marcatore più sensibile predittivo di outcome sfavorevole [modello con le due citochine e incremento della PtU a 12 mesi, p=0.009, Exp(B)=0.991 (95CI 0.985-0.998)], indipendentemente dal trattamento [p=0.14, Exp(B)0.996 (95CI 0.993-0.999)] e nei modelli con TAM-P. La ROC analisi ha identificato cut-off predittivi di outcome sfavorevole per IL-6/EGFR un aumento del 300% rispetto al basale (Area 0.821, p=0.021, sens40%, spec86.8%) e per MCP-1/EGF del 220% (Area 0.91, p=0.003, sens60%, spec97%). Le curve di sopravvivenza dei pts categorizzati con questi cut off hanno confermato che pts con incremento di escrezione di IL-6/EGF >300% o di MCP-

(segue)

1/EGF >220% avevano andamento significativamente peggiore (Log Rank $p=0.01$ e $P=0.007$). L'escrezione di IL-6/EGF e di MCP-1 correlavano con TAM-P ($p=0.002$ IL-6/EGF e $p=0.0003$ MCP-1/EGF). I pts trattati con ACE-I avevano minore aumento di escrezione delle citochine rispetto ai non trattati. La TAM-P correlava con lo slope della clearance in $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{anno}$ di follow-up ($p=0.016$).

In conclusione TAM-P e escrezione urinaria di IL-6/EGF e MCP-1/EGF sono risultati fattori predittivi di outcome sfavorevole nelle IgAN proteinuriche nel trial IgACE. La protezione da ACE-I potrebbe essere mediata dalla riduzione dell'attività prologogena esercitata dalle due citochine.

NA

QUALI INDICAZIONI ALLA BIOPSIA RENALE NELLE DONNE AFFETTE DA MALATTIA DI FABRY?

Pieruzzi F¹, Torti G², Di Giacomo A¹, Auricchio S¹, Genovesi S¹, Parini R³, Rigoldi M³, Stellato T², Imbasciati E⁴, Stella A⁴

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca e Clinica Nefrologica, Ao S. Gerardo, Monza; ²Clinica Nefrologica, Ao S. Gerardo, Monza; ³Clinica Pediatrica e Fondazione Mariani per le Malattie Metaboliche dell'infanzia, Ao S. Gerardo, Monza; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

L'elemento fisiopatologico principale della Malattia di Fabry è l'accumulo intracellulare di glicosfolipidi a livello cardiaco, renale, nervoso e cutaneo che causa fibrosi e perdita di funzione. La diagnosi clinica, di laboratorio e istologica non è sempre facile da formulare data la variabilità genetica, clinica e istologica che caratterizza la malattia, in particolare nei pazienti di sesso femminile. La biopsia renale generalmente non è sempre indicata per la diagnosi e per le decisioni terapeutiche, tuttavia vi sono casi in cui il riscontro istologico renale può avere un ruolo determinante nella gestione del paziente, in particolare nelle donne.

Caso 1. Donna di 47 anni giunta all'osservazione in seguito alla diagnosi di Malattia di Fabry nel suo terzogenito. In anamnesi riferiva acroparestesie alle mani e ai piedi, disturbi gastrointestinali. Alla valutazione basale presentava: cornea verticillata, ipoacusia bilaterale neurosensoriale; alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche della ripolarizzazione, non segni di ipertrofia cardiaca, normali valori di pressione arteriosa. La funzione renale era conservata (creatinina clearance 160 ml/min), era presente proteinuria minima (286 $\text{mg}/24\text{h}$) e microalbuminuria (154 $\text{mg}/24\text{h}$). Il dosaggio della attività enzimatica dell' α -GalA nei leucociti dimostrava una ridotta attività enzimatica (26.9 $\text{nmol}/\text{h}/\text{mg}$). L'analisi genetica sul DNA da sangue periferico non ha evidenziato mutazioni note del gene codificante l' α -GalA. La paziente è stata sottoposta a biopsia renale che ha evidenziato alla microscopia ottica podociti vacuolizzati e sclerosi glomerulare focale e alla microscopia elettronica la presenza nei podociti di numerosi corpi zebrati (figure mielinoche), patognomoni per la Malattia di Fabry.

Caso 2. Donna di 52 anni nota per Malattia di Fabry accertata con analisi genetica (mutazione 124del2). La paziente presentava cornea verticillata, ipoacusia neurosensoriale bilaterale e segni di danno d'organo cardiaco e renale. L'ecocardiogramma evidenziava ipertrofia del setto interventricolare e alterata funzione diastolica; l'ECG mostrava segni di ipertrofia cardiaca e di sovraccarico ventricolare sinistro. L'esame delle urine delle 24 ore rivelava normale funzione renale (clearance della creatinina 91 ml/min), la presenza di proteinuria minima (226 $\text{mg}/24\text{h}$) e di microalbuminuria (201.14 $\text{mg}/24\text{h}$). La paziente è in trattamento con terapia enzimatica sostitutiva da 5 anni con algalosidasi α (0.2 mg/kg ogni due settimane) e ACE inibitore ciclicamente sospeso per ipotensione. La paziente è stata sottoposta a biopsia renale per il lieve progressivo peggioramento dei valori di escrezione urinaria di proteine. La microscopia ottica dimostrava un'area circoscritta di fibrosi interstiziale e sclerosi glomerulare focale (1/15), vacuolizzazione diffusa dei podociti che, alla microscopia elettronica, si dimostravano infarciti di corpi zebrati. Tale quadro morfologico, pur non essendo disponibile il dato basale era dimostrativo di una non completa efficacia del farmaco.

La biopsia renale può avere un ruolo importante nella diagnosi della malattia laddove non sia stata identificata l'anomalia genetica e può essere utile nel valutare l'efficacia della terapia sostitutiva, specie nelle donne che spesso hanno una lenta evoluzione della nefropatia e una dissociazione tra manifestazioni cliniche e lesioni istologiche.

PO

RIXUTIMAB NELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Presta P, Leone F, Gigliotti P, Comi N, Caglioti A, Fuiano G
Nefrologia, Università "Magna Graecia", Catanzaro

Introduzione. Recenti studi hanno dimostrato che la glomerulonefrite membranosa in sindrome nefrosica non responsiva alla terapia convenzionale può trarre giovamento dalla somministrazione settimanale per 4 settimane dell'anticorpo monoclonale anti CD-20 dei linfociti B.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio prospettico osservazionale selezionando pazienti con:

- 1) clearance della creatinina calcolata con formula MDRD >20 ml/min ,
- 2) diagnosi biotipica di glomerulonefrite membranosa e
- 3) proteinuria persistente (> 6 mesi) > 3.5 g/die nonostante terapia convenzionale.

Abbiamo somministrato rituximab (375 mg/m^2) 1 volta alla settimana per 4 settimane e sottoposto i pazienti a controlli mensili.

Risultati. Cinque pazienti sono stati inclusi nello studio. Le caratteristiche cliniche e di laboratorio basali sono riportate in tabella 1. In un paziente la terapia è stata interrotta alla prima somministrazione per insorgenza di eritema diffuso al volto ed ipotensione. Gli altri 4 pazienti hanno tutti completato il ciclo terapeutico. In tutti i pazienti, tranne uno, è stata osservata una riduzione della proteinuria mentre la funzionalità renale si è mantenuta stabile nel tempo (tabella 2).

Conclusioni. I nostri dati sembrano supportare i risultati presenti in letteratura confermando ancora una volta che il rituximab può migliorare il quadro clinico laboratoristico in pazienti con glomerulonefrite membranosa stadio II in sindrome nefrosica non responsiva alla terapia convenzionale.

Tabella I: Dati clinici e di laboratorio basali

Parametri	Pazienti				
	1	2	3	4	5
Età (anni)	46	77	78	75	75
Sesso	M	F	M	M	F
Durata della malattia (mesi)	57	8	15	58	9
Stadio istologico	2	2	2	2	2
Proteinuria ($\text{g}/24$ ore)	9.6	11	20	6.2	16
Creatininemia (mg/dl)	2.3	1.6	1.3	1.6	1
Cl. creatinina calcolata (ml/min)	45.4	35	46	37	57

(segue)

Tabella II: Proteinuria ($\text{g}/24$ ore) e creatininemia (mg/dl)

Proteinuria/ creatininemia	Pazienti				
	1	2	3	4	5
0	9.6/2.3	11/1.6	20/1.3	6.2/1.6	16/1
1	7/2.1	6.8/1.3	-	1.6/1.2	4.5/1.3
2	14.2/2.4	5.1/1.4	-	2/1.2	3.5/1.4
3	-	5/1.4	-	4/1.3	3.3/1.6
4	-	5.2/1.3	-	3.2/1.3	0.9/1.8
5	-	13/1.2	-	3.1/1.3	-
6	-	3/1.7	-	3/1.4	-
7	-	3.4/1.3	-	3.5/1.5	-
8	-	2.9/1.3	-	4.4/1.3	-
9	-	-	-	7.4/1.7	-
10	-	-	-	2.2/1.8	-

NA

L'ERA DEL RITUXIMAB NELLA SINDROME NEFROSICA: QUALE RUOLO?

Randone O, Burdese M, Colla L, Besso L, Karvela E, Basso E, Bertinetto P, Daidola G, Segoloni GP
S.C.U. Nefrologia, Dialisi e Trapianto; A.O.U. San Giovanni Battista, Torino

Il Rituximab (RTX), anticorpo monoclonale anti-CD20, è stato recentemente impiegato con successo nel trattamento di alcuni pazienti (pz) affetti da sindrome nefrosica (SN) refrattaria ai trattamenti convenzionali. Nonostante l'aumento degli studi in letteratura, l'assenza di trial controllati non ha permesso sinora di definire con chiarezza i fattori predittivi di efficacia, la dose ottimale, il profilo di sicurezza, nonché l'impatto effettivo sulla sopravvivenza renale.

Scopo del presente lavoro è riportare l'esperienza di un Centro nefrologico nell'impiego del RTX quale terapia di salvataggio in pz con SN in corso di glomerulonefriti primitive (GNP). Presso il nostro Centro dal 2004 al 2008 sono stati trattati con RTX 6 pz (M/F=4/2) affetti da SN in GNP documentata istologicamente (5 con GN membranosa e 1 con GSFS) resistente a plurimi trattamenti convenzionali (steroidi in 6/6, ciclofosfamide in 3/6, clorambucile in 1/6, ciclosporina in 6/6, dometacina in 2/6, plasmateresi nel caso della GSFS). Età alla diagnosi 62.8±9.6 anni; tempo tra diagnosi e trattamento con RTX 31±13.5 mesi (range 13-52). Diagnosi di diabete mellito in 2/6, anamnesi negativa per neoplasie in tutti i pz. La dose impiegata è stata di 375 mg/mq/settimana per 4 settimane consecutive; in 2 pz con recidiva di SN e precedente risposta, il ciclo è stato ripetuto a distanza [rispettivamente a 33 e 47 mesi, con somministrazioni modulate sulla conta dei CD20]. I fattori potenzialmente confondenti (quali dieta ipoproteica, profilo pressorio, impiego di statine, ACE inibitore/inibitore recettoriale) non hanno subito variazioni durante il follow-up.

Il follow-up medio post-trattamento è stato di 29.3±14.4 mesi (follow-up medio dalla diagnosi 61±19.7 mesi).

A 1 anno dal trattamento 5/6 pz hanno mostrato una risposta proteinurica (proteinuria (Pto) 24h <3 g o dimezzamento della Pto iniziale): complessivamente la Pto si è ridotta da 9.6±4.5 g/24h (range 4.3-16.6) pre-RTX a 3.1±2.5 g/24h (range 0.5-7.8) a 12 mesi (p<0.05). La funzione renale non ha invece mostrato variazioni significative: creatinemia (Cr) pre-RTX 1.8±0.72 mg/dl (range 0.9-2.5), Crs a 1 anno 1.68±0.53 mg/dl (range 1.1-2.4) (p:NS). Effetti favorevoli sono stati registrati anche sulla dislipidemia (colesterolemia totale da 346±85 a 276±92 mg/dl) e sull'albuminemia (da 2.75±0.4 a 3.42±0.3 g/dl - p<0.05). Nei 2 pz che hanno ripetuto a distanza il ciclo di RTX, uno ha nuovamente risposto alla terapia (l'altro pz è deceduto per problemi cardiaci a distanza di 4 mesi dalla fine del trattamento). A fine follow-up 4/6 hanno mantenuto una risposta proteinurica (tra cui il pz con GSFS), a fronte di una funzione renale stabile (complessivamente, Pto 3.46±2.8 g/24h; Crs 1.34±0.4 mg/dl - p:NS rispetto a 1 anno). Nel complesso la terapia è stata ben tollerata (in 1 pz, necessità di G-CSF per grave neutropenia, dopo 6 mesi dall'ultima infusione, senza problemi infettivi maggiori).

I dati, pur con tutti i limiti di un piccolo campione, paiono confermare l'efficacia e la sicurezza dell'uso del RTX in alcune SN primitive resistenti ai trattamenti convenzionali, anche in pazienti con funzione renale ridotta (in 4/6 pz Crs>1.8 mg/dl all'avvio). Studi controllati sono necessari per definire correttamente il profilo rischio/beneficio a lungo termine di questa terapia rispetto ad altri farmaci immunosoppressori più consolidati.

entrambi, è la localizzazione di tessuto emopoietico a livello del rene che non è una sede abituale; il secondo, che riguarda solo uno dei due, è lo sviluppo del neotessuto in sede sottocapsulare-perirenale. Entrambi gli aspetti sopradetti pongono quesiti a cui si potrà rispondere solo attraverso studi di citogenetica: 1) Quali sono le cellule residenti renali che si differenziano in tessuto emopoietico? 2) Il tessuto emopoietico eterotopico è una vera nuova "stazione" di emopoiesi o solo un tessuto aberrante che deve essere citoridotto?



Fig. 1

PO

IL TESSUTO RENALE PUÒ DIVENIRE TESSUTO EMOPOIETICO?

Ricci D¹, Sestigiani E¹, Valentino M², Barozzi L², Sabattini E³, Mandreoli M¹, Santoro A¹
¹Nefrologia, Dialisi e Iperensione Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²Radiologia Pronto Soccorso Generale Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Emolinfopatia Anatomia-Istopatologia Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Introduzione. L'eritropoiesi extramidollare, ovvero lo sviluppo di tessuto emopoietico al di fuori del midollo osseo, rappresenta un "adattamento patologico" a condizioni in cui l'eritropoiesi midollare è insufficiente (mielofibrosi, anemia emolitica persistente, leucemia cronica). L'eritropoiesi extramidollare si localizza più di frequente in organi come milza e fegato, in cui è rappresentato il tessuto a reticolo-endoteliale; solo raramente coinvolge altri organi. Descriviamo due casi di eritropoiesi extramidollare renale in due pazienti giunti alla nostra osservazione con formazioni espansive renali di sospetta origine neoplastica o linfomatosa.

Caso clinico 1. Paziente di 80 anni affetto da ipertensione arteriosa, cardiopatia ipertensiva e fibrillazione atriale cronica. Il paziente ha una diagnosi ematologica di mielofibrosi post-policitemia. Giunge alla nostra osservazione per il riscontro prima ecografico poi TC di due lesioni renali solide, una a destra e una a sinistra, in sede parapielica che possono simulare un carcinoma renale. Persistendo alcuni dubbi relativi al moderato contrast enhancement viene effettuata una biopsia TC guidata che mostra: frustolo riferibile a tessuto emopoietico, cellularità glicoforina positiva nella componente eritroide, mieloperossidasi positiva nella componente mieloidale con negatività per CD34 compatibile con eritropoiesi extramidollare.

Caso clinico 2. Paziente di 79 anni con ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica ed ipertrofia prostatica benigna. All'ecografia si riscontra un epato-splenomegalia e la presenza di un tessuto infiltrativo perirenale (reperto confermato ad una successiva RM). Nel sospetto di linfoma il paziente esegue biopsia osseo-midollare che conclude per mielofibrosi idiopatica. Il paziente giunge alla nostra attenzione. Un uro-TC con mdc (Fig 1) conferma la presenza di un tessuto perirenale bilaterale ipodenso con modesta impregnazione contrastografica. La TC mostra inoltre una formazione solida polare inferiore destra caratterizzata da un intenso contrast enhancement. Le ago-biopsie TC guidate rivelano la compresenza di due lesioni diverse: a destra, in sede polare inferiore, un Adeno-Ca a cellule chiare mentre il tessuto perirenale bilaterale è un tessuto emopoietico. La caratterizzazione cellulare è positiva per glicoforina nella componente eritroide, positiva per mieloperossidasi nella componente mieloidale compatibilmente con eritropoiesi extramidollare in paziente con mielofibrosi idiopatica.

Conclusioni. L'originalità di questi due casi consiste in due aspetti: il primo, che riguarda

PO

NEFRITE TUBULOINTERSTIZIALE IPOCOMPLEMENTEMICA IN SYSTEMIC IgG4-RELATED PLASMACYTIC SYNDROME (SIPS), VARIANTE DELLA SINDROME DI SJOGREN

Rolla D¹, Bellino D¹, Gherzi M¹, Pistoni G¹, Peloso GC¹, Ravetti JL², Cannella G¹
¹Divisione di Nefrologia - Dialisi - Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova; ²U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova

Introduzione. La sindrome di Mikulicz, variante della sindrome di Sjogren, è una sindrome "sicca" contraddistinta, secondo una fisiopatogenesi aggiornata, da infiltrazione plasmocitaria sistemica con deposizione tissutale di IgG4 (SIPS). Nel 30% dei casi, oltre all'interessamento simmetrico delle ghiandole salivari e lacrimali, la collagenopatia autoimmune può interessare il tessuto renale, inducendo una nefropatia tubulo-interstiziale ipocomplementemica, a carattere evolutivo.

Case report. Si tratta di un soggetto di 63 aa, sovrappeso dall'età adulta, iperteso, che nell'ottobre 2007 veniva sottoposto ad anastomosi bilio-digestiva e a gastroenteroanastomosi per sospetto tumore di Kuttner della coda pancreatica; il profilo umorale dimostrava un sensibile aumento policlonale delle gammaglobuline. L'esame istologico del frammento pancreatico dimostrava una pancreatite cronica sclerosante con una consistente infiltrazione linfoplasmacellulare. Nel gennaio '08 comparsa di sindrome sicca (xerostomia, xerofthalmia e rinite crostosa a carattere emorragico). Nel dicembre 2008 veniva rilevata insufficienza renale evolutiva (creat. 2.5 - 3.9 mg/dl nell'arco di un mese) associata a proteinuria dosabile (0.5 gr/24 h).

I test immunologici dimostravano ipocomplementemia (C3= 60 mg/dl; C4= 3 mg/dl), FAN punteggiato 1: 160, ipersedimetria (120 l^o h) ed aumento policlonale delle IgG (3002 mg/dl).

La biopsia renale evidenziava una nefropatia tubulo-interstiziale con un massiccio infiltrato linfo-plasmacellulare policlonale alla caratterizzazione istochimica (non disponibile in Italia la ricerca di sottoclasse IgG4 su tessuto). Negativa la valutazione in immunofluorescenza. La scintigrafia delle ghiandole salivari dimostrava un'ipofunzione delle parotidi e positivo risultava il test di Shimer, espressivo di notevole iposecrezione lacrimale.

L'analisi della Letteratura (Yamamoto et al.) in merito consentiva di porre la diagnosi di nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica in Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome.

Veniva iniziata terapia steroidea con rapido miglioramento della cenesesi (in particolare rapida scomparsa della xerostomia e della rinite crostosa) e si assisteva ad un significativo recupero funzionale (creat. 2.5 mg/dl dopo 1 mese di trattamento), oltre alla

(segue)

normalizzazione del complemento.

Conclusioni. Le complicazioni della sindrome di Mikulicz comprendono pancreatite autoimmune, fibrosi retroperitoneale, ipofisite autoimmune e tiroidite di Riedel. In alcuni casi, l'espansione policlonale plasmocitaria con infiltrazione sistemica dei tessuti da parte di IgG-4 può interessare il rene, determinando una nefrite tubulo-interstiziale ipocomplementemica, steroideo-responsiva.

Il follow-up è durato 30.7±30.5 mesi; 23 pts sono deceduti, 26 sono stati sottoposti a dialisi, alcuni in modo intermittente, 12 non si sono più presentati ai controlli.

In conclusione, la biopsia renale nei pazienti molto anziani è sicura, poiché l'entità delle complicanze è perfino meno frequente che in pazienti più giovani. Nella nostra esperienza, ha consentito l'impostazione di un trattamento mirato nel 40% dei pazienti, il 58% dei quali ha dimostrato una buona risposta clinica.

In questi casi è possibile che l'approccio bioptico e il successivo trattamento della patologia renale possano prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita, malgrado alcuni pazienti possano poi raggiungere l'uremia.

PO

LA BIOPSIA RENALE IN 131 PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE A 75 ANNI

Rollino C¹, Ferro M¹, Beltrame G¹, Quattrocchio G¹, Massara C¹, Mazzucco G², Tuttavilla A¹, Quarello F¹

¹Nefrologia - Osp. S. G. Bosco - Torino, Torino; ²Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino, Torino

Nel 2008 il 9.6% della popolazione italiana (8.3% nel 2002) era costituito da soggetti di età >75 anni (Istat). L'incidenza dei nuovi ingressi in dialisi è costituita per il 35% (EDTA 06) da pazienti (pts) di età >75 anni.

La biopsia renale ha un ruolo in pazienti così anziani?

Per rispondere a questa domanda, abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 131 pts di età >75 anni sottoposti a biopsia renale (11.1% di 1178 biopsie effettuate nel nostro centro dal 1974) con questa procedura: controllo ecografico e guida portaago; aghi automatici di 18 gauge di calibro e 15/22 cm di lunghezza. Solo in un caso l'approccio è stato chirurgico. I criteri di fattibilità sono stati: maggior diametro renale >8 cm in ETG, tempo di stitilicidio sec. lvy <10 min, piastrine >100.000/mm³, Hb >10 g/dl, normali INR e PTT. La pressione arteriosa veniva monitorata ogni ora per 24 ore e un controllo ETG ed ecodoppler veniva effettuato il giorno dopo la procedura. La degenza terminava due giorni dopo.

L'età media dei pts era 79.1±3.68 (75-93) anni. Il numero medio di glomeruli è stato 15.9±8.5 per biopsia. In tutti i casi si è ottenuta la diagnosi.

Complicanze minori sono state: ematomi <2 cm in 6 pts, ematomi >3 cm in 1, fistola artero-venosa in 3, macroematuria transitoria in 3, pseudoaneurisma comunicante con una cisti in 1. Solo 1 pt ebbe un sanguinamento grave trattato con embolizzazione arteriografica (questo paziente aveva reni di 8.5 cm e un'insufficienza renale severa).

Le diagnosi emerse sono state: glomerulonefrite (GN) membranosa 27 pts, GN proliferativa extracapillare 17, GNlgA 14, glomerulosclerosi focale e segmentaria 12, GN acuta post-infettiva 7, amiloidosi 12 (AL 7, AA 5), glomerulosclerosi diabetica 7, nefroangiosclerosi 5, necrosi tubulare acuta 5, microangiopatia trombotica 3, glomerulopatia a lesioni minime 3, GN membrano-proliferativa 3, light-chain disease 3, alterazioni aspecifiche 2, embolia colessterinica 2, cast nephropathy 2, end-stage kidney 2, nefropatia interstiziale acuta 1, sarcoidosi 1, GNlgM 1, GN mesangiale 1, GN immunotattocite 1.

L'obsolescenza glomerulare era 25.7±22.3% (0-82) del numero totale di glomeruli per biopsia.

Un trattamento steroideo e/o immunodepressivo è stato prescritto a 53 pts (40.4%): 31 (58.4%) hanno presentato una buona risposta; 8 di questi hanno manifestato effetti collaterali (25.8%).

(segue)

PO

PREVALENZA DELLE GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE NELL'AREA MEDITERRANEA

Rosso G, Farsetti S, Bertoni E, Salvadori M
Nefrologia, Ospedale Careggi, Firenze

Scopo dello studio è quello di paragonare la prevalenza delle glomerulonefriti primitive (GN) nelle diverse aree europee del Mediterraneo basandosi su registri nazionali o sui dati validati dei singoli centri.

In Portogallo, Spagna, ovest della Francia ed Italia esistono registri delle biopsie renali che riportano dati pubblicati su riviste internazionali. Altri dati, in genere riportanti casistiche giovanili, provengono da registri di Croazia, Macedonia, Romania e Turchia.

La prevalenza delle differenti glomerulonefriti sembra essere simile nei vari registri. I dati che differiscono sono soprattutto dovuti all'età dei pazienti biopsiati ed alle indicazioni cliniche che hanno portato alla biopsia. Nei giovani prevalgono la minimal change disease, la glomerulosclerosi focale, la nefropatia da IgA. Negli adulti prevalgono le nefropatie da IgA e le membranose, mentre nei pazienti anziani sono più frequenti le glomerulonefriti con crescent e le vasculiti. In generale la glomerulonefrite da IgA è quella più frequentemente riscontrata, seguita dalla glomerulosclerosi focale e dalla nefropatia membranosa. L'alta prevalenza della cosiddetta glomerulonefrite mesangioproliferativa non IgA riportata nei registri della Croazia e della Macedonia è probabilmente dovuta a problemi tecnici quali carenza di esame in immunofluorescenza. Infatti in Portogallo negli anni '70 questa patologia era frequente, ma è scomparsa nel tempo, dimostrando di fatto di essere delle vere nefriti da IgA. Studi longitudinali sono stati fatti in Spagna, Francia ed Italia. In Spagna e Francia si osserva un trend a biopsiare pazienti più anziani, pazienti affetti da anomalie urinarie e pazienti con insufficienza renale cronica. Questo fatto porta alla diagnosi di una maggiore prevalenza di vasculiti o di glomerulonefriti ANCA-correlate. Al contrario in Italia, la prevalenza delle differenti malattie è stabile nel tempo.

Globalmente la prevalenza delle glomerulonefriti primitive sembra essere simile nei paesi che si affacciano sul mare Mediterraneo. Le differenze sono da ascrivere sia alle indicazioni cliniche per eseguire la biopsia renale, sia all'età dei pazienti biopsiati. Inoltre sono da attribuire anche al periodo in cui le biopsie sono state eseguite. Un confronto con i registri delle biopsie di paesi non europei come USA e Australia mostra ampie discrepanze. Anche in questo caso possono essere attribuite alle indicazioni alla biopsia come alle differenze ambientali e genetiche.

PO

COESISTENZA DI ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGHERANS (LCH) E VASCULITE RENALE: UN CASE REPORT

Santostefano M, Cantelli S, Furrinciel A, Zanchelli F, Isola E, Emiliani G
Reperto Nefrologia Dialisi, Ravenna

L'istiocitosi a cellule di Langherans (Langherans' Cell Histiocytosis-LCH) è una malattia orfana, caratterizzata dalla proliferazione ed infiltrazione in vari organi di cellule di Langherans (LC) con conseguente danno parenchimale indotto dalle citochine secrete. L'associazione con glomerulonefrite (GN) è inusuale.

Riportiamo un caso di LCH polmonare associata a GN rapidamente progressiva pauci-immune.

Uomo di 47 anni, ospedalizzato per la comparsa di insufficienza renale (creatinina 1.5 mg/dl), associata a proteinuria mista di 2.5 g/die, tosse e dispnea da sforzo. Anamnesticamente forte fumatore, esposizione professionale a vernici, diabete mellito da 5 anni.

La TC del torace ha evidenziato cisti, noduli, aree a vetro smerigliato ed adenopatia mediastinica. I test di funzionalità respiratoria (PFT) erano indicativi di un danno misto ostruttivo-restrittivo. La diffusione del monossido di carbonio (DLCO) era ridotta al 35%. È stata eseguita broncoscopia con broncolavaggio (BAL) e biopsie transbronchiali, non indicativa per reperti patologici. La biopsia chirurgica del polmone ha dimostrato granulomi non necrotizzanti costituiti da istiociti e LC con reazione immunostochimica positiva per la neuroproteina S100 e gli anticorpi CD1a.

La biopsia renale ha dimostrato un quadro di vasculite renale pauci-immune di III tipo per la presenza di semilune fibrocellulari, arterite necrotizzante con infiltrati infiammatori transmurali e necrosi fibrinoidi, infiltrazione interstiziale di linfociti e plasmacellule, depositi granulari di IgG e C3.

Sono stati praticati boli mensili di metilprednisolone (MP) e ciclofosfamide, intervallati da prednisone per os per 6 mesi. Durante il follow-up la funzione renale è rimasta stabile, la proteinuria si è ridotta del 50%. Ai controlli TC del torace si è evidenziata la riduzione volumetrica dei noduli e la regressione dell'adenopatia mediastinica. Consensualmente si è osservato il miglioramento dei PFT.

Sono stati riportati in letteratura solo pochi casi di LCH e GN concomitanti. Il nostro è il primo report di vasculite renale e LCH, la cui coesistenza potrebbe non essere casuale. L'immunoregolazione è alterata sia nella LCH che nella vasculite. Nella LCH si osserva una riduzione dei linfociti CD8+, che potrebbe essere alla base di una esagerata proliferazione di LC e di macrofagi. I linfociti T e le LC potrebbero interagire nell'indurre l'attivazione della cascata delle citochine, quali IL3, IL8 e α TNF con conseguente danno d'organo. Agenti trigger potrebbero essere rappresentati da antigeni immunogeni infettivi o di altra natura.

Il 60-70% dei pazienti affetti da GW sono portatori nasali cronici di SA e tendono a manifestare recidive di malattia circa 8 volte di più rispetto ai non portatori. Lo SA è l'unico batterio che produce endotossine che agiscono come superantigeni. I superantigeni inducono l'attivazione e l'espansione dei linfociti T e la stimolazione dei linfociti B, che producono gli ANCA. Inoltre essi stimolano i monociti/macrofagi a secernere citochine proinfiammatorie, che attivano l'endotelio vascolare.

Non sono ad oggi disponibili antibiotici per la prevenzione a lungo termine della colonizzazione dello SA. Nuovi antibiotici assunti per lunghi periodi che possano eradicarlo potrebbero avere un ruolo nel prevenire l'insorgenza di forme severe a rapida progressione di GN IgA. Un'altra strategia potrebbe essere la messa a punto di un vaccino che prevenga la produzione di immunocomplessi nefritogeni.

PO

GLOMERULONEFRITE IGA E GRANULOMATOSI DI WEGENER: ASSOCIAZIONE IN PAZIENTI PORTATORI NASALI CRONICI DI STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Santostefano M, Cantelli S, Zanchelli F, Furrinciel A, Isola E, Emiliani G
Reperto Nefrologia Dialisi, Ravenna

L'associazione tra Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (IgAGN) e Granulomatosi di Wegener (GW) è rara e si manifesta con un quadro clinico complesso. La loro coesistenza può essere casuale, per l'elevata frequenza della GN IgA, o sottintendere meccanismi eziopatogenetici comuni.

Lo *Staphylococcus Aureus* (SA) potrebbe essere l'agente causale sia della GN IgA che della GW in pazienti portatori nasali cronici. Descriviamo due casi di severa IgAGN e GW delle alte vie respiratorie in portatori nasali cronici di SA.

Paziente 1. Uomo di 27 anni ricoverato per comparsa di rinite muco-purulenta ed ematice, porpora agli arti inferiori, addominalgia, sindrome nefritica con normofunzione renale (creatinina 0.8 mg/dl). Riscontro di SA nel tampone nasale e positività c-ANCA PR3 a titolo elevato (108 UA). La biopsia renale evidenziava semilune epiteliali e fibro-cellulari, proliferazione mesangiale, atrofia tubulo-interstiziale. L'IF dimostrava depositi diffusi di IgA, C3 e fibrinogeno.

La biopsia cutanea indicava infiltrati leucocitoclastici pericapillari ed essudati fibrinoidi. La biopsia nasale, eseguita per riscontro alla risonanza magnetica (RMN) dei seni nasali e paranasali di rinosinusite cronica, dimostrava vasculite e microascessi.

Paziente 2. Donna con storia di rinosinusite cronica con rinorrea purulenta, portatrice nasale cronica di SA, ricoverata per insufficienza renale cronica (creatinina 3.8 mg/dl) e sindrome nefritica. Positivi gli anticorpi p-ANCA MPO (136 UA). La RMN dimostrava sinusite diffusa. La biopsia renale evidenziava semilune fibrocellulari e sclerosi segmentale focale, espansione mesangiale e, all'IF, depositi mesangiali di IgA e C3.

I pazienti sono stati trattati con steroidi, immunosoppressori, trimetoprim/sulfametossazolo e mupirocina endonasale, con parziale remissione clinica sempre associata a negatività della coltura del tampone nasale e degli ANCA. Il Paziente 1 ha presentato 5 relapses, la Paziente 2 2 relapses, tutte con positività ripetuta del tampone nasale per SA e degli ANCA.

Lo SA ed altri agenti microbici sono implicati non solo nello sviluppo di vasculiti secondarie ad infezione, ma anche nella patogenesi delle vasculiti ANCA-associate. Inoltre esso è stato identificato come nuovo agente causale di forme anche severe di GN IgA. Un antigene di superficie (la proteina A o adesina), riscontrato in depositi glomerulari di pazienti con GN IgA, ha un ruolo patogenetico mediato dalla proliferazione dei linfociti B.

(segue)

CO

MALATTIA ATROSCLEROTICA RENOVASCOLARE: LO STENTING DELL'ARTERIA RENALE, RISPETTO ALLA SOLA TERAPIA MEDICA, NON OFFRE MAGGIORI RISULTATI NEL PREVENIRE GLI EVENTI CARDIO-VASCOLARI NÈ LA PROGRESSIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE. RISULTATI DEL TRIAL NITER

Scarpioni R¹, Michieletti E², Pavone L¹, Gandolfi S³, Ricardi M¹, Pecchini P⁴, Malberti F⁴, Cristinelli L¹

¹Unità Operativa di Nefrologia Dialisi, Ospedale "Guglielmo da Saliceto" Piacenza; ²Unità Radiologia Interventistica, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza; ³Dipartimento degli Staff, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza; ⁴Unità Operativa di Nefrologia - Dialisi, Ospedale di Cremona, Cremona

Introduzione. La malattia aterosclerotica renovascolare (MRV) può essere causa di insufficienza renale ed ipertensione, ma la sua terapia ottimale non è ancora stata definita.

Disegno studio. Studio prospettico randomizzato multicentrico che ha arruolato pazienti con stenosi ostiale significativa (SAR) ($\geq 70\%$), diagnosticata con colordoppler e confermata dalla Risonanza Magnetica, con stabili valori di insufficienza renale ed ipertensione arteriosa. Lo scopo era di stabilire se la terapia medica associata allo stenting dell'arteria renale (PTRS) fosse superiore alla sola terapia medica volta a controllare l'ipertensione, controllare la dislipidemia ed ottimizzare la terapia antiaggregante.

Pazienti e metodi. 52 pazienti con MRV sono stati randomizzati centralmente verso la terapia medica o quella medica più PTRS e seguiti per una media di 43 mesi (95% C.I. 36 to 51).

Outcomes. Morte o inizio della dialisi o riduzione $>20\%$ del FG, e tasso di ospedalizzazione.

Risultati. Non significative differenze basali sono state trovate tra i due gruppi, tranne una minore età media nei pazienti trattati con PTRS (vedi Tabella I).

(segue)

Tabella I - Caratteristiche basali tra i due gruppi di pazienti

	Pazienti trattati con terapia medica (n=28)	Pazienti trattati con terapia medica più PTRS (n=24)	p
Età (anni)	74.29 ± 6.11	69.42 ± 9.19	0.04
Sesso (maschi/femmine)	17/11	14/10	
Creatinemia (mg/dl)	1.6 ± 0.6	1.7 ± 0.5	0.20
FG (ml/min)	46 ± 18	40 ± 14	0.21
Storia di fumo (%)	50	46	0.78
Diabete Mellito (%)	57	67	0.57
Pressione Sistolica (PS) (mmHg)	149.28 ± 10.07	147.50 ± 14.47	0.72
Pressione Diastolica (PD) (mmHg)	79.12 ± 9.11	78.72 ± 10.25	0.86
Pressione media (PM) (mmHg)	102.68 ± 8.29	101.68 ± 9.88	0.89
SAR Bilaterale o monolaterale in monorene (%)	46	58	0.42
Coronaropatia (CAD) (%)	64	63	1.00
Arteriopatia periferica (PAD) (%)	43	50	0.78
Malattia cerebrovascolare (%)	29	33	0.76
Aneurisma Aortico-Addominale (%)	29	25	1.00
Dislipidemia (%)	86	83	1.00

Legenda: I risultati sono espressi come media ± DS, percentuale o numero, ove indicato con Fisher exact test

La analisi di Cox ha dimostrato che nessuna delle due terapie (medica o medica +PTRS) né l'età, ha influenzato gli end-point combinati: morte, inizio della dialisi o riduzione del FG (vedi fig 1). I valori pressori non sono stati curati in nessuno dei due gruppi né influenzati dal tipo di terapia per tutto il follow-up (p=0.72, 0.86 e 0.89 per PS, PD e PM, rispettivamente).

(segue)

NA**NUTCRACKER SYNDROME: UN'EMATURIA SENZA TANTE RISPOSTE**

Schiavone P¹, Francavilla F², Fumarola M¹, Montanaro A¹, Strippoli P¹,
¹Nefrologia, P.O. "A. Perrino", Brindisi; ²Radiologia, P.O. "A. Perrino", Brindisi

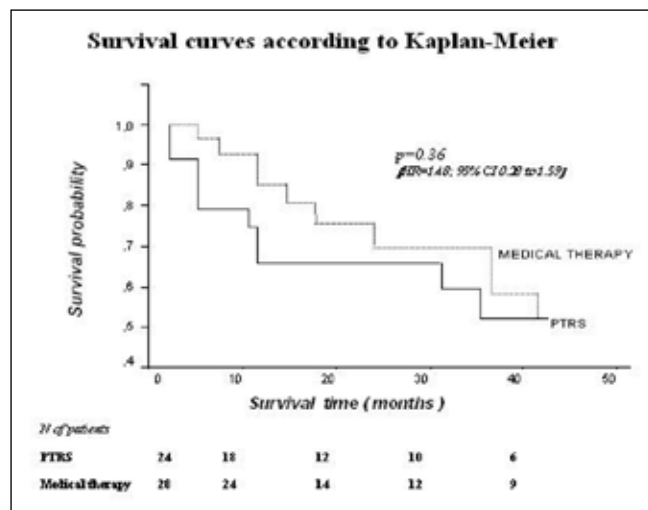
La sindrome di Nutcracker è caratterizzata dalla compressione della vena renale sinistra tra l'arteria mesenterica superiore e l'aorta addominale, causa di un aumento del gradiente di pressione tra la vena renale sinistra e la vena cava inferiore fino a 3 mm. (normale inferiore ad 1 mm). La fine membrana che separa le vene e il sistema calico-pielico renale si rompe, provocando un'ematuria sinistra.

Noi descriviamo un atipico caso clinico, per anni non diagnosticato, di sindrome di Nutcracker.

La diagnosi non è difficile ma va ricercata col quesito specifico.

Anche un'indagine di primo livello come l'ecografia può porre il sospetto di una diagnosi di tale sindrome (v. criteri di Okada).

L'importanza della segnalazione di tale sindrome sta anche nel fatto che ancora oggi non disponiamo di risposte ad una serie di domande: è controindicata l'attività fisica per tali pazienti? Quando è utile avviare il paziente all'intervento? Cosa succede durante la gravidanza?



Il tasso di ospedalizzazione è stato maggiore nel gruppo PTRS (1.8, 95% C.I., 1.51-2.29). Complicanze maggiori correlate alle manovre interventistiche si sono avute in soli 2 pazienti, entrambe risolte.

Conclusioni: Il trattamento interventistico non ha ridotto la progressione dell'insufficienza renale né curato l'ipertensione rispetto alla sola terapia medica ed inoltre è stato gravato da maggior tasso di ospedalizzazione.

NA**UN MESSAGGIO PER TUTTI: BASTA CON LA CATTIVA GRAFIA**

Schiavone P, Strippoli P
 Nefrologia, P.O. "A. Perrino", Brindisi

La mala grafia dei medici è uno dei punti fermi ed inossidabili della sanità italiana. Non c'è da scherzare: una ricerca condotta dal Lancet ha messo in evidenza che la scrittura incomprensibile dei medici rappresenta una delle cause più ricorrenti degli errori che vengono commessi nelle corsie degli ospedali e nelle farmacie.

Eppure noi medici e soprattutto noi nefrologi definiamo la nostra professione come Evidence-based Medicine e su questo seguiamo fior di corsi e scriviamo fiumi di articoli scientifici.

Siamo o no nel tempo della comunicazione, della trasparenza e del consenso informato?

Il Codice Deontologico dei medici (art. 30) impone al medico di dare chiara informazione al paziente tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima adesione alle proposte diagnostiche-terapeutiche. A ciò si aggiunga che ad oggi ci sono già due condanne della Corte dei Conti che ha decretato che le ricette mediche illeggibili costituiscono "strumento di attività fraudolenta" e ha informato i farmacisti che male faranno ad accettarle poiché d'ora in poi non saranno rimborsate loro dal Servizio Sanitario Nazionale.

E ancora: il Garante per la privacy è intervenuto sul caso di un paziente al quale era stata consegnata una cartella clinica impossibile da decifrare. Il Garante ha condannato l'azienda ospedaliera a pagare 250 euro al ricorrente e a riscrivere e ad inviare a proprie spese una nuova cartella clinica che fosse facilmente leggibile.

Ma senza ricorrere allo spauracchio della "legge", quante volte ci siamo trovati di fronte ad una consulenza che non riusciamo ad interpretare? Quante volte un nostro infermiere viene a chiederci chiarimenti sulla terapia: cosa c'è scritto? (purtroppo qualche volta non ce lo chiede...).

E allora perché non correre ai ripari?

PO

ARTRITE REUMATOIDE E LIGHT-CHAIN DEPOSITION DISEASE: EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO CON ETANERCEPTSepe V¹, Cavagna L², Bobbio-Pallavicini F², Mangione F¹, Caporali R², Esposito P¹, Libetta C³, Montecucco C⁴, Dal Canton A³¹U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Pavia; ²S.C. Reumatologia, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Cattedra di Reumatologia, Università Di Pavia, Pavia; ³U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Cattedra di Nefrologia, Università di Pavia, Pavia; ⁴S.C. Reumatologia, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Cattedra di Reumatologia, Università di Pavia, Pavia

L'accumulo glomerulare di catene leggere (CL), la loro aberrante glicosilazione e la ridotta clearance sono tutti fattori che influenzano sia la struttura del mesangio che i meccanismi patogenetici correlati. Le CL stimolano la sintesi ed il rilascio di varie citochine tra cui il PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), il TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) ed il TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha). Il TNF-alfa attraverso il suo recettore (TNFR) può determinare l'aumento intracellulare di Ca²⁺ e la conseguente attivazione della MLCK (Myosin Light Chain Kinase) e della GTPase RhoA. Tale azione porta ad una radicale disaggregazione delle giunzioni interendoteliali glomerulari. Questo sembra essere uno dei principali meccanismi patogenetici determinanti la progressione verso la sindrome nefrosica in corso di LCDD (Light-Chain Deposition Disease). Ulteriori evidenze sia cliniche che sperimentali hanno mostrato l'importanza del TNF-alfa nella patogenesi di varie malattie infiammatorie sistemiche tra cui l'artrite reumatoide (AR). L'uso di inibitori del TNF-alfa (es.: etanercept) è ormai una consolidata opzione terapeutica nel trattamento dell'AR. Tuttavia, alcuni autori hanno avanzato perplessità sull'uso di questi presidi in corso di sindrome nefrosica. L'uso degli inibitori del TNF-alfa pur avendo prodotto alcuni risultati incoraggianti ha anche dato luogo ad insuccessi, talvolta seguiti dal peggioramento della funzione renale. Il caso che riportiamo si riferisce all'ottobre del 1996 quando una paziente di 68 anni con diagnosi recente di AR iniziava ad essere trattata con prednisone (5 mg/die, os) e metotrexate (15 mg/settimana, i.m.). Alla diagnosi di AR la funzione renale era nella norma con creatininemia 0.9 mg/dl e proteinuria 200 mg/die. Nel febbraio del 1992 si osservò un significativo peggioramento del quadro dell'AR che al coinvolgimento articolare diffuso associava ipertensione arteriosa, edemi periferici, significativo aumento della proteinuria (3.5 g/die), peggioramento degli indici plasmatici di infiammazione e lieve aumento della creatininemia (1.3 mg/dl). La ricerca di picchi monoclonali sierici, della proteina di Bence-Jones nelle urine e una biopsia osteomidollare risultarono negative. La biopsia renale mostrò 7-9 glomeruli caratterizza-

(segue)

PO

ESPRESSIONE E SIGNIFICATO PROGNOSTICO DEL C4d NELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSASepe V¹, Albrizio P², Esposito P¹, Libetta C³, Dal Canton A³¹U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Pavia; ²Cattedra di Nefrologia, Università di Pavia, Pavia; ³U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Cattedra di Nefrologia, Università di Pavia, Pavia

Studi degli anni '80 hanno descritto la distribuzione del C4d su tessuto renale congelato di pazienti con glomerulonefrite membranosa (GM). Kusunolk (1989) descriveva C4d+ a livello della membrana basale glomerulare con distribuzione globale diffusa in 11 casi su 12 (92%). La recente classificazione BANFF sul rigetto del trapianto renale (Solez K, 2008) considera la presenza di C4d a livello capillare glomerulare come un fattore di rischio indipendente di danno renale ad oltre 6 mesi dal trapianto. Tuttavia, non è nota la prevalenza, la distribuzione ed il significato prognostico del C4d in biopsie renali di pazienti con GM. A tale scopo sono state prese in considerazione 15 biopsie renali (fissate in formalina ed incluse in paraffina) di pazienti con GM (8M, 7F) raccolte nel nostro archivio tra il 1995 ed il 2008. L'antigene veniva smascherato mediante incubazione per 13 minuti in tampone citrato (0.01 M; pH 6.0) alla temperatura di 250°C in pentola a pressione (Regele H, 2001). Le sezioni in paraffina erano incubate per 1 ora in camera umida a 37°C con anticorpo policlonale di coniglio (Biomedica Gruppe, Wien) anti-C4d umano diluito 1:30 in PBS. Controllo positivo della metodica era rappresentato da sezioni in paraffina ottenute dall'espianto di un caso di rigetto umorale iperacuto con intensa e diffusa positività capillare interstiziale peritubulare al C4d. Controllo negativo era costituito da sezioni in paraffina di tessuto renale ottenute da biopsie protocollari eseguite prima del trapianto di rene. Caratteristiche generali dei pazienti con GM: età 57±17 anni (M±DS; range, 26-78); creatininemia 1.26±0.63 mg/dl (0,5-2,52); proteinuria 6.17±5.91 g/24 ore (1-22). Cinque su 15 GM (33%) mostravano positività al C4d di intensità lieve, aspetto granulare fine, distribuzione globale diffusa lungo la membrana basale glomerulare. Al microscopio ottico la tipologia delle GM C4d+ mostrava 2 casi allo stadio II, 2 allo stadio II/III ed 1 allo stadio III/IV. In nessun caso di GM C4d+, si osservava un interessamento capillare interstiziale peritubulare. I valori di creatininemia e proteinuria al momento della diagnosi erano simili (p=NS) tra C4d+ (1.14±0.70 mg/dl; 0.74-2.40 - 7.38±5.06 g/die; 2.43-14.75) e C4d- (1.32±0.62 mg/dl; 0.50-2.52 - 5.57±6.46 g/die; 1-22). Dopo 6 mesi dalla biopsia renale non si osservavano differenze tra i due gruppi (P=NS). Creatininemia, mg/dl: C4d+, 1.90±1.60 (0.86-4.25); C4d-, 1.20±0.76 (0.50-2.36). Proteinuria, g/die: C4d+, 6.27±8.38 (0.25-18.50); C4d-, 3.99±4.05 (0.07-12.07). In sintesi: 1. In

(segue)

ti da ispessimento della membrana basale glomerulare associata a depositi arteriolarizzati interstiziali intensamente PAS positivi e negativi al Rosso Congo. L'immunofluorescenza eseguita su tessuto congelato con siero anti-CL kappa evidenziò positività sia glomerulare che della membrana basale tubulare. Dopo attenta analisi della letteratura si può affermare che quello descritto è il primo caso di AR con LCDD. Dal febbraio del 1992 ad ora (marzo 2009) la paziente ha assunto per via sottocutanea etanercept (ET; 25 mg, 2 volte/settimana) associata a prednisone (5 mg/die, os) e metotrexate (15 mg/settimana, i.m.). Sin dal febbraio 2002, data di inizio della somministrazione di ET si è osservata una rapida normalizzazione del quadro reumatologico e di quello renale con creatininemia 0.9 mg/dl e proteinuria costantemente inferiore a 0.5 g/die. Tale stabilità del quadro clinico e laboratoristico è ancora presente nell'aprile 2009 dopo oltre 7 anni dall'inizio del trattamento con ET. Nel corso degli anni la paziente ha sempre rifiutato l'esecuzione di una biopsia renale di controllo.

corso di GM si conferma la positività glomerulare al C4d già riportata in letteratura, ma con prevalenza inferiore; 2. In tutti i 5 casi di GM C4d+ la distribuzione glomerulare era di tipo globale diffuso; 3. In nessuno dei 5 casi di GM C4d+ si è osservata una positività capillare interstiziale peritubulare; 4. A distanza di 6 mesi i pazienti di entrambi i gruppi non presentavano alcuna variazione significativa degli indici di funzionalità renale a) rispetto al momento della diagnosi di GM, b) tra i due gruppi dopo 6 mesi dalla biopsia renale. In conclusione non è possibile dare alcun significato prognostico alla positività capillare glomerulare al C4d in corso di GM.

PO

URINARY TRACT INFECTIONS IN HIV IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Soila GG, Dumitru IM, Rugina S, Rugina C
Clinical Infectious Diseases Hospital Constanta, Romania, Ovidius University

Introduction and aims. HIV-positive patients are liable to acquire opportunistic infections. Their liability to acquire other common infectious conditions is less frequently reported. Urinary tract infections (UTIs) are a common health problem affecting millions of people each year and they are the most frequent source of bacteraemia. The persons with HIV infection have a higher risk to develop UTIs because of changes in their immune system.

Objectives. The purpose of this study was to determine the frequency of urinary tract infection in AIDS patients, to review the pathogenesis of UTIs, to outline the clinical favouring circumstances, the complications, to isolate the infecting agents and to find out their sensitivity to various antimicrobial agents.

Materials and methods. Our study included a retrospective analysis of 594 AIDS patients for one year who were hospitalized in Clinical Infectious Diseases Hospital by physical exam, urinalysis, urine cultures, blood testing, hemocultures, ultrasonography, CT scan, MRI.

Results and discussions. From the total number of 594 patients, 114 patients (19.19%) had urinary tract infection. UTIs was higher in women 69.29% vs. 30.70% in males and it was higher in the group of age 17-30 years old (55.26%). The main clinical forms of UTI were acute pyelonephritis (21.92%) and acutisation of chronic pyelonephritis (21.05%). Very interesting was the occurrences of acute cystitis in male with a high incidence (22.5%) as an equality of incidence of chronic pyelonephritis (55.33% women vs. 46.66% males). *Escherichia coli* was the most common infecting agent (55.88%), followed by *Candida* (20.58%), *Proteus* (17.64%), *Providencia* (2.94%). The complication of UTI was urosepsis (1.75%). Incidence of UTI was variable with the comorbidities of genitourinary tract and other comorbidities: renal lithiasis (11.4%), hidronephrosis (16.66%), oxalic nephropathies (4.38%), chronic renal failure (4.38%), vaginitis (10.52%), pulmonary TBC (3.5%). Both gram negative and gram positive microorganisms exhibited higher multiresistance to antimicrobial agents especially to quinolones, cephalosporins and aminopenicillines.

Conclusions: Although the pathogenic mechanisms are incompletely understood, data are emerging that AIDS patients have both an increase incidence and severity of urinary tract infection. UTIs must be investigated in all patients with unknown cause of fever. Although infection may be present, cultures are often negative because most AIDS patients take prophylactic antimicrobials for opportunistic infections and this results in culture negativity. Fungal UTIs are also common especially in patients with low CD4 counts. Taking into the

(segue)

NA

UN CASO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN NEFROPATIA MEMBRANOSA E SOVRAPPONESTA GLOMERULONEFRITE EXTRACAPILLARE

Stabellini N¹, Russo G¹, Annaloro M¹, Farinelli R¹, Forcellini S¹, Fabbian F², Sartori S², Catizone L¹
¹Uoc Nefrologia, Medicine Specialistiche, Arcispedale S. Anna, Ferrara; ²Uo Medicina Interna, Medicina Interna, Arcispedale S. Anna, Ferrara

Introduzione e scopi. La nefropatia membranosa si manifesta con sindrome nefrosica: la progressione ad insufficienza renale terminale avviene nel 25-50% dei casi con decorso di circa 10 anni. Un declino rapido della funzione renale può includere altre cause concomitanti ed anche la possibile sovrapposizione di altra nefropatia. Si presenta un caso di sindrome nefritica con anuria, insufficienza renale acuta da sovrapposta glomerulonefrite extracapillare in paziente con nefropatia membranosa in remissione completa da sei anni.

Metodi. Donna caucasica, 67 anni, ospedalizzata nel 2002 per sindrome nefrosica a glomerulonefrite membranosa primitiva con funzione renale normale, trattata con ACE-inibitori e sartani. Remissione completa fino ad Ottobre 2008 quando viene ricoverata per comparsa improvvisa di astenia, febbre, anemia, ematuria e rapido deterioramento della funzione renale (creatinemia 3.1 mg/dl). Si associa sindrome nefritica; al sedimento urinario: macroematuria, globuli rossi dismorfici, cilindri eritrocitari; proteinuria non nefrosica ed ipertensione arteriosa. Insorgenza di contrazione della diuresi fino all'anuria. Agli esami di laboratorio: emoglobina 7.5 g/dl, VES 120 mm/h, PCR 16.6 mg/dl, positività lieve per ANA, IgG anti-fosfolipidi e IgG anti-cardiolipina; complemento, LAC, ENA ed ANCA erano negativi. L'ecografia renale documenta: reni piccoli correlati all'età della paziente, corticale di 15 mm di spessore, assenza di trombosi venosa renale o patologie ostruttive. Dopo 20 giorni la paziente si sottopone ad emodialisi trisettimanale per peggioramento della funzione renale (creatinemia 9.9 mg/dl) ed anuria. La biopsia renale si esegue dopo 4 settimane di ospedalizzazione quando le condizioni cliniche e la coagulazione migliorano. L'istologia mostra un accumulo di cellule parietali nello spazio di Bowman, formazione di semilune, ispessimento severo della membrana basale, piccoli depositi intramembranosi, infiltrati interstiziali linfo-monocitari; lieve deposizione di IgG, IgA, C3 e IgM. La diagnosi è di glomerulonefrite extracapillare.

Risultati. Visti i dati clinici e l'istologia renale, alla emodialisi si associa terapia farmacologica con metilprednisolone 500 mg in bolo endovenoso per tre giorni poi prednisone 50 mg (0.9 mg/Kg/die). Segue decalaggio della steroidi, oggi prednisone 25 mg/die. Si assiste a parziale ripresa della diuresi, buon controllo pressorio e miglioramento della funzione renale che permette una emodialisi settimanale.

Conclusioni. Si vuole sottolineare che l'associazione tra nefropatia membranosa e glomerulonefrite extracapillare è rara, la sua presentazione clinica con sindrome nefritica ed insufficienza renale acuta non è descritta frequentemente. Nei pazienti affetti da nefropatia membranosa il rapido declino della funzione renale potrebbe essere imputato ad altre cause o a nuove glomerulopatie. La biopsia renale è fondamentale per fare diagnosi ed avviare terapia il più precocemente possibile così da limitare i danni renali.

account the high incidence of pulmonary TBC in this patients we should make the urine cultures for bacilli Koch whenever are present leucocyturia, hematuria, pius but without bacteriuria. All AIDS patients who develop urinary tract infections should be meticulously investigated for the correction of risk factors. Complicated UTIs require through evaluation and correction of the underlying abnormality in order to provide a cure and to prevent recurrence. For this reason we should make a periodically screening for these patients.

CO

LA RAPAMICINA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RENALE POLICISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE

Stallone G¹, Infante B¹, Mezzopane D¹, De Fabritis M¹, Grandalano G², Colucci G², Sabbatini M³, Pisani A³, Bonfiglio R⁴, Schena FC², Gesualdo L¹

¹S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto-Dipartimento di Scienze Biomediche - Università degli Studi di Foggia, Foggia; ²Sezione di Nefrologia-Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo - Università degli Studi di Bari, Bari; ³Cattedra Di Nefrologia Medica - Dipartimento di Patologia Sistemica - Università Federico II, Napoli; ⁴Uoc Nefrologia, Dialisi Trapianti. Azienda Ospedaliera, Cosenza

La malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD), è la più comune forma di malattia renale cistica e rappresenta, nel mondo, la causa di terapia sostitutiva emodialitica nel 7-10% dei pazienti. Si conoscono due tipi di malattia policistica: il tipo I è causato da mutazioni del gene PKD1, che codifica per la policistina-1, è la forma più diffusa ed aggressiva e colpisce soggetti di età giovane; il tipo II è causato da mutazioni del gene PKD2 che codifica per la policistina-2 e rappresenta il 10-15% dei casi, ad evoluzione più lenta. Nel soggetto normale, la policistina inibisce mTOR. Nella malattia policistica, la carenza di policistina determina "iperproliferazione" cellulare che dà luogo alla formazione delle cisti, a causa della mancata fisiologica inibizione di mTOR. La rapamicina (RAPA) è un agente immunosoppressivo che si lega ad mTOR bloccandone l'attivazione.

Sulla base di tali considerazioni, questo studio, multicentrico, randomizzato, comparativo in aperto, si propone di valutare l'effetto della RAPA sulla progressione del danno renale in pazienti affetti da insufficienza renale cronica di grado lieve-moderato secondaria ad ADPKD tipo I. Lo studio si propone di arruolare 60 pazienti che soddisfino i criteri di inclusione ed esclusione. I pazienti saranno randomizzati (rapporto 1:1:1) in tre gruppi: Gruppo A (n°20) assumeranno terapia con ACEi; Gruppo B (n°20) assumeranno ACEi + RAPA per ottenere livelli ematici di valle di 6-8 ng/ml; Gruppo C (n°20) assumeranno ACEi + RAPA per ottenere livelli ematici di valle di 2-4 ng/ml. La durata dello studio è di 3 anni, il periodo di arruolamento è di 1 anno ed il follow-up è di 2 anni.

Sono stati valutati 30 pazienti, rispettivamente: 6 del gruppo A; 12 del gruppo B; 12 del gruppo C con un follow-up minimo di tre mesi. Il profilo di rischio (SAFETY) è stato valutato attraverso la segnalazione di eventi avversi eventualmente occorsi durante il periodo di osservazione, nonché la durata, il grado di severità, la relazione con il farmaco in studio, le eventuali azioni terapeutiche messe in atto; essa è stata assolutamente soddisfacente in quanto si sono avuti solo 4 eventi avversi di grado lieve-moderato (3 nel gruppo B-iperlipidemia, afte, anemia- ed 1 nel gruppo C-iperlipidemia). I livelli ematici medi di RAPA erano 6.9 ± 0.6 ng/ml nel gruppo B e 3.2 ± 0.9 ng/ml nel gruppo C. E

(segue)

stato valutato inoltre, sia pure con le evidenti limitazioni numeriche, l'effetto del farmaco sulla funzione renale, calcolata con la formula MDRD. La funzione renale ha mostrato un trend in aumento per i pazienti che assumono RAPA (gruppo A: media MDRD alla randomizzazione: 65 ± 16 ml/min, media MDRD dopo tre mesi di follow-up: 59 ± 11 ml/min; - 4ml/min; gruppo B: media MDRD alla randomizzazione: 62 ± 13 ml/min, media MDRD dopo tre mesi di follow-up: 66 ± 9 ml/min; + 4 ml/min; gruppo C: media MDRD alla randomizzazione: 68 ± 10 ml/min, media MDRD dopo tre mesi di follow-up: 78 ± 13 ml/min; + 9ml/min).

In conclusione la nostra analisi ad interim ha dimostrato che:

- > la SAFETY è assolutamente soddisfacente potendo affermare che la RAPA è assolutamente sicura nella modalità di somministrazione ed alle dosi proposte da questo protocollo;
- > l'EFFICACY, valutata attraverso la clearance della creatinina calcolata secondo la formula MDRD, ai tempi considerati, mostra un trend in aumento, in maniera tempo dipendente, per i pazienti che assumono RAPA.

NA

IPERTENSIONE "MALIGNA" NEL PRIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA IN GIOVANE EMOALIZZATA.

Terraneo V, Furiani S, Corgi E, Alberghini E, Buzzi L, Baragetti I, Sarcina C, Pozzi C Nefrologia E Dialisi, Ospedale Bassini (Icp Milano), Cinisello Balsamo (Milano)

La gravidanza nelle dializzate in età fertile ha un'incidenza che va dallo 0.5 all'1.4%; la comparsa di una forma maligna di ipertensione all'esordio della gravidanza è una evenienza rara, che richiede sempre un rapido chiarimento diagnostico.

Una donna filippina di 31 anni, in emodialisi da 6 mesi per una nefropatia imprecisata, veniva inviata da un CAL al nostro Centro per il riscontro di gravidanza alla 9ª settimana. In anamnesi, si evidenziava una gravidanza 5 anni prima, conclusa con TC alla 24ª settimana per severa preeclampsia; in quell'occasione la creatinemia era 1.2 mg/dl. Dal 2002 al 2007 erano stati effettuati ricoveri in 4 ospedali diversi per ridotta funzionale renale, con esecuzione anche di una biopsia renale, senza giungere ad una diagnosi.

Alla nostra prima osservazione la paziente, pur risultando asintomatica, presentava lievi edemi agli arti inferiori ed un severo peggioramento dell'ipertensione arteriosa preesistente (valori all'ingresso 250/130 mmHg, precedenti 150/100 mmHg), nonostante una terapia con calcio antagonisti, betabloccanti, alfa bloccanti e clonidina. Veniva programmato un trattamento emodialitico di 24 ore settimanali (4 ore per 6 giorni) e potenziata la terapia antiipertensiva (alfametildopa 2 gr/die, nifedipina a lento rilascio 120 mg/die, labetalolo 1200 mg/die, nitroglicerina e.v., clonidina 300 mg/die, doxazosina 16 mg/die, atenololo 50 mg/die), senza ottenere una riduzione della PA sotto i 200/120 mmHg. Dopo una settimana compariva un quadro di edema polmonare acuto, migliorato dopo una seduta dialitica di 8 ore e riduzione del peso corporeo di 4 kg (da 54 a 50 kg); un ecocardiogramma documentava la presenza di un importante versamento pericardico. Si proseguiva, quindi, con la riduzione del peso secco, fino a valori di 44 kg, ma senza ottenere variazioni del versamento pericardico e della PA (sempre > 200/110 mmHg). Nel frattempo, gli esami eseguiti documentavano una positività degli ANA e la presenza di anemia emolitica (Coombs diretto positivo), e questo consentiva di porre diagnosi di LES (ANA positivi, anemia emolitica, sierosite, nefropatia) e di iniziare la terapia con boli e.v. di metilprednisolone (500 mg per 3 giorni consecutivi), seguiti da prednisone 1 mg/kg/die. Il versamento pericardico regrediva in meno di una settimana, ma la PA rimaneva elevata, nonostante l'aggiunta di 5 mg/die di ramipril. Siamo, pertanto, ricorsi ad una dialisi con Na profilato, ottenendo un calo medio della PA di circa 20 mmHg. Purtroppo, un controllo ecografico fetale alla 14ª settimana documentava l'assenza di battito cardiaco, per cui si procedeva alla revisione della cavità uterina. Successivamente si osservava un moderato calo della PA, che consentiva di ridurre la terapia farmacologica, pur osservando ancora sporadiche puntate ipertensive severe (fino a 240/130 mmHg). Veniva, pertanto, proseguita la terapia steroidea, con aggiunta della ciclofosfamide, per cercare di trattare in modo più adeguato il LES, anche nelle sue possibili manifestazioni vasculitiche.

In conclusione, la comparsa di una forma maligna di ipertensione all'esordio della gravidanza in donne emodializzate può essere una rara manifestazione di un LES misconosciuto e, quindi, non trattato in precedenza; la non infrequente mancanza di una diagnosi certa costituisce un fattore aggiuntivo di rischio per i pazienti dializzati.

PO

ASSOCIAZIONE DEL POLIMORFISMO FUNZIONALE RANTES -403G>A E INFEZIONE DELLE ALTE VIE URINARIE IN SOGGETTI PEDIATRICI

Stefanic A¹, Negrisolo S¹, Centi S¹, Montini G², Zucchetta P³, Molinari P⁴, Cassar W⁵, Da Dalt L⁶, Murer L², Artifoni L¹

¹Laboratorio di Immunopatologia E Biologia Molecolare del Rene, Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università di Padova, Padova; ²U.O. di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università di Padova, Padova; ³Istituto di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova; ⁴Pediatria Ospedale di Bologna, Bologna; ⁵Pediatria, Ospedale di Bolzano, Bolzano; ⁶Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università di Padova, Padova

Le chemochine giocano un ruolo fondamentale nel reclutamento dei leucociti in sede di infiammazione, tramite il legame con specifici recettori transmembrana.

I geni che codificano per queste chemochine e per i loro recettori possono presentare varianti polimorfiche che influenzano i livelli di espressione e/o la funzionalità della proteina. Recentemente abbiamo segnalato una aumentata suscettibilità allo sviluppo di pielonefrite acuta, in bambini con una prima infezione alle alte vie urinarie, in associazione al polimorfismo -251A>T dell'interleuchina 8. Polimorfismi funzionali sono stati identificati anche per la chemochina RANTES e per il suo recettore CCR5.

Abbiamo condotto uno studio di associazione per RANTES-403G>A e CCR5Δ32 in una popolazione pediatrica di 273 soggetti con una prima infezione alle alte vie urinarie. La popolazione di controllo era costituita da 326 DNA estratti da sangue di cordone ombelicale, provenienti dalla stessa area geografica.

L'analisi statistica dimostra che le frequenze genotipiche di RANTES-403G>A nel gruppo con IVU sono significativamente diverse da quelle della popolazione di controllo ($p=0.007$) e la significatività permane quando si considerano i genotipi AA+GA vs GG ($p=0.002$). Dal confronto delle frequenze osservate nei soggetti con DMSA+ e DMSA- in acuto con quelle osservate nei controlli emergono differenze significative (rispettivamente $p=0.023$ e $p=0,008$). Anche quando si considerano i soggetti senza VUR verso i controlli la frequenza del polimorfismo RANTES-403G>A è significativamente differente ($p=0.020$).

Nessuna differenza è stata invece osservata nella distribuzione genotipica del polimorfismo CCR5 32. Dai risultati ottenuti emerge che il genotipo RANTES-403GG si associa ad una aumentata suscettibilità alle infezioni delle alte vie urinarie.

PO

NEFRITE LUPICA E TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA: REMISSIONE DEL LES DOPO DEFICIT ACQUISITO DELLE CELLULE B DELLA MEMORIA

Tinti F¹, Visentini M², Barile M¹, Umbrò I¹, Quinti P², Fiorilli M², Mitterhofer AP¹

¹Uo di Nefrologia, Dip.To di Nefro-Urologia, Sapienza Università di Roma; ²Uo di Immunologia, Dip.To di Immunologia Clinica, Sapienza Università di Roma

La patologia renale è tra le manifestazioni più importanti del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e porta all'insufficienza renale terminale nell'11-48% dei casi in 5 anni. I pazienti affetti da LES solitamente presentano un'iperglobulinemia, mentre più raramente coesistono forme di Immunodeficienza Comune Variabile. Anomalie dei linfociti T e B secondarie alla terapia immunosoppressiva sono state proposte come meccanismi patogenetici dell'iperglobulinemia acquisita.

Caso clinico. Descriviamo il caso di una paziente affetta da LES dall'età di 19 anni diagnosticata secondo i criteri ARA, esordito con poliartrite, pleurite, pericardite, anemia, rash malare, febbre, ANA e anticorpi anti ds-DNA positivi, livelli di C3 e C4 ridotti, iperoglobulinemia (IgG 2200 mg/dl, IgA 458 mg/dl, IgM 168 mg/dl), per cui iniziava terapia con prednisone (1 mg/Kg/die) con miglioramento clinico, terapia ridotta a 0.5 mg/Kg/6 gg/sett. per i successivi 7 anni. A 26 anni riattivazione della malattia e comparsa di proteinuria marcata con evidenza alla biopsia renale di una nefrite lupica proliferativa diffusa, e lesioni croniche sclerotiche nei vasi e nell'interstizio (IV classe a/c, World Health Organization [WHO]). La paziente iniziava boli steroidei ev, plasmaferesi (8 sessioni) e ciclofosfamide ev (dose tot. 4.8g) con notevole miglioramento clinico ma con la comparsa di una ipo γglobulinemia (IgG 468 mg/dl, IgA 35 mg/dl, IgM 31-<4 mg/dl). La terapia immunosoppressiva veniva progressivamente ridotta e sospesa ad eccezione del prednisone al dosaggio settimanale totale di 60 mg; iniziava inoltre trattamento emodialitico sostitutivo per il deterioramento della funzionalità renale. Dopo 1 anno remissione completa del LES e sospensione della terapia steroidea. Solo all'età di 33 anni, per il ricorrere di episodi infettivi a carico delle alte e delle basse vie respiratorie e delle vie urinarie, iniziava terapia sostitutiva con IVIG (200 mg/Kg/2 settimane) con miglioramento della sintomatologia infettiva. La terapia sostitutiva con IVIG è stata sempre continuata.

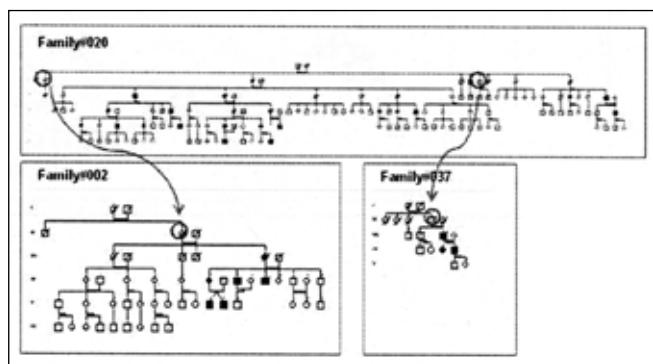
Materiali e metodi. È stato effettuato il dosaggio delle Ig in nefelometria e mediante citometria, utilizzando il software di analisi FlowJo (Tree Star, Ashland, OR), è stato valutato l'immunofenotipo delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) della paziente che ha mostrato una normale percentuale di cellule B CD20⁺ (6%; media normale \pm SD: $10 \pm 5\%$) con una predominanza di cellule B IgM⁺IgD⁻CD27⁻ ed una riduzione marcata della cellule B IgM⁺IgD⁻CD27⁺ (3%; v.n. $16 \pm 8\%$) e delle cellule B IgM⁻IgD⁻CD27⁺ (1%; v.n. $14 \pm 7\%$). La stimolazione delle PBMC ha dimostrato che le cellule B naive della paziente

(segue)

entrano in proliferazione ma sembrano incapaci di andare incontro a più di tre divisioni ed a differenziarsi in plasmablasti.

Conclusioni. Il difetto acquisito selettivo di maturazione delle cellule B della memoria potrebbe dipendere dall'azione della terapia immunosoppressiva condotta dalla paziente e sembra essere associato in questo caso alla remissione completa della malattia lupica. La presenza di lesioni croniche fibrotiche a carico dell'interstizio e dei vasi renali già presenti nella biopsia renale giustificano l'evoluzione nella insufficienza renale terminale.

analysis of other families and mutation detection is ongoing and more comprehensive data will be available.



PO

A POTENTIAL FOUNDER EFFECT AS AN EXPLANATION OF A HIGH PREVALENCE OF ADPKD IN VICENZA PROVINCE

Virzi GM, Corradi V, Gastaldon F, Cruz D, De Cal M, Nalesso F, Torregrossa R, Clementi M, Ronco C

Dipartimento Di Nefrologia, Dialisi E Trapianto Renale, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Introduction and Aims. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD OMIM # 173900) is the most common hereditary renal disease, characterized by the development of renal cysts and associated with various extra renal manifestations, affecting between 1 in 400 to 1 in 1,000 individuals. In the dialysis population of Vicenza province in North East Italy, we have observed a relatively high prevalence (13.4%) of ADPKD (2006 annual dialysis report). Moreover, in one geographical area of the province, 21% of patients on RRT had ADPKD. The prevalence in our region was higher than all previous reports: in Italy it is 8.2% and it accounts for approximately 7 per million in Europe.

We carried out this study in view of such strikingly high prevalence of ADPKD in our region. This project is supported by the Regional Grant number 261/06.

Methods. We enrolled all ADPKD patients referred to our department which had a catchment area of 600,000 individuals. Details including family history and genealogical tree, co-morbidities, complications of ADPKD and reason of first investigation and time to progression to ESRD were recorded. Patients from families not native to Vicenza were excluded.

We selected conventionally used microsatellite markers, and also novel ones designed in our laboratory. For PKD1 gene, we used the following markers: telomere-D16S3395, KG8 (intragenic), D16S291, D16S663-centromere; for PKD2: centromere-D4S1563, D4S2929, VG4, VG3 (intragenic), VG2-telomere. DNA fragments were amplified by polymerase chain reaction (PCR). The number of repeats of microsatellite was determined by fluorescent capillary electrophoresis.

Results. To date we have recruited 43 families and genetic analysis was performed in 12 families by linkage analysis to determine the haplotype: 8 were PKD1 linkage and 4 were PKD2.

Linkage analysis of 3 purportedly unrelated families (family#020, 002, 037) was particularly remarkable. The families are from the same geographical area and they demonstrated the same haplotype block which suggested that the 3 families may be related. Subsequently, we collected information spanning 6 generations and identified a probable common individual in the 2nd generation (see Figure1).

Conclusions. Based on this interim case report, we believe that there exists a founder effect that could account for the high prevalence of ADPKD in this geographical area. Further

(segue)

PO

IL CALIBRO DELLA STENOSI DELL'ARTERIA RENALE CORRELA COL GFR INDIPENDENTEMENTE DALLA PERCENTUALE DI RESTRINGIMENTO DELLA STENOSI IN PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO CV

Zanoli L¹, Rastelli S¹, Marcantoni C², Matalone M², Campisano B³, Blanco J¹, Curto I¹, Saporito L¹, Tripepi G⁴, Tamburino C³, Castellino P¹

¹Medicina Interna, Università di Catania, Catania; ²Nefrologia, Ospedale Cannizzaro, Catania; ³Cardiologia, Università di Catania, Catania; ⁴Cnr-Ibim, Reggio Calabria

Introduzione. Il significato emodinamico della Stenosi dell'Arteria Renale (RAS) è stato generalmente valutato attraverso la percentuale di restringimento del lume, supponendo una relazione tra percentuale di restringimento del lume vascolare e riduzione del Flusso Renale.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare se il diametro residuo (calibro) della RAS sia in grado di predire il GFR al di là della percentuale di restringimento.

Metodi. Sono stati studiati i pazienti (pz) affetti da cardiopatia ischemica, nei quali era stato eseguito lo studio vascolare renale in corso di coronarografia (popolazione RAS-CAD) e che presentavano una RAS angiograficamente evidente (>10%) monolaterale o bilaterale. Il GFR è stato stimato con la formula MDRD. Il calibro e la percentuale di restringimento della RAS (rispettivamente RAS-C e RAS-P) sono stati suddivisi in quartili.

I pz sono stati classificati in base alla gravità della RAS, considerata come calibro residuo o percentuale di restringimento. La nostra popolazione è stata quindi classificata in base al numero (0, 1 o 2) di arterie renali per paziente con RAS-C compreso nel 1° quartile ed al numero (0, 1 o 2) di arterie renali per paziente con RAS-P compresa nel 4° quartile.

Risultati. Sono stati arruolati 219 pz con RAS. RAS-C: 1° quartile 0-3.50mm; mediana 4.35mm (range interquartile: 3.5-5.48 mm). RAS-P: 4° quartile 36.9-100%; mediana 22.9% (range interquartile: 0-36.9%). GFR: 74.5±24.8 ml/min. La stratificazione del GFR per RAS-C e RAS-P è esposta in tabella.

(segue)

	Pz	Pz con GFR<60 ml/min (%) ³	GFR ml/min (M ± DS)
RAS-P1 = 0			
RAS-C ² = 0	100	20	79.3±23.0
RAS-C ² = 1	24	54	65.6±21.3
RAS-C ² = 2	2	50	63.0±16.3
RAS-P1 = 1			
RAS-C ² = 0	23	9	85.7±20.6
RAS-C ² = 1	49	41	68.5±25.8
RAS-C ² = 2	4	50	54.9±26.6
RAS-P1 = 2			
RAS-C ² = 0	-	-	-
RAS-C ² = 1	4	0	101.4±34.6
RAS-C ² = 2	13	62	56.7±23.6

1) Numero di arterie renali per paziente con RAS>36.9%

2) Numero di arterie renali per paziente con calibro dell'arteria renale<3.5mm

3) p<0.001

Conclusioni. Il calibro residuo della RAS correla col GFR al di là della percentuale di restringimento della stenosi in pazienti ad elevato rischio CV. Questi dati propongono il calibro residuo come strumento di misura della relazione fra stenosi anatomica e funzione emodinamica della RAS.

PO

IL CALIBRO DELL'ARTERIA RENALE COME PREDITTORE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

Zanoli L¹, Rastelli S¹, Marcantoni C², Matalone M², Campisano B³, Blanco J¹, Curto I¹, Saporito L¹, Tamburino C³, Castellino P¹

¹Medicina Interna, Università di Catania, Catania; ²Nefrologia, Ospedale Cannizzaro, Catania; ³Cardiologia, Università di Catania, Catania

Introduzione. Il significato emodinamico della Stenosi dell'Arteria Renale (RAS) è stato generalmente valutato attraverso la percentuale di restringimento del lume. Nel distretto coronarico è stata dimostrata l'associazione tra calibro dei vasi e outcome del paziente. Obiettivo del nostro studio è stato valutare la relazione tra calibro dell'arteria renale, stenotica e non, e rischio di eventi avversi.

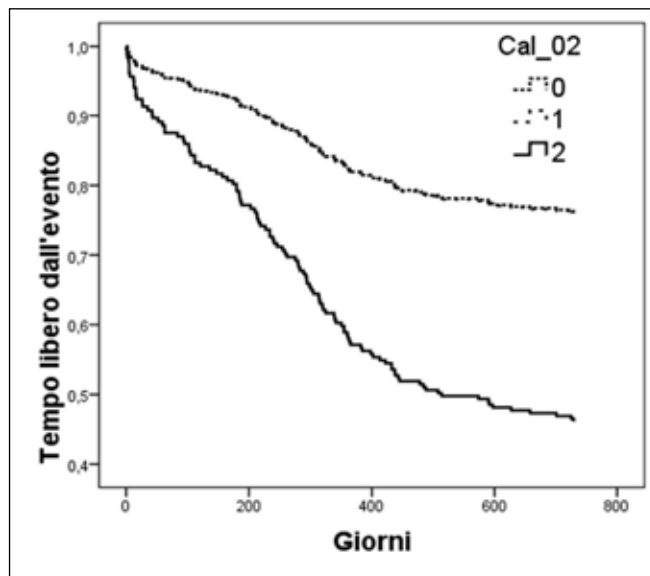
Metodi. Sono stati studiati i pazienti (pz) affetti da cardiopatia ischemica, nei quali era stato eseguito lo studio vascolare renale in corso di coronarografia arruolati in maniera consecutiva da marzo a dicembre 2006 (popolazione RAS-CAD). Il GFR è stato stimato con la formula MDRD. Il calibro della arteria renale (Cal) è stato suddiviso in quartili.

I pz sono stati classificati in base alla gravità della RAS. Il numero (0, 1 o 2) di arterie renali per paziente con Cal compreso nel 1° quartile (<4.60mm) è stato indicato come Cal_02. Sono stati considerati i seguenti eventi avversi: aritmia, ictus, edema polmonare acuto, angina, nuova angioplastica/bypass, infarto miocardico acuto, decesso.

È stato valutato il tempo al primo evento avverso. Nell'analisi di Cox sono state inserite le seguenti variabili: età, sesso, peso, diabete, GFR, Cal_02, frazione di eiezione (FE) e numero di stenosi coronariche emodinamicamente significative (CAD).

Risultati. Su un numero totale di 737 arteriografie renali, le informazioni cliniche complete sono state ottenute in 396 pz, i quali presentavano caratteristiche cliniche sovrapponibili alla popolazione madre RAS-CAD. RAS angiograficamente evidente (>10%) nel 32.5%, età 63.8±9.9 anni, GFR 78.7±24.1 ml/min, sesso maschile nel 74.2%, diabete nel 36.1%, CAD bi-trivasale nel 52.5%. Cal: 1° quartile 0-4.60mm; mediana 5.6mm (range interquartile: 4.6-6.4mm). I pts con eventi avversi sono stati 111, di cui 45 con RAS >10%. La presenza di 2 arterie renali con calibro<4.6mm (Cal_02 = 2) è risultata associata ad una maggiore incidenza di eventi avversi in tutta la popolazione (Figura, OR 2.8, CI 1.7-4.8, P<0.001) e nei pazienti con RAS>10% (OR 4.1, CI 1.3-13.1, P<0.001) indipendentemente da età, sesso, peso, diabete, GFR, FE e CAD.

(segue)



Conclusioni. La presenza di due arterie renali con calibro<4.6mm è associata ad una maggiore incidenza di eventi avversi, sia in tutta la popolazione che nei pazienti con RAS.