

**II SESSIONE POSTER  
NEFROLOGIA CLINICA  
Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 14.30-15.30**

**IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DA RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE (ADPKD) LA NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) È ASSOCIATA ALLA SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA RENALE?**

Bolignano D<sup>1</sup>, Coppolino G<sup>1</sup>, Campo S<sup>1</sup>, Crasci E<sup>1</sup>, Bono C<sup>1</sup>, Aloisi C<sup>1</sup>, Nicocia G<sup>2</sup>, Buemi M<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia, Università di Messina, Messina; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia e Microbiologia Sperimentale, Università di Messina, Messina

**Introduzione.** La malattia da rene policistico autosomico dominante (ADPKD) rappresenta circa l'8-10% delle cause di end-stage renal disease (ESRD) in tutto il mondo ed è ormai noto che nella sua patogenesi sono coinvolti anche diversi fattori di origine tubulare. La Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) è una proteina prodotta da numerose cellule tra cui quelle del tubulo renale la cui produzione ed eliminazione urinaria è stata vista aumentare in svariate condizioni patologiche che comprendono, tra le altre, insulti renali di natura ischemica, tossica o infettiva.

**Scopi.** Scopo del presente studio è quello di analizzare i livelli sierici ed urinari di NGAL in una serie di pazienti affetti da ADPKD.

**Materiali e metodi.** Sono stati arruolati 26 pazienti (14 M, 12 F; età media 43±12) affetti da Malattia da Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD) non sottoposti a terapia emodialitica o a trapianto renale, con livelli medi di creatinina sierica di 2.2±1.1 mg/dL e GFR di 63±38 mL/min. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in rapporto all'entità di crescita delle cisti in accordo con reperti ecotomografici. Pazienti con n. di cisti <10 e lunghezza renale <16 cm (n=15) sono stati attribuiti al gruppo Low Cyst Growth (LCG), pazienti con n. di cisti >10 e lunghezza renale >16 cm (n=11) sono stati inseriti nel gruppo High Cyst Growth (HCG). 26 volontari sani (13 M, 13 F; età media 37±8) sono stati arruolati come controlli.

**Risultati.** Sia i livelli sierici (sNGAL) che quelli urinari (uNGAL) sono risultati statisticamente superiori nei pazienti rispetto ai controlli (sNGAL 174±52 vs 80±27 ng/mL, p<0.05; uNGAL 119±42 vs. 7±6 ng/mL, p<0.005) ed è stata inoltre osservata una forte correlazione con la funzione renale residua (sNGAL/GFR: r=0.8, p=0.006; sNGAL/Creatinemia: r=0.9, p=0.007; uNGAL/GFR: r=0.49, p<0.05; uNGAL/Creatinemia: r=0.84, p<0.001). Sia i valori di sNGAL che quelli di uNGAL sono risultati inoltre significativamente maggiori nei pazienti con elevata crescita cistica (sNGAL: 242.5±89 vs. 88.5±34 ng/mL, p<0.05; uNGAL: 158.3±45 vs 73.2±27 ng/mL, p<0.05).

**Conclusioni.** I risultati del nostro studio evidenziano chiaramente come i soggetti affetti da ADPKD presentino valori sia ematici che urinari di NGAL significativamente superiori rispetto ai soggetti di controllo. Tali valori correlano inoltre con la funzione renale residua, in perfetto accordo con studi recenti che hanno evidenziato gli stessi risultati anche in altre patologie associate ad insufficienza renale cronica (CRF) come vasculiti e macroproteinu-

(segue)

1

**L'ESCREZIONE URINARIA DELLA NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) È CORRELATA ALLA SEVERITÀ DELLA PROTEINURIA E DELLA COMPROMISSIONE RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA MACROPROTEINURIA PERSISTENTE?**

Bolignano D<sup>1</sup>, Coppolino G<sup>1</sup>, Campo S<sup>1</sup>, Crasci E<sup>1</sup>, Bono C<sup>1</sup>, Aloisi C<sup>1</sup>, Nicocia G<sup>2</sup>, Buemi M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia, Università di Messina, Messina;

<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia e Microbiologia Sperimentale, Università di Messina, Messina

**Introduzione.** È noto che la proteinuria persistente, oltre ad essere espressione di danno renale conseguente a svariate cause, rappresenta essa stessa un fattore di progressione di tale danno che può condurre all'insufficienza renale cronica attraverso, prevalentemente, un danno tubulare. La Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) è una proteina espressa dai neutrofili e da numerose cellule tra cui quelle del tubulo renale la cui escrezione urinaria è stata vista aumentare in svariate condizioni che comprendono insulti renali di natura ischemica, tossica o infettiva.

**Scopi.** Scopo del presente studio è quello di analizzare i livelli urinari di NGAL (uNGAL) in una serie di pazienti affetti da macroproteinuria persistente associata a glomerulonefrite membranosa e membranoproliferativa.

**Materiali e metodi.** Sono stati arruolati 33 pazienti con proteinuria includenti 17 affetti da glomerulonefrite membranosa e 16 da membranoproliferativa primitiva. Durante lo studio nessun paziente è stato sottoposto a trattamento con steroidi, immunosoppressori, inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACE), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB); sono stati inoltre selezionati pazienti non affetti da neoplasie, processi infettivi in atto o con alterazione della formula leucocitaria. Tutti i pazienti presentavano proteinuria > 1 g/die da almeno 6 mesi. 20 soggetti sani sono stati arruolati come controlli.

**Risultati.** Nei 20 controlli abbiamo riscontrato livelli di uNGAL di 7.38±3.26 ng/ml. Nei 33 soggetti macroproteinurici i livelli di uNGAL sono stati invece di 378.28±111 (p=0.01 vs. sani). Non sono emerse differenze statistiche tra i due sottogruppi di pazienti (glomerulonefrite membranosa e membranoproliferativa). Nei pazienti proteinurici i livelli di uNGAL sono risultati inoltre correlare con l'entità della proteinuria (r=0.294, p=0.01) e con la funzione renale residua (uNGAL/GFR: r=-0.528, p=0.04; uNGAL/Creatinemia: r=0.588, p=0.02).

**Conclusioni.** L'aumento di uNGAL nei pazienti proteinurici potrebbe essere spiegato dal fatto che una quota maggiore della frazione di NGAL prodotta a livello sistemico viene perduta attraverso il glomerulo danneggiato similmente a quanto avviene per le altre proteine plasmatiche. Tuttavia NGAL è una proteina che viene anche abbondantemente rilasciata dall'epitelio renale dopo insulti di varia natura (ischemia, infezioni, tossici) con significato difensivo: non è da escludere perciò che nei pazienti proteinurici una quota signifi-

(segue)

2

ria. È ipotizzabile che le cellule tubulari renali rilascino aumentati livelli di NGAL in conseguenza di un'aumentata apoptosi da danno cronico o, più verosimilmente, per un meccanismo compensatorio con significato protettivo come osservato in condizioni di stress acuto da ischemia, infezioni o cisplatino. I pazienti con HCG hanno presentato inoltre valori di s- ed u-NGAL superiori a quelli con LCG. Il nostro studio oltre ad estendere quindi alla CRF associata ad ADPKD il possibile ruolo fisiopatologico di NGAL, suggerisce anche che questa proteina possa essere coinvolta in qualche modo nel processo di crescita delle cisti, analogamente a quanto visto in altri studi per quanto riguarda lo sviluppo epiteliale e tumorale.

**SINDROME PRIMITIVA DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: UN ESORDIO INUSUALE**Martone M, Beltram E, Boer E, Bosco M, Mattei PL, Milutinovic N, Boscutti G  
SOC Nefrologia e Dialisi, ASS 2 "Isontina", Gorizia

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una patologia autoimmune tromboembolica più frequente nel sesso femminile. Si descrive il caso clinico di un maschio di 31 aa giunto alla nostra osservazione per dolore al rachide lombo-sacrale irradiato al settore destro dell'addome, interpretato inizialmente come colica renale e trattato con terapia medica. Il paziente era normoteso, con esame obiettivo negativo tranne la positività di un "Giordano" a destra. La persistenza della sintomatologia algica e l'assenza all'esame ecografico di segni di litiasi renale spingeva all'esecuzione di TC addome che dimostrava estesa alterazione densitometrica a carico del III medio-inferiore renale destro ad aspetto ipodenso e limiti netti, riferibile ad estesa lesione infartuale che non permetteva alcuna manovra interventistica considerati l'ostruzione di tipo periferico e l'insorgenza non recente. Gli esami biomorali confermano la lesione infartuale con elevati valori di LDH, movimento delle transaminasi e degli indici di flogosi, mentre la funzionalità renale era normale. All'esame urine era presente microematuria. Nel range di normalità risultavano le immunoglobuline, il complemento; PT, INR e PTT. Negativi i test immunologici (ANA, ANCA, anti-DNA nativo) e i Markers epatitici (B e C) ed HIV 1-2. L'Angio-TC addome evidenziava una occlusione inveterata del tripode celiaco all'origine e riabilitazione attraverso un importante circolo collaterale, mentre erano regolari le arterie renali sino alle biforcazioni. Anche la successiva PET-TAC Total-body nella ricerca di eventuali foci emboligeni dava esito negativo. Per uno studio della coagulazione venivano dosate le proteine C ed S, l'omocisteina e la ricerca della mutazione del Fattore II che risultavano negativi, mentre la ricerca degli anticorpi anticardiolipina dava esito positivo, la cui presenza in accordo con la storia clinica del paziente (infarto renale recente, pregressa occlusione del tripode celiaco) ci permetteva di formulare la diagnosi di Sindrome Primitiva da anticorpi antifosfolipidi. La particolarità di questo caso clinico, dato dal sesso maschile del paziente, dall'infarto renale come segno clinico di esordio ma in presenza di pregressi tromboembolismi arteriosi (occlusione del tripode celiaco) non riconosciuti, suggerisce alcune riflessioni:

- 1) La sindrome da anticorpi antifosfolipidi va sempre ricercata, anche nel sesso maschile, in presenza di un evento tromboembolico ed in assenza di una malattia sistemica autoimmune.
- 2) Della sindrome da anticorpi antifosfolipidi è ben conosciuta la fisiopatologia ma non la patogenesi.
- 3) Al momento attuale, per il trattamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi non esiste alcuna terapia specifica ma solo di profilassi di eventi tromboembolici mediante l'assunzione di anticoagulanti orali per un periodo di tempo non ancora definito.

3

**MANIFESTAZIONI RENALI NELLA MALATTIA DI FABRY: UNA VALUTAZIONE DEMOGRAFICA INTERNAZIONALE**Feriozzi S<sup>1</sup>, Sunder-Plassmann G<sup>2</sup>, Beck M<sup>3</sup>, Clarke J<sup>4</sup>, Linhart A<sup>5</sup>, Mehta A<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia e Dialisi, ASL Viterbo; <sup>2</sup>Division of Nephrology and Dialysis, Dept. of Medicine III, Medical University Vienna, Vienna, Austria; <sup>3</sup>Dept. of Paediatrics, University of Mainz, Mainz, Germany; <sup>4</sup>Dept. of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; <sup>5</sup>Dept. of Internal Medicine II, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>6</sup>Dept. of Haematology, Royal Free Hospital, London, United Kingdom

**Introduzione.** La malattia di Fabry (MF) è una patologia da accumulo lisosomiale X-linked, dovuta ad una carenza dell'enzima  $\alpha$ -galattosidasi A. Il coinvolgimento renale (CR) è una manifestazione comune. Il database FOS (Fabry Outcome Survey) era organizzato per seguire la storia naturale e l'efficacia dell'enzimatica sostitutiva (TES) in Europa. Recentemente sono stati aggiunti dati da pazienti (pz) con MF provenienti anche da altri paesi nel mondo (APM).

**Scopi.** Nel presente studio sono stati riesaminati i dati demografici di pz con (CR) raccolti combinando le varie fonti.

**Pazienti.** Al marzo 2006 vi erano 1230 pz arruolati nel FOS (837 Europa, 393 APM). L'età alla prima visita era  $37.2 \pm 17.1$  anni (media $\pm$ DS) in Europa e  $37.7 \pm 15.2$  anni in APM. La MF era diagnosticata all'età di  $28.7 \pm 17.0$  anni in Europa e  $23.5 \pm 15.8$  anni negli APM con un ritardo diagnostico, rispetto alle prime manifestazioni cliniche, di  $12.1 \pm 13.8$  anni e  $9.8 \pm 13.1$  anni, rispettivamente.

**Risultati.** I valori della creatinemia erano disponibili per 1007 pz. Tra gli 872 pz adulti, il CR era stratificato utilizzando la formula per il filtrato glomerulare della MDRD come segue: stadio 1: 31%; stadio 2: 45%; stadio 3: 14%; stadio 4: 3%; stadio 5: 7%. La proteinuria 24/h (P) era riportata in 809 pz. La P ( $>300$ mg/24h) era presente nel 35% di cui 64% maschi e 36% femmine. L'insufficienza renale terminale (IRT) richiedente dialisi o trapianto era diagnosticata in 86 maschi (54 Europa, 32 APM) ed in 5 femmine (3 Europa, 2 APM). L'età media alla diagnosi di IRT era 42.3 anni (range: 11.9-69.4 anni) nei maschi e 39.2 anni (range: 37.1-40 anni) nelle femmine.

**Conclusioni.** Questo studio è il primo report di una raccolta dei dati combinati dal FOS in Europa e negli APM. È stata ottenuta un'ampia casistica e questi dati rappresentano una grande risorsa per la valutazione futura dei risultati della TES nei pz con MF.

5

**UN INGANNEVOLE TRAGICO CASO DI NEFROLITIASI**Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, Tommasi A  
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Vimercate, Vimercate

**Introduzione.** La colica renale è frequentemente diagnosticata dalla sintomatologia clinica e dalla anamnesi patologica remota positiva per nefrolitiasi. Questo singolare caso clinico suggerisce che l'esecuzione dell'esame ultrasonografico o di equivalente indagine strumentale è essenziale per escludere malattie rare simulanti una colica renale, potenzialmente fatali per la vita del paziente.

**Caso clinico.** Un uomo normoconformato, caucasico, di 42 anni, con anamnesi patologica remota positiva per nefrolitiasi, si presentò al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per algia al fianco destro ed episodi di cervicalgia. Venne sottoposto a radiografia addominale che risultò nei limiti di norma, radiografia del rachide cervicale che evidenziò calcificazioni dell'arteria vertebrale ed esami ematochimici che risultarono nella norma tranne un lieve rialzo del valore di creatinemia indicativo per una insufficienza renale di 2° grado. Dopo terapia con FANS la sintomatologia dolorosa regredì e, pertanto, il paziente venne dimesso dal Pronto Soccorso con il consiglio di presentarsi il mattino seguente al controllo ambulatoriale nefrologico. Il paziente, pur asintomatico, venne ricoverato presso la nostra Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi. Dopo alcune ore dall'ingresso in reparto manifestò intensa addominalgia non responsiva ai farmaci anti-infiammatori, ipotensione e successivo arresto cardiorespiratorio. L'immediata rianimazione cardiopolmonare ristabilì le funzioni vitali; l'esame ecografico e la TAC addominale evidenziarono un sanguinamento intra-addominale per la rottura di un aneurisma dell'arteria epatica. Il paziente, salvato dal tempestivo intervento chirurgico, sviluppò nel periodo post-operatorio sia insufficienza renale acuta da ipoperfusione renale, regredita con opportuna idratazione, sia grave insufficienza epatica migliorata con la plasmaferesi. L'angiografia convenzionale e l'angio-TAC evidenziarono: aorta addominale di diametro ridotto, stenosi del tripode celiaco come nella sindrome di Dunbar, ostruzione dell'arteria splenica, stenosi della arteria renale destra, occlusione della arteria vertebrale sinistra ed ectasie bilaterali delle arterie cerebrali anteriori e medie. Gli esami ematochimici ed urinari evidenziarono un quadro di acidiosi tubulare renale distale, che venne corretta con un'adeguata dose di citrato di potassio. La rottura di un vaso arterioso, l'anamnesi patologica remota positiva per nefrolitiasi, verosimilmente attribuibile all'acidiosi tubulare renale distale, e peculiari caratteristiche somatiche portarono alla diagnosi presuntiva di sindrome di Ehlers-Danlos che in seguito venne confermata dall'analisi molecolare.

**Conclusioni.** Considerati i dati della letteratura, questo è il primo caso clinico in cui la nefrolitiasi è la prima manifestazione clinica di sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV. Pur considerando la rarità della malattia, è necessario escludere questa sindrome nella valutazione dei pazienti affetti da calcolosi renale.

4

**LA PROTEINURIA NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI FABRY**Feriozzi S<sup>1</sup>, Cybulla M<sup>2</sup>, Schwarting A<sup>3</sup>, Barbey F<sup>4</sup>, Sunder-Plassmann G<sup>5</sup>, West M<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia e Dialisi, ASL Viterbo, Viterbo; <sup>2</sup>Department of Nephrology, University Hospital of Freiburg, Freiburg, Germany; <sup>3</sup>Department of Medicine, University Hospital of Mainz, Mainz, Germany; <sup>4</sup>Department of Medicine, University Hospital of Lausanne, Lausanne, Switzerland; <sup>5</sup>Department of Medicine III, Division of Nephrology and Dialysis, Medical University Vienna, Vienna, Austria; <sup>6</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, Dalhousie University Halifax, Halifax, Canada

**Introduzione.** La malattia di Fabry (MF) è una patologia da accumulo lisosomiale, associata al cromosoma X, dovuta ad una ridotta attività dell'enzima alfa-galattosidasi A. La nefropatia, caratterizzata da proteinuria (P) e progressione verso l'insufficienza renale terminale (IRT), è molto comune nei maschi.

**Scopi.** Abbiamo esaminato i valori della P dal registro Fabry Outcome Survey (FOS): un database prospettico di 1230 FD da 107 centri in 18 paesi, attivo sin dal 2001.

**Pazienti e metodi.** La P era riportata per 809 pazienti (pz) ed aumentava con l'età in accordo con la natura progressiva della MF in ambedue i sessi. I risultati della P annuale, per almeno 2 anni, era riportata per 31 adulti: 10 maschi (M), 21 femmine (F) età media 36.5 (range 18.2-63.4) anni senza terapia enzimatica sostitutiva (TES) e per 124 adulti 48 M, 76 F, età media 39.3 (range 18.2-70.8) anni in TES con agalsidase-alfa (Replagal; Shire Human Genetic Therapies, UK): 0.2 mg/kg e.v. ogni 15 giorni. I valori della pressione arteriosa e l'utilizzo di ACE-inibitori /AT1-receptor blocker non era diversa nei 2 gruppi con o senza TES.

**Risultati.** Il filtrato glomerulare (FG) stimato con MDRD (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) al baseline era 106 e 79 nei pz in TES M e F rispettivamente, e 94 e 69 nei M e F non in TES. La P basale era 270 mg/day (M 415 mg/die, F 170 mg/die) senza TES e 239 mg/die (M 280 mg/die F 195 mg/die) con TES. La P media, nei pazienti con valori basali di P  $>0.5$  g/die, si riduceva dopo 2 anni di TES da 0.92 a 0.75 g/die (M) e da 1.0 a 0.56 g/die (F) (p<0.05, n=41). Il risultato si manteneva anche dopo 3 anni di TES (n=27). La P non si modificava nei soggetti non in TES. La stratificazione in gruppi con elevata o scarsa P non modificava i risultati.

**Conclusioni.** I nostri dati indicano che alcuni pz con MF possono avere una riduzione significativa della proteinuria durante la TES e questo indipendentemente dall'inibizione del sistema renina angiotensina.

6

**MODIFICAZIONI REOLOGICHE NELLA PLASMAFERESI TERAPEUTICA: STUDIO DI LINEE GUIDA**Ballestri M<sup>1</sup>, Ferrari F<sup>1</sup>, Magistrini R<sup>1</sup>, Mariano M<sup>2</sup>, Ceccherelli GB<sup>2</sup>, Milanti G<sup>2</sup>, De Palma M<sup>2</sup>, Albertazzi A<sup>1</sup><sup>1</sup>Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Dipartimento Integrato di Medicina e Specialità Mediche, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena; <sup>2</sup>Medicina Trasfusionale, Dipartimento di Oncematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena

La plasmateresi terapeutica (PT) è una tecnica extracorporea deputata a rimuovere dal plasma sostanze circolanti con peso molecolare > 15000 D (quindi non depurabili con membrane dialitiche) e/o a sostituire o integrare fattori plasmatici carenti. Una delle classiche indicazioni all'impiego terapeutico della plasmateresi è il trattamento delle sindromi da iperviscosità plasmatica (HP), conseguenti alla presenza nel plasma di sostanze quantitativamente o qualitativamente anomale come ad esempio anticorpi, immunocomplessi circolanti, crioglobuline. Benché vi sia in genere accordo sul ricorso alla plasmateresi per il trattamento dell'HP, soprattutto nel morbo di Waldenström, nel plasmocitoma e nelle crioglobulinemie, i dati inerenti gli effetti reologici delle sedute di aferesi sono scarsi. Al fine di raccogliere elementi utili alla eventuale stesura di linee guida per l'inizio e la conduzione della PT abbiamo studiato 20 pazienti sottoposti a PT per HP. In particolare abbiamo cercato di quantificare, da un punto di vista reologico, l'efficacia delle singole sedute ed elaborare un modello predittivo del numero di sedute necessarie alla normalizzazione della viscosità plasmatica (P); abbiamo inoltre verificato l'applicabilità della formula di Kawai per il calcolo teorico della P. Ogni seduta di PT riduce la P del 20-30%. Una sola seduta è richiesta per normalizzare la P quando questo è < 2.2 mPas, mentre sono necessarie fino a 3 sedute quando è > 2.2 mPas, fino a 6. Una quarta seduta non è utile, soprattutto se effettuata ad un intervallo < 15 giorni. Utilizzando un'equazione polinomiale è possibile, conoscendo la P iniziale e la patologia del paziente, calcolare l'efficacia reologica di ogni seduta di PT ed il numero di trattamenti necessari a normalizzare la P. La formula di Kawai, proposta per il calcolo teorico della P, non è in grado di fornire risultati attendibili nei pazienti con paraproteinemia.

7

**UTILITÀ DELLA 18F-FLUORODESSOSIGLUCOSIO (FDG)-POSITRON ELETTRON TOMOGRAPHY (PET) NEL FOLLOW-UP DELLA FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICA (FR)**Fofi C<sup>1</sup>, Festuccia F<sup>1</sup>, Prosperi D<sup>2</sup>, Di Santo G<sup>2</sup>, Punzo G<sup>1</sup>, Menè P<sup>1</sup><sup>1</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma; <sup>2</sup>U.O. Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

**Introduzione.** La FR è una patologia del connettivo che determina una reazione fibroinfiammatoria retroperitoneale dislocante e compressiva su ureteri e altri organi interni. Fasi ricorrenti e imprevedibili di attività sono segnalate da indicatori di flogosi (PCR, fibrinogenemia,  $\alpha_2$ -globuline). La PET è una modalità di imaging che rivela la biodistribuzione di radiofarmaci emittenti positroni, permettendo di differenziare un tessuto sede di patologia metabolicamente attiva da tessuto fibrotico inattivo. Poiché non solo le cellule neoplastiche, ma anche le cellule infiammatorie concentrano 18F-FDG, la PET può essere utilizzata nello studio di patologie infiammatorie sistemiche, inclusa la FR.

**Casi clinici.** Abbiamo studiato 2 casi di FR con coinvolgimento renale. In un paziente di 53 anni con IRA da ostruzione bilaterale che ha richiesto emodialisi è stata diagnosticata FR nel contesto di periartrite autoimmune. Dopo terapia con prednisone 1 mg/Kg/die ed azatioprina 2 mg/Kg/die è stato osservato recupero della funzione renale, riduzione degli indicatori di flogosi e parziale riduzione della massa periaortica mediante angio-TC. L'esame PET-TC, ripetuto a distanza di 3 mesi, ha evidenziato accumulo del radiofarmaco in sede interaortocavale sottorenale fino al terzo medio dell'uretere destro, compatibile con FR in fase di attività, mentre gli esami ematochimici e gli indicatori di flogosi erano stabili dopo 24 mesi di remissione clinica. Una paziente di 49 anni era stata sottoposta a nefrectomia destra per riscontro di idronefrosi e una massa peri-renale comprimente la vena cava inferiore. L'esame istologico evidenziava infiltrazione fibrosa peri- ed intra-renale. Per la persistenza di sintomatologia dolorosa e recidiva di espansione retroperitoneale invadente la loggia perirenale destra con elevati indicatori di flogosi, è stato iniziato trattamento con il medesimo schema farmacologico. Si è osservata una rapida remissione dei sintomi e riduzione degli indicatori di infiammazione. La PET-TC non ha mostrato aree di accumulo del tracciante di significato patologico dopo 3 mesi di terapia.

**Conclusioni.** Questo nuovo esame strumentale può essere considerato un utile supporto alle tecniche convenzionali di imaging nella diagnosi e nel follow-up della FR, consentendo la rilevazione di attività tissutale di malattia non evidenziabile con altri esami strumentali ed ematochimici, con implicazioni per la terapia immunosoppressiva.

Poiché la PET consente di ottenere immagini che rappresentano processi biochimici e funzioni biologiche che nel corso di malattia si manifestano molto più precocemente rispetto alle modificazioni anatomiche, sarà interessante valutare l'impiego di tale metodica anche in altre patologie infiammatorie con coinvolgimento renale.

9

**TIPIZZAZIONE DELLA PROTEINURIA E CORRELAZIONI CON LE LESIONI ISTOPATOLOGICHE NELLE NEFROPATIE**Bainotti S<sup>1</sup>, Marazzi F<sup>1</sup>, Guarnieri A<sup>1</sup>, Fortunato M<sup>2</sup>, Giorgi di Vistarino MP<sup>1</sup>, Inguaggiato P<sup>1</sup>, Moggia E<sup>1</sup>, Pino C<sup>1</sup>, Visconti G<sup>3</sup>, Formica M<sup>1</sup><sup>1</sup>SSCC Nefrologia e Dialisi, ASO S.Croce e Carle, Cuneo; <sup>2</sup>Anatomia Patologica, ASO S.Croce e Carle, Cuneo; <sup>3</sup>Laboratorio Analisi, ASO S.Croce e Carle, Cuneo

**Introduzione.** L'analisi dell'escrezione urinaria di proteine a diverso peso molecolare (PM) come indicatore di gravità della patologia renale può offrire un contributo alla gestione del paziente nefropatico, fornendo importanti indicazioni prognostiche e terapeutiche.

**Metodi.** Sono state esaminate 105 biopsie renali con 17 differenti diagnosi istologiche effettuate nel nostro Centro dall'aprile 2003 al dicembre 2005. Stadi K-DOQI 2002: I 27/105 (26%), II 22/105 (21%), III 26/105 (25%), IV 17/105 (16%), V 13/105 (12%). In 64/105 (61%) era presente proteinuria nefrosica. Ad ogni paziente, all'atto della biopsia renale, è stato prelevato un campione di urine per la determinazione della proteinuria 24 ore (metodo del benzetonio cloruro) e delle seguenti proteine (dosaggio immunonefelometrico) espresse come mg/g creatinina urinaria:  $\alpha_1$ -microglobulina (30 kD), albumina (60 kD), IgG(150 kD),  $\alpha_2$ -macroglobulina (> 400 kD).

Con la supervisione di un anatomo patologo renale esperto le singole lesioni istologiche sono state valutate in maniera semiquantitativa con l'attribuzione di un "grading". Per tutti i pazienti il GFR è stato valutato come clearance della creatinina.

Le variabili derivate dall'analisi morfologica, gli indici derivati dalla caratterizzazione e quantificazione delle specie proteiche urinarie ed i parametri clinici sono stati sottoposti ad elaborazione statistica utilizzando la regressione lineare standard, l'analisi della correlazione (r) e l'analisi della varianza ("one way breakdown ANOVA").

**Risultati.** È stata identificata una correlazione inversa tra entità della proteinuria a basso PM e funzione renale  $\alpha_1$ -microglobulina vs. GFR: R=0.5; p=0) e una correlazione diretta tra proteinuria a basso PM ed entità del danno tubulointerstiziale  $\alpha_1$ -microglobulina vs. grado di fibrosi interstiziale: R=0.2; p=0.037;  $\alpha_1$ -microglobulina vs. grado di infiltrazione interstiziale R=0.26; p=0.006).

Inoltre la presenza di proliferazione extracapillare e glomerulite necrotizzante è risultata associata all'escrezione urinaria di proteine a PM molto alto  $\alpha_2$ -macroglobulina vs. grading di proliferazione extracapillare R=0.5; p=0;  $\alpha_2$ -macroglobulina vs grado di glomerulite necrotizzante R = 0.064; p=0).

**Conclusioni.** L'analisi qualitativa della proteinuria è stata utilizzata per individuare malattie glomerulari con diverse prospettive terapeutiche e prognostiche. La tipizzazione delle proteine urinarie da noi proposta, che utilizza un metodo semplice e facilmente ripetibile come il dosaggio nefelometrico, può fornire importanti indicazioni sul probabile danno renale (proteinuria a peso molecolare molto alto e lesioni glomerulari necrotizzanti) e sull'entità della compromissione tubulo interstiziale, fondamentale fattore di progressione della nefropatia. L'integrazione della valutazione periodica della proteinuria con il profilo proteico urinario potrebbe inoltre ridurre, seppur in casi selezionati, la necessità di ricorrere a biopsie seriate.

8

**ANALISI CLINICA DI 191 CASI DI PIELONEFRITE ACUTA (PNA)**Rollino C<sup>1</sup>, Beltrame G<sup>1</sup>, Ferro M<sup>1</sup>, Quattrocchio G<sup>1</sup>, Sandrone M<sup>2</sup>, Vaudano GP<sup>2</sup>, Cametti A<sup>2</sup>, Quarello F<sup>1</sup><sup>1</sup>Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.G. Bosco, Torino; <sup>2</sup>Radiologia, Ospedale S.G. Bosco, Torino

La PNA è una patologia frequente sebbene tuttora poco studiata: sia nell'anno 2005 sia nel 2006 abbiamo osservato 42 casi di PNA (8.6% e 7.2% dei ricoveri dell'anno rispettivamente). La nostra casistica comprende 191 pazienti (pt) ricoverati dal gennaio 1999 all'ottobre 2005 (172 donne e 19 uomini, età media 38.1±18.5 anni) (16-82 anni).

Le caratteristiche cliniche sono: rapporto rene dx/sin 1.4; forme bilaterali 24 (12.5%); trapianto renale 7pt; leucociti 15353±6626/mm3; durata della leucocitosi 7.9±20.2 giorni; leucocituria (definita come GB>10/hmf al sedimento urinario) 107/185 (57.8%); PCR 12.5±5.9 mg/dl, temperatura 39±0.68 °C.

Fattori predisponenti e/o anomalie urinarie sono stati rilevati in 58 pt (30.3%): diabete 13, calcoli 12, nefropatia policistica 2, nefrostomia 1, ureterostigmoidostomia 1, immunodepressione 10, duplicità ureterale 3, ectopia pelvica 1, reflusso vesico-ureterale 7, idropionefrosi 1, diverticoli vescicali 1, gravidanza 2, malrotazione 1, giunto pielo-ureterale 1, vescica neurologica 2.

L'urocoltura è risultata positiva in 41/175 casi (23.4%) [E. coli 37 pt, Klebsiella pneumoniae 2, S. aureus 1, Enterococchi 1]; le emocolture in 28/137 pt (20.4%) [E. coli 24, Acinetobacter 1, Proteus 1, S. saprophyticus 1, S. hominis 1]. La concordanza tra emocolture ed urocoltura è stata del 76%.

L'ETG è stata effettuata in 181/191 pt (94.7%), risultando normale in 113 pt (62.4%), suggestiva di PNA in 68 pt (37.5%). La TC è stata eseguita in 152/191 pt (79.5%), risultando normale in 25 pt (16.4%) e suggestiva di PNA in 127 (83.5%). La concordanza tra TC ed ETG è stata del 46%. In 38 casi è stata effettuata una RMN, risultata normale in 12 pt (31.5%) e suggestiva di PNA in 26 (68.4%). Tra i pt con TC diagnostica per PNA, l'urocoltura era positiva in 26 (20.4%). La durata della terapia antibiotica è stata di 21.1±10 giorni, la durata del ricovero di 10.6±11.2 giorni.

Sono stati evidenziati accessi in 34/152 pt (22.3%) sottoposti a TC. Solo il 6% di questi accessi era stato sospettato all'ETG. 1 pt con e senza accessi non differivano per entità (39.1 vs 39.1 °C) e durata della febbre (6.7 vs 6.8 giorni), entità (17.2 vs 14.9x10<sup>3</sup>/µl) e durata della leucocitosi (4.9 vs 4.9 gg), leucocituria (57.5 vs 55.3 %), PCR (10.9 vs 13.1 mg/dl), numero di fattori predisponenti.

In conclusione, la PNA è una patologia molto frequente. La TC ha una bassa concordanza con l'ETG. L'ETG è poco sensibile nell'individuare accessi. L'evoluzione ascessuale è frequente e insospettabile clinicamente. L'esecuzione di TC o RMN è necessaria per una definizione diagnostica precisa. L'urocoltura è positiva nel 23% dei pt con TC indicativa di PNA (precedente terapia antibiotica, germi difficilmente rilevabili -Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma-); le emocolture sono negative nella maggior parte dei casi.

10

**LA FISTOLA ARTERO-VENOSA (FAV) PROSSIMALE: DA SECONDA A PRIMA SCELTA**Baldrali L, Giudicissi A, Docci D, Neri L, Orlandi V, Feletti C  
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bufalini, Cesena

**Introduzione.** La FAV con vasi nativi rappresenta l'accesso vascolare (AV) di scelta per l'emodialisi. La sede distale è la prima da considerare; la FAV prossimale (FAVp) va scelta qualora i vasi in sede distale non risultino idonei, in pazienti anziani e/o diabetici, oppure dopo trombosi di FAV distali (FAVd).

**Scopi.** Scopo dello studio è stato valutare la nostra esperienza sulla FAVp, evidenziandone i risultati ed il ruolo tra i vari tipi di AV.

**Materiale e metodi.** La casistica comprende 159 FAVp con follow-up di almeno 6 mesi, confezionate dal settembre 1984 al dicembre 2006; in 61 casi si trattava del 1° AV; 119 FAV erano confezionate sull'arteria omerale, 38 sull'origine dell'a. radiale e 2 dell'a. ulnare. Sono state calcolate la richiesta di FAVp, la pervietà primaria e secondaria, l'incidenza di complicanze.

**Risultati.** A fronte di una richiesta complessiva di 45-50 interventi per AV/100 pz/anno, la richiesta di FAVp risulta in media di 15-20/100 pz/anno. Gli interventi per FAVd sono passati dal 74.4% (1986-1990) al 65% (1991-95) al 59.45% (1996-2000) al 38.9% (2001-2005), per FAVp rispettivamente dal 19.8%, al 32.2%, al 30% e al 44.1%. Al 31/12/1984 le FAVd erano 82%, FAVp 10%, protesi 8%, al 31/12/94 FAVd 62%, FAVp 31%, protesi 3.5%, CVC 3.5%, al 31/12/2006 rispettivamente 42.1%, 49.5%, 3.1% e 5.3%. La pervietà precoce delle FAVp risulta 95%, a 6 mesi 91.2% (primaria) e 91.8% (secondaria), a 1 anno 84.9 e 86.7%, a 2 anni 76.2 e 78.8%, a 3 anni 75.2 e 78.8%. In 22 casi si diagnosticava s. da furto, con chiusura chirurgica di 5 FAV, in 5 casi infezione con 1 trombosi secondaria.

**Conclusioni.** Negli anni le caratteristiche dei pz sono variate, ed in particolare è peggiorato il patrimonio vascolare; di conseguenza è in aumento la costruzione di FAVp, tanto da divenire prevalenti nella popolazione attuale. La FAVp ha lunga durata e scarse complicanze; può essere usata spesso e con successo come 1° AV. Nei p. anziani e/o diabetici e/o vasculopatici, oggi in prevalenza, la FAVp è per noi divenuta 1° scelta, anche nei confronti di FAVd tecnicamente realizzabili, ma dai risultati spesso incerti. La FAVp va di regola preferita a protesi e CVC; allo scopo di ridurre tali AV, l'impiego della FAVp, esteso il più possibile, deve considerarsi un'arma decisiva.

11

**I POLIMORFISMI DEI GENI HLA INFLUENZANO LA SUSCETTIBILITÀ ALLA SINDROME DI CHURG-STRAUSS E LO SPETTRO CLINICO DELLA MALATTIA?**Vaglio A<sup>1</sup>, Martorana D<sup>1</sup>, Maggiore U<sup>1</sup>, Grasselli C<sup>1</sup>, Casazza I<sup>1</sup>, Zanetti A<sup>1</sup>, Garini G<sup>1</sup>, Bottero P<sup>2</sup>, Sinico RA<sup>3</sup>, Savi M<sup>1</sup>, Neri TM<sup>1</sup>, Buzio C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Clinica Medica e Nefrologia, Università di Parma, Parma; <sup>2</sup>Ospedale Fornaroli, Magenta, Milano; <sup>3</sup>Unità di Immunologia Clinica e Nefrologia, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

**Introduzione.** La sindrome di Churg-Strauss (SCS) è caratterizzata da un'inflammazione granulomatosa eosinofila e da vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo e medio calibro; essa si associa in genere ad asma ed eosinofilia periferica, e può inoltre colpire il parenchima polmonare, il sistema nervoso periferico, la cute ed il rene.

I polimorfismi dei geni HLA condizionano la suscettibilità allo sviluppo di numerose malattie autoimmuni e/o infiammatorie e possono influenzarne il fenotipo clinico. Il ruolo dell'HLA nella SCS è sconosciuto.

**Scopi.** Scopo del presente studio è la ricerca di un'associazione tra polimorfismi HLA e SCS, e la valutazione della loro possibile influenza sulle manifestazioni cliniche della malattia.

**Pazienti e metodi.** Una genotipizzazione a bassa risoluzione dei loci HLA-A, -B e -DR e dei polimorfismi singolo nucleotide TNFA (-238)A/G e TNFA (-308)A/G veniva eseguita in 48 pazienti consecutivi con SCS e 350 controlli sani. Si esaminavano anche i principali dati clinico-laboratoristici dei pazienti.

Le differenze nelle frequenze alleliche o geniche tra pazienti e controlli venivano valutate usando il test chi-quadro di Pearson; quando statisticamente significativa (<0.05), la p veniva corretta utilizzando il test di Sidak per confronti multipli. Il test per il trend veniva utilizzato per valutare la frequenza del gene HLA-DRB4 nei gruppi di pazienti con differenti livelli di manifestazioni vasculitiche.

**Risultati.** La frequenza dell'allele HLA-DRB1\*07 era più elevata nei pazienti che nei controlli (27.1% versus 13.3%,  $\chi^2=12.64$ ,  $p=0.003$ ,  $p$  corretta [p]=0.039, odds-ratio [OR]= 2.42, intervallo di confidenza al 95% [95% CI] 1.47-3.99). Il gene HLA-DRB4, presente nei portatori degli alleli HLA-DRB1\*04, \*07 o \*09, era anch'esso più frequente nei pazienti: la sua frequenza allelica era 38.5% nei pazienti e 20.1% nei controlli ( $\chi^2=16.46$ ,  $p=0.000058$ ,  $p=0.000232$ , OR=2.49, 95% CI 1.58-3.90). Al contrario, la frequenza del gene HLA-DRB3 era più bassa nel gruppo dei pazienti (frequenza allelica 35.4% versus 50.4%,  $p=0.0057$ ,  $p=0.0226$ , OR=0.54, 95% CI 0.35-0.84). Non si osservavano differenze significative relative alle frequenze degli alleli TNFA(-238)A e TNFA(-308)A ( $p=0.48$  e  $p=0.13$ ).

La SCS presenta due principali subsets, quello ANCA-positivo, che ha le caratteristiche di una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi, e quello ANCA-negativo, in cui il danno d'organo è prevalentemente mediato da infiltrazione tissutale eosinofila. L'analisi della frequenza del gene HLA-DRB4 in categorie di pazienti con diverso numero di manifestazioni vasculitiche (porpora, mononeurite multipla, alveolite emorragica, glomerulonefrite e sintomi costituzionali) mostrava una significativa correlazione tra la frequenza dell'HLA-DRB4 ed il numero di manifestazioni vasculitiche (trend  $p=0.001$ ).

**Conclusioni.** Il gene HLA-DRB4 può essere considerato un fattore di rischio genetico per la SCS, ed inoltre predispone allo sviluppo delle manifestazioni vasculitiche della malattia.

13

**INDICAZIONI E NOTE DI TECNICA CHIRURGICA DELLA NEFRECTOMIA DEL RENE POLICISTICO**Lasaponara F<sup>1</sup>, Liberale F<sup>1</sup>, Paradiso M<sup>1</sup>, Morabito F<sup>1</sup>, Varvello F<sup>1</sup>, Vigotti FN<sup>2</sup>, Ferrando U<sup>1</sup>, Segoloni GP<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. Urologia 3, Ospedale Molinette, Torino; <sup>2</sup>S.C.U. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Molinette, Torino

**Introduzione.** La policistosi renale (APKD) è una malattia genetica che necessita dell'intervento dell'urologo, o in caso di infezioni recidivanti o ascessuallizzazione delle cisti o di gravi ematurie intermittenti, ovvero per la presenza di neoplasia, litiasi renale, quando è presente un'ostruzione della via escretrice da compressione o nel programma di trapianto renale.

**Materiale e metodi.** La bonifica precede il trapianto renale per non gravare con possibili complicanze della nefrectomia sul complesso momento del trapianto, caratterizzato, oltre che dall'atto chirurgico stesso, anche e soprattutto dall'avvio della terapia immunosoppressiva. Dopo trapianto può rendersi necessaria per complicanze settiche, emorragiche o sospetta degenerazione. La via transperitoneale è indicata quando si debba attuare un intervento allargato per neoplasia o per la binefrectomia in assenza di processi settici. Nell'accesso lombotomico la parte più superficiale della loggia lombare è occupata dal peritoneo, che risulta molto più posteriore del consueto. Le aderenze sono talvolta tenaci e la legatura dei vasi risulta paradossalmente più agevole a livello dell'emergenza dai grossi vasi. A destra, in particolare, durante la dissezione cavale si possono creare soluzioni di continuo che non interessano la parete vasale a tutto spessore, ma che si rendono evidenti una volta che, asportato il rene, la portata ematica intravasale aumenta repentinamente; il rene può contrarre aderenze con il duodeno e il colon ascendente, il fegato e la colecisti; a sinistra con la coda del pancreas, la milza ed il colon sinistro.

**Conclusioni.** Nell'APKD l'economia del parenchima è una regola assoluta in considerazione della bilateralità della lesione ed è importante, per i pazienti in dialisi, mantenere presente una diuresi che preservi la funzionalità vescicale in vista del trapianto renale. Le scelte della nefrectomia o della binefrectomia devono essere dettate dalle specifiche necessità, così come la via di accesso deve essere modulata a seconda delle circostanze. Le attenzioni chirurgiche durante la dissezione sono imperative specie nelle aree contigue ad organi che possono essere coinvolti da aderenze.

12

**DIVERSE FORME DI ARTRITE IMMUNO-MEDIATA IN PAZIENTI CON FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICA**Vaglio A, Palmisano A, Grasselli C, Alberici F, Buzio C  
Clinica Medica e Nefrologia, Università di Parma, Parma

**Introduzione.** La fibrosi retroperitoneale idiopatica (FRI) è una rara entità clinica caratterizzata dalla presenza di tessuto fibroinfiammatorio periaorto-iliaco che spesso avvolge gli ureteri. La patogenesi della FRI non è chiara, ma si ipotizza che essa abbia un'origine autoimmune. Tra le malattie autoimmuni con le quali la FRI si associa, si segnalano le spondilartropatie, in particolare la spondilite anchilosante, ma mancano significative segnalazioni riguardanti artriti immuno-mediate.

**Scopi.** Il presente studio mira a valutare la prevalenza e le caratteristiche cliniche di forme artritiche immuno-mediate in una casistica prospettica di pazienti con FRI.

**Pazienti e metodi.** Tra il 2000 ed il 2006, 48 pazienti consecutivi con FRI venivano riferiti al nostro centro. Tutti venivano sottoposti ad esame obiettivo, test di laboratorio (inclusi gli indici specifici di flogosi e di un ampio panel di autoanticorpi), ed indagini strumentali (TC/RMN). L'ostruzione ureterale veniva trattata con stent ureterali o tubi nefrostomici oppure con ureterolitomi chirurgici. Tutti i pazienti venivano poi trattati con prednisone, associato o meno a methotrexate, o tamoxifen, secondo i protocolli di trattamento in corso. Il follow-up mediano era 36 mesi (range 12-72); si eseguivano regolari esami clinico-laboratoristici e periodici controlli TC/RMN. In questa casistica, durante l'intero follow-up, sono stati identificati 5 pazienti (10.4%) con forme di artrite immuno-mediate.

**Risultati.** Di questi 5 pazienti, 2 erano uomini e 3 donne, con un'età mediana di 53 anni (range 51-73). Quattro pazienti (80%) mostravano all'esordio insufficienza renale acuta da ostruzione ureterale bilaterale. Alla diagnosi, tutti i pazienti erano positivi per gli anticorpi anti-nucleo, mentre gli altri autoanticorpi erano negativi, incluso il fattore reumatoide (RA test) e la Waaler Rose. Tre pazienti presentavano un quadro di artrite reumatoide, una artrite reattiva ed una paziente reumatismo palindromico. Solo un paziente presentava artrite al tempo della diagnosi di FRI, mentre i restanti quattro sviluppavano la patologia articolare durante il follow-up: l'intervallo mediano tra la diagnosi di FRI e quella di artrite era 36 mesi (range 12-72). Nessun paziente presentava spondilite anchilosante. Alla diagnosi di artrite, tre pazienti avevano RA test positivo, 4 Waaler Rose positiva, e uno anticorpi anti-citrullina.

L'artrite reattiva veniva trattata con FANS ed antibiotici, con rapido miglioramento. Anche la paziente con reumatismo palindromico rispondeva ai soli FANS; nei pazienti con artrite reumatoide si utilizzava idrossiclorochina e prednisone in un caso, methotrexate e prednisone in un altro, nessun trattamento nell'ultimo. Tutti i pazienti avevano un outcome soddisfacente.

**Conclusioni.** Forme di artrite autoimmuni o immuno-mediate possono manifestarsi in pazienti con FRI; quest'osservazione supporta ulteriormente l'ipotesi di una genesi autoimmune della malattia.

14

### SPETTROMETRIA DI MASSA SELDI-TOF PER LA IDENTIFICAZIONE DELLA PI3K COME POTENZIALE MARKER URINARIO DELLA GLOMERULONEFRITE A DEPOSITI MESANGIALI DI IgA

Sepe V<sup>1</sup>, Thatcher B<sup>2</sup>, Libetta C<sup>1</sup>, Giuliano MG<sup>1</sup>, Adamo G<sup>1</sup>, Soccio G<sup>1</sup>, Amore A<sup>3</sup>, Caporali R<sup>4</sup>, Epis O<sup>4</sup>, Montecucco C<sup>4</sup>, Coppo R<sup>3</sup>, Dal Canton A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Pavia; <sup>2</sup>Ciphergen Biosystems, Napoli; <sup>3</sup>Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Ospedale Regina Elena, Torino; <sup>4</sup>Rumatologia, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Pavia

**Introduzione.** Scopo dello studio è stato quello di identificare eventuali marcatori urinari specifici per la glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (IgAN).

**Pazienti e metodi.** Sono stati analizzati campioni urinari di 55 pazienti con glomerulonefriti primitive o secondarie (Tab. I) e quelli di 8 volontari sani (età 40±15 anni; 3 maschi; 5 femmine; creatinina plasmatica 0.8±0.3 mg/dl, M±DS) usando la tecnica di spettrometria di massa "enhanced based desorption ionization-time of flight" (SELDI-TOF). I campioni urinari venivano incubati con il ProteinChip array IMAC-Cu2+ per 2 ore in termostato. Gli Array venivano lavati due volte con 50 µl di loading Buffer e successivamente con 100 µl di acqua distillata per 2 minuti. 1 µl di soluzione CHCA saturata (matrice) veniva dunque aggiunto a ciascun allineamento del ProteinChip array e letto usando un ProteinChip Reader, Model PBS IIC SELDI-TOF di Ciphergen.

**Risultati.** Si identificavano tre potenziali marcatori con peso molecolare rispettivamente di 11844 Da ( $P=1.209E-7$ ), 23728 Da ( $P=9.377E-6$ ) e 133567 Da ( $P=0.00598$ ). Il primo marcatore di 11.8 kDa non era presente nei pazienti con IgAN ma era significativamente espresso nei pazienti con vasculiti, lupus eritematoso sistemico (SLE), glomerulonefriti diverse dalla IgAN (GN) e nefropatia diabetica (DN). Il secondo marcatore di 23.7 kDa appariva in ridotta concentrazione nelle urine di pazienti con IgAN quando confrontato con le urine dei pazienti con vasculite, SLE, GN e DN. Il terzo marcatore di 133.6 kDa invece appariva significativamente aumentato nei pazienti con IgAN e veniva identificato come la fosfatidilinositolo-4-5bifosfato 3-chinasi (PI3K).

**Conclusioni.** La PI3K è implicata in numerose attività sia intracellulari che citoplasmatiche. In particolare la PI3K regola la secrezione delle IgA dimeriche e polimeriche attraverso le cellule epiteliali e la sua iperespressione in una linea cellulare pre-B sembra essere necessaria e sufficiente per l'attivazione del recettore Fc- $\alpha$ . Ulteriori indagini potrebbero chiarire il ruolo della PI3K urinaria come marker predittivo per la diagnosi e la progressione della IgAN.

(segue)

### COINVOLGIMENTO CARDIACO, MA NON RENALE E NEUROVEGETATIVO, PRECOCE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIA DI FABRY

Pieruzzi F<sup>1,2</sup>, Auricchio S<sup>1,2</sup>, Torti G<sup>2</sup>, Dossi C<sup>1,2</sup>, Santus F<sup>3</sup>, Rigoldi M<sup>3</sup>, Parini R<sup>3</sup>, Stella A<sup>1,2</sup>, Genovesi S<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università Milano-Bicocca, Milano; <sup>2</sup>Clinica Nefrologica, Ospedale S. Gerardo, Monza; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica e Fondazione Mariani per le malattie metaboliche dell'Infanzia, Ospedale S. Gerardo, Monza

**Introduzione.** Il Morbo di Fabry (Mdf) è una malattia da accumulo lisosomiale x linked. I pazienti affetti possono presentare alterazioni a livello cardiovascolare, renale e del sistema nervoso centrale e periferico. La comparsa del danno renale è variabile, essendo presente nei maschi già nella seconda decade e nella terza nelle femmine. Pochi sono i dati in letteratura riguardanti il coinvolgimento cardiaco e del sistema nervoso autonomo in pazienti in età pediatrica affetti da Mdf.

**Scopi.** Scopo dello studio è stato di verificare la presenza di alterazioni precoci renali, cardiache e neurovegetative in pazienti pediatrici affetti da Mdf.

**Pazienti e metodi.** In 7 bambini (5F/2M, età 7.8±3.1) con diagnosi di Mdf è stata valutata la funzionalità renale e l'escrezione urinaria di albumina e proteine. Sono stati eseguiti uno studio ecocardiografico (M-mode secondo raccomandazioni ASE) e una valutazione neurovegetativa. Quest'ultima è stata eseguita mediante tecniche di analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca (calcolo delle componenti a bassa frequenza, LF, ed ad alta frequenza, HF in unità normalizzate, nu) e determinazione della sensibilità barocettiva spontanea a riposo (BRS, msec/mmHg). I dati ecocardiografici e neurovegetativi sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo (C), composto di bambini sovrapponibili per età, sesso, BMI e BSA.

**Risultati.** Nessuno dei soggetti studiati presentava alterazioni del filtrato glomerulare, né presenza di microalbuminuria e/o proteinuria patologiche. La frequenza cardiaca, la pressione arteriosa sistolica e la pressione arteriosa diastolica dei bambini con Mdf (82.1±11.6 b/min, 90.9±13.1 e 94.8±mmHg, rispettivamente) non erano significativamente diverse da quelle dei soggetti di controllo (87.4±16.3b/min, 94.8±8.8 e 59.9±7.7mmHg, rispettivamente). Le masse cardiache indicizzate erano significativamente maggiori nel gruppo dei bambini affetti rispetto ai controlli, sia quando calcolate con indicizzazione per la superficie corporea (76.4±11.2vs57.5±10.0,  $p=0.003$ ) che per l'altezza 2.7 (39.5±6.0 vs 30.2±3.0,  $p=0.006$ ). Le componenti spettrali della variabilità della frequenza cardiaca non differivano tra i due gruppi (LF 42.6±10.0nu, Mdf vs 41.0±15.7 C, LF/HF 0.8±0.3, Mdf vs 0.8±0.4 C). Anche la BRS spontanea dei due gruppi non mostrava diversità significative (36.6±18.6 msec/mmHg, Mdf vs 31.9±23.8 msec/mmHg, C).

**Conclusioni.** I nostri dati suggeriscono che anche in assenza di alterazioni di funzionalità renale, esiste un precoce coinvolgimento cardiaco in pazienti affetti da malattia di Fabry. Sembra invece che la componente neurovegetativa del sistema nervoso sia intatta in questa fase iniziale della malattia.

16

**Tabella 1.** Dati clinici e laboratoristici dei 55 pazienti con glomerulonefriti primitive o secondarie.

Nefropatia	N.	Sesso		Età M±DS	Creatinina M±DS	Proteinuria M±DS
		M	F			
IgAN	21	15	6	39±17	1.19±0.35	1.52±0.84
GN	10	8	2	56±13	1.34±0.74	4.78±4.2*
Vasculite	6	3	3	65±11	1.64±1.60	0.38±0.52
SLE	9	2	7	41±11	1.86±2.10	1.21±1.11
DN	9	8	1	69±11	2.14±1.3*	0.87±1.08

N., numero; Età, anni; Creatinina, creatinina plasmatica mg/dl; Proteinuria, g/die; GN, glomerulonefriti (Glomerulonefrite membranosa, N.=8; Glomerulosclerosi Focale Segmentale, N.=2; Glomerulonefrite membranoproliferativa, N.=2); Vasculite (vasculiti varie, N.=4; follow-up granulomatosi di Wegener, N.=2); SLE, Lupus Eritematoso Sistemico; \*,  $P<0.05$  vs. IgAN

### NEFROPATIA HIV-CORRELATA: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO.

Maffei C<sup>1</sup>, Casari S<sup>2</sup>, Parainfo G<sup>2</sup>, Manili L<sup>1</sup>, Tardanico R<sup>3</sup>, Carosi G<sup>2</sup>, Cancarini G<sup>1</sup>, Scolari F<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia; <sup>2</sup>Divisione e Cattedra di Malattie Infettive, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia; <sup>3</sup>Il Servizio di Anatomia Patologica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

**Introduzione.** Diversi tipi di nefropatia possono caratterizzare il decorso clinico dei pazienti HIV-positivi. Negli Stati Uniti, la causa più comune d'insufficienza renale cronica (IRC) è la nefropatia HIV-correlata (HIVAN), caratterizzata da sindrome nefrosica secondaria a forma collapsing di glomerulosclerosi (GSFS), documentata soprattutto negli Afro-Americani.

**Scopo dello studio.** Valutare la frequenza ed il pattern clinico-istologico di nefropatia in una coorte di pazienti HIV-positivi seguiti presso un singolo centro del Nord Italia.

**Pazienti e metodi.** I pazienti erano arruolati nello studio in seguito al riscontro di aumento della creatinemia ( $>1.5$  mg/dl nei maschi e  $>1.3$  mg/dl nelle femmine) e/o di anomalie urinarie persistenti e significative (Hb+2; proteinuria  $>1$  gr/24 ore). Lo studio, retrospettivo fino al 2001 e poi prospettico, copriva un arco di tempo compreso tra il 1998 e il 2006. I pazienti reclutati appartenevano ad una coorte di 2472 pazienti HIV-positivi seguiti presso il centro di Malattie Infettive.

**Risultati.** Sono stati arruolati nello studio 23 pazienti (15 M e 8 F); 15 erano caucasici e 8 Africani. L'infezione HIV era diagnostica all'età di 35±15 anni. La modalità d'infezione era nota in 15 casi: tossicodipendenza 9, rapporti sessuali non protetti 5, contatto con sangue infetto 1. In 7 pazienti coesisteva infezione da HCV; 1 paziente era HCV e HBsAg-positivo. La nefropatia è esordita all'età di 42±12 anni, dopo una mediana di 48 mesi dal riscontro di HIV. La biopsia renale è stata eseguita in 18 pazienti. La creatinemia media alla biopsia era 2.4±2.3 mg/dl; la proteinuria 3.6±2.9 g/die. Il quadro istologico era caratterizzato da GSFS collapsing in 1 paziente africana; da GSFS in assenza di segni compatibili con forma collapsing in 8; da glomerulonefrite membrano-proliferativa in 5; da glomerulonefrite mesangiale in 2 (1 con e 1 senza depositi di IgA); da nefropatia diabetica in 1; da nefrite tubulointerstiziale acuta in 1.

Dopo 64±28 mesi di follow-up, 8 pazienti hanno iniziato la dialisi; 2 sono deceduti (per sepsi e per cachessia). Diciotto pazienti assumono terapia antiretrovirale con un buon controllo della viremia in 17; 2 pazienti hanno sospeso la terapia per non compliance con successivo rialzo della viremia. Tutti i pazienti in terapia conservativa assumono bloccanti del sistema renina-angiotensina.

**Conclusioni.** Lo studio conferma una maggior frequenza di malattia glomerulare immuno-mediata nei pazienti caucasici.

15

17

### PRESENZA DI MICROINFIAMMAZIONE SISTEMICA NELLA NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA E RIDUZIONE CON ACE-INIBITORI: OSSERVAZIONI NEL CORSO DI UN TRIAL PLACEBO-CONTROLLATO

Mancuso D<sup>1</sup>, Peruzzi L<sup>1</sup>, Amore A<sup>1</sup>, Camilla R<sup>1</sup>, Bolegno S<sup>1</sup>, Grillo C<sup>2</sup>, Dotti G<sup>2</sup>, Coppo R<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Regina Margherita, Torino; <sup>2</sup>Laboratorio, Ospedale Regina Margherita, Torino; a nome del progetto collaborativo IgACE, Biomed BMH4-97-2487

**Introduzione.** La nefropatia a depositi di IgA (IgAN) non è considerata una malattia con infiammazione sistemica, anche se è stato recentemente dimostrato che i prodotti dello stress ossidativo delle proteine (AOPP) sono aumentati nei casi evolutivi. Elevati livelli di AOPP suggeriscono un quadro di microinfiammazione, così come elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e di interleuchina 6 (IL-6), che sono meccanicamente correlate. Numerose condizioni patologiche, tra cui l'aterosclerosi e le patologie renali croniche, sono caratterizzate da un aumento borderline dei livelli sierici di questi markers, che sono predittivi dell'esito a lungo termine.

**Scopi.** Scopo dello studio è stato indagare i livelli sierici di IL-6 e PCR nei bambini e nei giovani adulti con proteinuria moderata (1-3.5 g/1.73m<sup>2</sup>/die) e GFR > 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> arruolati nel trial IgACE e randomizzati a ricevere Benazepril (ACE-I) o placebo (PL). Abbiamo confrontato questi dati con i livelli di AOPP ottenuti in precedenza (SIN 2006).

**Materiali e metodi.** Le determinazioni sono state fatte mediante ELISA (IL-6), nefelometria (PCR) e spettrofotometria (AOPP) sui campioni di siero di 44 pazienti (18 ACE-I e 26 PL). All'arruolamento i gruppi in PL ed ACE-I avevano simili livelli di IL-6 (1.20±0.26 e 1.33±0.34 pg/ml) e di PCR (0.87±0.37 e 1.00±0.51 mg/dL).

**Risultati.** Dopo un periodo di follow-up di 44±14 mesi, il trattamento con ACE-I ha determinato una significativa riduzione della proteinuria (da 1.8±0.89 a 0.82±0.85 g/1.73m<sup>2</sup>/die, p<0.01), associata ad una riduzione dei livelli sia di IL-6 (1.18±0.13 pg/mL, p=0.02 vs basale) che di PCR (0.46±0.32 mg/dL, p=0.03 vs basale), mentre si osservava un significativo aumento sia dei livelli di IL-6 (1.48±0.43 pg/mL, p=0.0005 vs basale) che di PCR (1.76±0.89 mg/dL p=0.02 vs basale) nei pazienti non trattati (gruppo PL). I livelli di IL-6 e di PCR, così come quelli di AOPP e di IL-6 erano significativamente correlati sia al momento dell'arruolamento che a fine trial (p< 0.01 e p<0.001). A fine trial per entrambi i markers è risultata significativa la differenza tra i pazienti che avevano raggiunto l'end-point negativo di riduzione del 30% del GFR e/o proteinuria nefrosica e quelli che avevano raggiunto l'esito favorevole di remissione della proteinuria (p<0.05 sia per IL-6 che per PCR). All'analisi multivariata di Cox la PCR (p=0.048, OR= 1.03; 95th CI 1.01-1.05), l'IL6 (p= 0.039, OR= 1.13; 95th CI 1.09-1.18) e l'ACE-inibizione (p=0.041, OR= 0.08; 95th CI 0.01-0.90) sono risultati fattori indipendenti associati con l'esito.

**Conclusioni.** I nostri dati, ottenuti dal trial IgACE, indicano una correlazione significativa tra i livelli sierici di IL-6 e di PCR e l'outcome clinico in pazienti giovani con IgAN. I pazienti trattati con ACE-I hanno mostrato una significativa riduzione di questi markers di microinfiammazione sistemica.

18

### LA PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE NEI PAZIENTI CON PARAPROTEINEMIA: RUOLO DELLE CATENE LEGGERE E DEL TIPO DI COMPONENTE MONOCLONALE

Lazzarich E<sup>1</sup>, Gravellone L<sup>1</sup>, Fenoglio R<sup>1</sup>, Karvela E<sup>1</sup>, Musetti C<sup>1</sup>, Cena T<sup>1</sup>, Canavese C<sup>1</sup>, Rossi D<sup>2</sup>, Gaidano G<sup>2</sup>, Stratta P<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Nefro-Urologia e Trapianto, Università del Piemonte Orientale, A.O. "Maggiore della Carità", Novara; <sup>2</sup>SCDU Ematologia, Università del Piemonte Orientale, A.O. "Maggiore della Carità", Novara

**Introduzione.** L'aumentata frequenza di malattie immunoproliferative quali gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) e mieloma multiplo (MM), insieme al progressivo aumento della vita media, ha determinato un maggior riscontro di nefropatie correlate.

**Scopo.** Scopo del lavoro è stato analizzare i fattori di rischio per la comparsa di danno renale in corso di MGUS e MM.

**Pazienti e metodi.** Si è svolto uno studio retrospettivo sui pazienti affetti da MGUS o MM afferenti all'ambulatorio ematologico del nostro Ospedale tra il 2001 e il 2006. Sono stati considerati come endpoint la morte del paziente e la morte del rene, definita come comparsa di uno dei seguenti eventi: necessità dialitica, aumento del 50% della creatinemia (Cr<sub>s</sub>), aumento del 50% della proteinuria (Pto). I diversi fattori di rischio clinici e laboratoristici sono stati valutati mediante analisi di Kaplan Meier e multivariate di Cox.

**Risultati.** Sono stati studiati 289 pazienti con MGUS (174) o MM (115), con follow-up medio di 31.9 mesi, nel corso del quale 22 sono stati persi di vista e 28 deceduti, per cause extrarenali.

La componente monoclonale più frequente è stata l'IgG (76.8%), la più rara quella di catene leggere isolate (3.1%), con frequenza sovrapponibile tra catene kappa e lambda (57.4%, 42.5%).

La sopravvivenza del paziente a 1 anno è stata rispettivamente del 95.8% e del 92.9% per MGUS e MM; a 5 anni del 93.4% e del 75.9%. A parità di MM la comparsa di danno renale aumentava di 3 volte il rischio di morte del paziente (RR=2.76; 95% c.i. 1.3-5.86). La morte renale si è verificata in 60 pazienti (21%): 6 con necessità dialitica, tutti con MM (4 micromolecolari e due IgA) e con tempo medio tra diagnosi e dialisi di 30.8 mesi, 17 con contemporaneo aumento di Cr<sub>s</sub> e Pto, 1 con incremento del 50% della Cr<sub>s</sub>, 36 con incremento della Pto.

La sopravvivenza renale a 1 anno è risultata del 97.4% e dell'88.1% per MGUS e MM; a 5 anni del 77.7% e del 43.7%. A parità di MM la comparsa di Pto di Bence Jones e diabete, in qualunque momento del follow up, aumentava il rischio di morte renale rispettivamente di 2 (RR=2.18; 95% c.i. 1.10-2.96) e 4 volte (RR=3.65; 95% c.i. 2.08-6.41). Ai limiti della significatività è risultato il ruolo peggiorativo delle componenti micromolecolari isolate e della componente IgA (RR=1.62; 95% c.i. 0.89-2.96), mentre nessun rapporto è

(segue)

### EFFICACIA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-CD20 NELLA RECIDIVA DI GRANULOMATOSI DI WEGENER IN UNA PAZIENTE IN TRATTAMENTO DIALITICO (RDT)

Frasca GM, Balestra E, Fanciulli E, D'Arezzo M, Bruni F, Taruscia D, Gaffi G  
 Nefrologia, Azienda Ospedali Riuniti, Ancona

La Granulomatosi di Wegener (WG) è una vasculite sistemica associata a severo interessamento renale che può portare a insufficienza renale terminale in un considerevole numero di casi. La malattia è caratterizzata spesso da riacutizzazioni che si verificano anche nei paz in RDT, nei quali il trattamento della fase acuta della malattia può essere particolarmente difficoltoso.

Questo lavoro descrive il caso di una donna di 46 aa in RDT da 2 aa per una GN proliferativa extracapillare secondaria a WG, nella quale il trattamento con steroidi, ciclofosfamide (Cy) e plasmaexchange (PE) aveva permesso di controllare le manifestazioni polmonari e neurologiche, ma non le lesioni renali. Dopo un anno di dialisi la Cy è stata sospesa per la prolungata delle manifestazioni sistemiche della malattia e la negativizzazione degli ANCA. A un anno di distanza si è verificata una riacutizzazione della malattia, con febbre, lesioni polmonari multiple e cavitata e mononeurite. Il trattamento con boli di metilprednisolone, Cy e PE non è stato in grado di controllare la malattia ed è stato complicato dalla comparsa di leucopenia e infezione da stafilococco aureo. La paz è stata quindi trattata con antibiotici e con 4 somministrazioni di anticorpi monoclonali anti-CD20 (Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup>) a intervalli di una settimana, con rapido miglioramento del quadro clinico, degli scambi polmonari e degli indici di flogosi. I linfociti B nel sangue periferico si sono ridotti a < 3% e la deplezione è persistita nei mesi successivi. Un controllo TC del torace a 6 mesi di distanza ha dimostrato la completa risoluzione delle lesioni. Quando i linfociti B sono risaliti a valori > 5% è stato aggiunto alla terapia micofenolato mofetile 250 mg/die per prevenire ulteriori recidive della malattia. A 24 mesi di distanza la paz è in buone condizioni cliniche, senza segni di attività della malattia.

Questo caso conferma che gli anticorpi anti-CD20 sono efficaci nel trattamento della fase acuta della WG anche nei casi resistenti alla terapia convenzionale e, soprattutto, sono maneggevoli e ben tollerati anche nei paz in RDT.

19

stato osservato con il tipo di catena leggera.

**Conclusioni.** La presenza di Pto di Bence Jones si è confermata un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza del paziente e del rene. Risulta invece un dato nuovo il peso negativo delle catene leggere isolate, seguite dalle componenti monoclonali IgA, IgG e IgM, senza differenze tra catene kappa e lambda.

Risulta infine di grande interesse pratico il ruolo peggiorativo della comparsa del diabete sul rischio di morte del rene, in qualunque momento del follow up, trattandosi di una componente di danno modificabile indipendentemente dalla prognosi della malattia ematologica.

20

**TOLL-LIKE RECEPTOR-4 (TLR-4) E SWITCH DA PROTEASOMA A IMMUNOPROTEASOMA NEI MONOCITI DI PAZIENTI CON NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA**

Camilla R<sup>1</sup>, Mancuso D<sup>1</sup>, Amore A<sup>1</sup>, Peruzzi L<sup>1</sup>, Alfaraano A<sup>2</sup>, Balegno S<sup>1</sup>, Manniello D<sup>1</sup>, Lin X<sup>1</sup>, Tovo P<sup>2</sup>, Coppo R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Regina Margherita, Torino; <sup>2</sup>Pediatrìa, Università di Torino, Torino

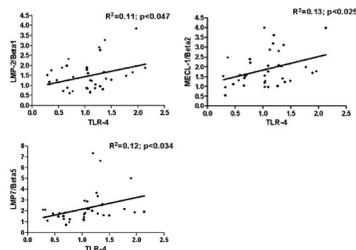
**Introduzione.** L'immunoproteasoma (iPS) deriva dall'effetto dell'interferon  $\gamma$  e  $\alpha$  sul proteasoma (PS), che determinano una sostituzione delle 3 subunità proteasomiche catalitiche ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2 e  $\beta$ 5) con proteine di basso peso molecolare (LMP 2 e LMP 7) e con il complesso endopeptidasi MECL-1. Questa modificazione conferisce proprietà catalitiche specifiche per la presentazione professionale di peptidi in classe MHC I e per la risposta T linfocitaria. Una delle più importanti vie di produzione di IFN è attivata dal legame dei toll-like receptors 4 (TLR-4) espressi sui monociti a batteri o altri specifici ligandi.

**Scopi.** Scopo dello studio è stato indagare - nell'espressione dei TLR-4 - uno dei possibili meccanismi di induzione dello switch da PS a iPS nei monociti circolanti dei pazienti con IgAN che abbiamo riportato in precedenza.

**Materiali e metodi.** Abbiamo indagato in 37 pazienti con IgAN i livelli di mRNA codificante per il TLR-4 e per le subunità enzimaticamente attive del PS ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 5) e dell'immunoproteasoma (LMP 2, LMP 7 e MECL-1) mediante real time PCR (TaqMan PCR).

**Risultati.** Nei pazienti con IgAN è stato rilevato uno switch da PS a iPS, con differenza significativa rispetto ai controlli sani (LMP2/ $\beta$ 1,  $p < 0.05$ ; LMP7/ $\beta$ 5,  $p < 0.001$ ; MECL-1/ $\beta$ 2,  $p < 0.01$ ).

Inoltre nelle IgAN si è osservata una significativa correlazione tra l'espressione dell'mRNA per il TLR-4 e lo switch da PS a iPS individualmente per ciascuna delle 3 subunità PS/iPS (LMP2/ $\beta$ 1 e TLR-4,  $r = 0.11$ ,  $p < 0.047$ ; LMP7/ $\beta$ 5 e TLR-4,  $r = 0.12$ ,  $p = 0.034$ ; MECL-1/ $\beta$ 2 e TLR-4,  $r = 0.13$ ,  $p < 0.025$ ).



**Conclusioni.** La relazione rilevata nei monociti circolanti di pazienti con IgAN tra l'espressione del TLR-4 e lo switch da proteasoma a immunoproteasoma può suggerire un coinvolgimento dell'immunità innata con risposta ad antigeni infettivi potenzialmente coinvolti nella patogenesi della malattia.

21

**REMISSIONE PERSISTENTE DI AMILOIDOSI AL SECONDARIA A MALATTIA DI WALDESTROM TRATTATA CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-CD20**

Rolla D<sup>1</sup>, Gherzi M<sup>1</sup>, Tasso F<sup>1</sup>, Peloso GC<sup>1</sup>, Santini G<sup>2</sup>, Cannella G<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Dialisi, e Trapianto, Azienda Ospedale S. Martino, Genova; <sup>2</sup>Divisione di Ematologia, Azienda Ospedale S. Martino, Genova

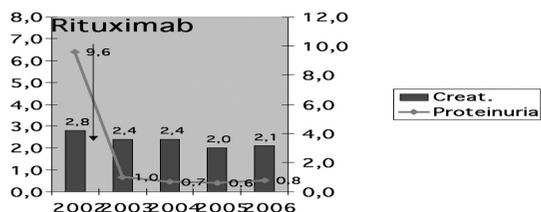
L'amiloidosi AL secondaria a macroglobulinemia di Waldstrom è complicanza rara e ad evoluzione rapidamente negativa. Descriviamo l'andamento di un paziente trattato con anticorpo monoclonale anti-CD20.

Si tratta di un soggetto di aa. 75, affetto da macroglobulinemia (linfoma non Hodgkin linfoplasmocitoido alla biopsia osteomidollare; CM IgM $\lambda$ ) rilevata casualmente nel 1996. Il trattamento praticato con chlorambucil (dodici cicli) +steroidi, seguito da alfa-interferon induceva una significativa riduzione della CM (da 1800 a 600 mg/dl) con un soddisfacente controllo clinico della malattia, ma nel 2000 compariva proteinuria dosabile e dal 2001 lieve deficit funzionale renale (creat. 1.6 mg/dl).

Nell'agosto 2002, per sindrome nefrosica e ulteriore peggioramento funzionale renale (creat. 2.8 mg/dl) si ricoverava presso la ns. divisione. Il Paziente lamentava edemi declivi, parestesie ai 4 arti, facile esauribilità muscolare, astenia intensa.

La biopsia renale dimostrava un'amiloidosi AL. Venivano quindi praticati 4 cicli sequenziali di rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> 1/sett. per 1 mese) nell'arco di 6 mesi, con un progressivo abbattimento della CM (IgM sierica stabilmente < 100 mg/dl).

Nel grafico sottostante viene presentato l'andamento dei valori di creatininemia e di proteinuria/24 h degli ultimi 4 aa.



Nel tempo si è osservata una completa regressione della sindrome nefrosica, un lieve recupero funzionale renale, un sensibile miglioramento della cenestesi ed una riduzione delle parestesie lamentate.

Dopo 4 aa. dall'infusione di anti-CD20, la CM IgM lambda è persistentemente soppressa e non si osserva alcuna evoluzione dell'amiloidosi AL.

23

**ESPRESSIONE DELL'IMMUNOPROTEASOMA NEI LINFOMONOCITI DEI PAZIENTI CON GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME (GNLM) E GLOMERULONEFRITE FOCALE E SEGMENTARIA (GSFS)**

Manniello D<sup>1</sup>, Amore A<sup>1</sup>, Mancuso D<sup>1</sup>, Balegno S<sup>1</sup>, Alfaraano A<sup>2</sup>, Peruzzi L<sup>1</sup>, Lin X<sup>1</sup>, Tovo P<sup>2</sup>, Coppo R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>2</sup>Pediatrìa, Università di Torino, Torino

**Introduzione.** L'immunoproteasoma (iPS) deriva dall'effetto dell'interferon  $\gamma$  e  $\alpha$  sul proteasoma (PS), che determina una sostituzione delle 3 subunità proteasomiche catalitiche ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 5) con proteine di basso peso molecolare (LMP 2 e LMP 7) e con il complesso endopeptidasi MECL-1. Questa modificazione conferisce proprietà catalitiche specifiche per la presentazione professionale di peptidi in classe MHC I e per la risposta T linfocitaria.

**Scopi.** Scopo dello studio è stato indagare l'immunità cellulare nella sindrome nefrosica da GNLM o GSFS.

**Materiali e metodi.** Abbiamo misurato lo switch da PS a iPS nei linfomonociti periferici (PBMC) di 26 pazienti con GNLM o GSFS e 30 controlli sani (HC). I PBMC sono stati isolati mediante gradiente di centrifugazione e testati in real time PCR (Taqman) per misurare quantitativamente i livelli di mRNA delle subunità costitutive  $\alpha$  del PS e delle subunità enzimaticamente attive del proteasoma ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 5) e dell'immunoproteasoma (LMP 2, LMP 7 e MECL-1).

**Risultati.** I valori normalizzati e il rapporto fra i livelli di mRNA delle corrispondenti subunità del PS e dell'iPS sono riportati nella tabella (valori di p rispetto a controlli sani calcolati mediante test T di Student, NS = non significativo).

	PS	LMP2/ $\beta$ 1	p	LMP7/ $\beta$ 5	p	MECL-1/ $\beta$ 2	p
1. Controlli sani	1.01 $\pm$ 0.28	0.86 $\pm$ 0.44		1.01 $\pm$ 0.25		1.13 $\pm$ 0.37	
2. Proteinuria <0.5 g/die	2.66 $\pm$ 2.50	0.76 $\pm$ 0.46		1.02 $\pm$ 0.19		0.68 $\pm$ 0.26	
3. Proteinuria 0.6-15 g/die	1.62 $\pm$ 0.78	1.12 $\pm$ 0.87	NS vs 2	1.58 $\pm$ 0.86	0.015 vs 2	1.60 $\pm$ 1.59	0.027 vs 2
4. GNLM e GSFS non trattate	1.83 $\pm$ 0.83	1.35 $\pm$ 1.02		1.85 $\pm$ 0.95		1.91 $\pm$ 1.88	
5. SN in trattamento	2.03 $\pm$ 1.94	0.76 $\pm$ 0.42	NS vs 4	1.16 $\pm$ 0.44	0.04 vs 4	0.88 $\pm$ 0.67	0.05 vs 4

**Conclusioni.** I pazienti con SN in fase di attività hanno mostrato uno switch da PS a iPS, che regrediva quando la proteinuria rispondeva al trattamento. Una correlazione significativa è stata inoltre trovata tra la proteinuria e lo switch del PS a iPS (MECL-1/ $\beta$ 2; R = 0.76, p = 0.003).

22

**L'ASSOCIAZIONE GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA E PATTERN "FULL HOUSE" ALL'IMMUNOFLUORESCENZA RENALE INDICA UNA NEFRITE LUPICA**

Caropreso M<sup>1</sup>, Nuzzi F<sup>1</sup>, Malgieri G<sup>1</sup>, D'Armiento M<sup>2</sup>, Balletta MM<sup>3</sup>, Marzano L<sup>1</sup>, Pecoraro C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Nefro-Urologia, Ospedale Santobono, Napoli; <sup>2</sup>Istituto di Anatomia Patologica, Università "Federico II", Napoli; <sup>3</sup>Cattedra di Nefrologia, Università "Federico II", Napoli

**Introduzione.** La Glomerulonefrite Membranosa (GNM) è caratterizzata dall'ispessimento della membrana basale glomerulare dovuta alla presenza di immunodepositi subepiteliali. Dal punto di vista morfologico al Microscopio Ottico la GNM Idiopatica è indistinguibile dalla classe V di una Nefrite Lupica (NL). La diagnosi di LES richiede almeno 4 criteri ARA: con solo 2 criteri più un pattern di Full House Nephropathy (FHN) la diagnosi è consentita. La FHN è definita dal rilievo di un pattern di immunodepositi glomerulari caratterizzato dalla presenza simultanea di IgG, IgA, IgM, C1q, C3. Tale pattern, tipico della NL, impone la ricerca dei segni clinici e sierologici di LES che possono comparire anche a distanza di tempo dalla nefropatia.

**Pazienti e metodi.** Abbiamo valutato le caratteristiche cliniche, istologiche ed immunopatologiche di 33 pazienti, 20 M/13 F, età media 10.2 anni (3.9-16.8), età media alla diagnosi 8.8 anni (3.1-15.4), con GNM senza altri segni clinici e/o sierologici di LES al momento della biopsia.

**Risultati.** Sindrome Nefrosica (SN) era presente in 31/33 pazienti, proteinuria non nefrosica in 2/33 pazienti. I pazienti con SN hanno praticato la biopsia renale entro sei mesi dall'esordio della malattia, perché corticoresistenti o corticoidipendenti. La caratteristica distribuzione degli immunodepositi della GNM mostrava all'immunofluorescenza in 11/33 pazienti il pattern di FHN. La durata media del follow-up è stata di 3.6 anni (1.2-6.1). Dopo 1.8 anni (0.8-2.3) di tempo medio dall'esordio della malattia 4/33 pazienti hanno sviluppato sintomi clinici e/o sierologici (rash cutaneo, riduzione del C3 sierico, ANA e AntiDNA) di LES: tutti esibivano alla biopsia renale un pattern di immunofluorescenza tipico della FHN. Attualmente nei rimanenti 8 pazienti l'evidenza di un LES è assente, ma è stato pianificato un monitoraggio clinico e laboratoristico semestrale per cogliere l'eventuale comparsa di segni di LES.

**Conclusioni.** Il pattern di immunofluorescenza della FHN, le inclusioni tubuloreticolari citoplasmatiche alla microscopia elettronica e la Nefropatia Membranosa con depositi mesangiali sono caratteristiche tipiche della NL. La nostra esperienza indica che una GNM associata ad un pattern di immunofluorescenza glomerulare di tipo " Full House " può essere considerata una vera Nefrite Lupica.

24

### **L'ANGIPLASTICA DELLE STENOSI ATEROSCLEROTICHE DELLE ARTERIE RENALI CON E SENZA IMPIANTO DI STENT NON MIGLIORA LA FUNZIONE RENALE.**

Gidaro B, Fassina I, Morganti A; a nome del Gruppo Italiano per lo studio dell'Ipertensione Renovascolare  
Centro Ipertensione Arteriosa, Ospedale San Paolo, Milano

**Introduzione e scopi.** L'angioplastica transluminale delle arterie renali (PTRA) con e senza l'impianto di stent (S) è largamente utilizzata nei pazienti con stenosi aterosclerotiche delle arterie renali (SAR) ma gli effetti sulla funzione renale di questa procedura sono ancora dibattuti.

**Pazienti e metodi.** In 67 pazienti (pz) con SAR mono o bilaterale abbiamo valutato gli effetti della PTRA tecnicamente riuscita da sola (PTRA, n=34) o in combinazione con S (PTRA+S, n=33) su pressione arteriosa sistolica e diastolica (PAS, PAD, mmHg) e sulla creatinemia (Cr, mg/dL) prima e dopo un anno di follow-up (F.U.). Gli stessi parametri sono stati anche valutati in altri 10 pz con SAR bilaterale che sono stati sottoposti a PTRA+S su una arteria sola a causa della totale occlusione di quella controlaterale (PTRA+S+C).

**Risultati.** L'età media era simile nei 3 gruppi (rispettivamente  $59\pm 2$ ,  $65\pm 2$  e  $66\pm 3$  aa per PTRA, PTRA+S e PTRA+S+C). Il grado medio di stenosi delle arterie dilatate era anch'esso simile (rispettivamente  $77\pm 2\%$ ,  $80\pm 2\%$  e  $81\pm 3\%$ ). Nel gruppo di pz trattati con sola PTRA, PAS e PAD erano  $176\pm 5$  e  $101\pm 3$  in basale e si sono ridotte a  $152\pm 5$  e  $87\pm 2$  rispettivamente nel F.U. I corrispondenti valori nel gruppo di pz con PTRA+S erano  $164\pm 3$  e  $93\pm 2$  e  $155\pm 3$  e  $85\pm 1$ , mentre nel gruppo dei pz con PTRA+S+C, PAS e PAD erano  $178\pm 9$  e  $90\pm 3$  pre dilatazione e si riducevano a  $159\pm 5$  e  $84\pm 2$  nel F.U. Tutte queste riduzioni di pressione arteriosa erano statisticamente significative ( $p<0,05$  almeno). Invece la Cr era  $1.5\pm 0.1$ ,  $1.7\pm 0.2$  e  $2.4\pm 0.5$  rispettivamente nei gruppi PTRA, PTRA+S, PTRA+S+C e questi valori erano immutati al F.U. nei gruppi PTRA e PTRA+S mentre nel gruppo PTRA+S+C la Cr si riduceva, ma non significativamente, a  $2.1\pm 0.6$ .

**Conclusioni.** Indipendentemente dalla metodica utilizzata per rivascolarizzare il rene, dalla riduzione della pressione arteriosa e dalla presenza del rene stenotico residuo, l'angioplastica renale, ad 1 anno dalla procedura, non si associa a miglioramento della funzione renale.