

F, recupero EL e pari calo QI. L'1 di ogni E era simile nei 3 S, ma diverso nelle 3 E, CU mostrava sempre AP. Il confronto tra E, CU e clinica mostra che, variando cr, varia I: ad aumento cr corrisponde calo EL; a 2 mesi da M s'aggiungono comparsa QI e calo F; a 7 mesi da M recupero EL, pari calo QI, ulteriore calo F.

Conclusioni. Il nostro lavoro è preliminare, ma mostra che CU e E sono complementari; mostra che è possibile misurare F e sembra confermarne possibile regressione. Le variazioni di F, EL e QI suggeriscono potenziale uso di E nel monitoraggio di T. La misura anche di QI suggerisce possibilità di quantificare regressione di F. La possibilità di applicare E al seno renale apre prospettive per misura del danno tubulointerstiziale. Ulteriori sviluppi sono auspicabili su base di confronti istologici e di analisi dei diversi indici utilizzati.

GENETICA ED EPIGENETICA DELLE MALATTIE RENALI

325 CO

LA REGOLAZIONE GENICA ATTRAVERSO I MICRORNA È ASSO-CIATA AD ALTERAZIONI DELLA RISPOSTA IMMUNOLOGICA IN PAZIENTI CON CARCINOMA RENALE (RCC): RUOLO DI JAK3 E MCL-1

Gigante M.¹, Pontrelli P.¹, Zaza G.², Montemurno E.¹, Mancini V.², Battaglia M.², Storkus W.J.³, Gesualdo L.¹, Ranieri E.¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Bioagromed, Università di Foggia, Foggia, Italy; ²Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università di Bari, Bari, Italy; ³Dept. of Dermatology, University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh (PA), USA

Introduzione. I microRNA (miRNA) sono importanti regolatori dell'espressione genica, costituiti da corte sequenze di RNA non codificanti che si legano a siti complementari di mRNA target, favorendone la degradazione o l'inibizione della trascrizione. L'espressione aberrante di numerosi miRNA è stata associata allo sviluppo di tumori, alla progressione, alla diagnosi e alla prognosi in diversi tumori ematologici e solidi. Nei pazienti con carcinoma renale a cellule chiare (RCC), sono state riportate alterazioni a carico dei linfociti T che risultano essere non funzionali, anergici, tendenti ad andare in apoptosi e pertanto non in grado di indurre risultati clinicamente positivi *in vivo*.

Scopo del presente studio è stato valutare i profili di espressione genica e la loro regolazione attraverso i miRNA nei linfociti T CD8⁺ isolati da 25 pazienti RCC, al giorno 0 (basale) e dopo stimolazione *in vitro* con cellule tumorali RCC (giorno 35).

Materiali e Metodi. Mediante stimolazioni *in vitro* MLTC (*Mixed Lymphocytes Tumor Cell Culture*) in condizioni autologhe ed allogeneiche, abbiamo analizzato i profili di espressione genica dei linfociti T CD8⁺ attraverso la tecnica dei *microarray* ed in seguito, identificato i meccanismi molecolari di regolazione genica attraverso l'analisi dei miRNA.

Risultati. L'analisi *microarray* ha evidenziato una differente espressione di geni coinvolti nella regolazione dell'apoptosi e della proliferazione cellulare, tra i linfociti T CD8⁺ stimolati ottenuti da pazienti RCC e quelli ottenuti da soggetti sani. Specificatamente, i geni per Jak3 e MCL-1 hanno mostrato una ridotta espressione nei CD8⁺ dei pazienti RCC rispetto ai donatori sani. Dall'analisi dei miRNA, abbiamo osservato che miR-29b e miR-198 che regolano l'espressione dei geni JAK3 e MCL-1, erano statisticamente aumentati nei pazienti rispetto ai donatori sani. Per convalidare il coinvolgimento di tali miRNA nell'inibizione di JAK3 e MCL-1, abbiamo eseguito esperimenti di trasfezione con inibitori Anti-hsa-miR-29b e Anti-hsa-miR-198, che hanno confermato un significativo aumento di entrambe le proteine nelle cellule trasfettate.

Conclusioni. I risultati del presente lavoro indicano che miR-29b e miR-198, giocano un ruolo chiave nella regolazione dei meccanismi immuno-mediati attraverso l'espressione dei geni JAK3 e MCL-1 e potrebbero avere implicazioni importanti per il disegno di strategie terapeutiche in pazienti con RCC.

326 POD

RUOLO DEI POLIMORFISMI DEL GENE BARTTIN NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE

Bonelli F.¹, Mehmeti F.¹, Stucchi A.¹, Cozzolino M.¹, Manunta P.², Lanzani C.², Gatti G.², Barlassina C.¹, Cusi D.¹

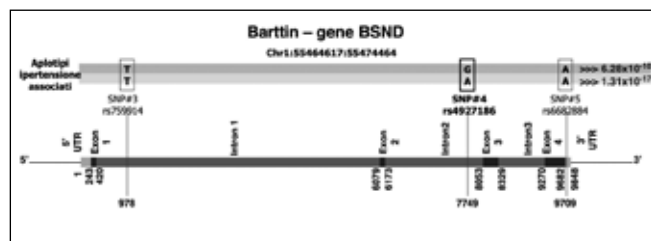
¹Nefrologia e Dialisi, AO San Paolo, Milano; ²Nefrologia e Dialisi, San Raffaele, Milano

Introduzione. Un eccesso nel riassorbimento tubulare renale di NaCl è un fattore determinante nella genesi dell'ipertensione essenziale. Scopo del nostro studio è quello di verificare se, varianti alleliche del gene Barttin (BSND), cofattore indispensabile dei canali del cloro CLC-KA e CLC-KB, che riassorbono Na⁺ a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle, sono associate all'insorgenza di ipertensione essenziale.

Materiali e Metodi. Abbiamo studiato BSND, tramite 6 SNPs in grado di fornire una mappatura completa di tutto il gene, in due gruppi indipendenti di soggetti, A (303 casi, 366 controlli) e B (408 casi, 589 controlli).

Risultati. Il polimorfismo GA dello SNP 4 è significativamente associato all'ipertensione in entrambi i gruppi (A: $p = 2.7 \cdot 10^{-5}$; B: $p = 3.4 \cdot 10^{-6}$), allele G più frequente nei casi. Vista la concordanza dei risultati nello studio di replicazione, i dati dei due studi sono stati cumulati, ottenendo un unico campione di 711 casi e 955 controlli ($p = 1 \cdot 10^{-9}$). Ovviamente anche l'associazione genotipica era significativa, con il genotipo GG più frequente nei casi (OR=1.92; 1.50-2.46 95% CI). Per meglio confermare i risultati abbiamo costruito gli aplotipi della regione, riscontrando un'associazione altamente significativa ($p = 6.28 \cdot 10^{-10}$) tra l'aplotipo TGA e i soggetti con ipertensione essenziale. Dato che lo SNP 4 mappa nelle strette vicinanze dell'esone 3, abbiamo sequenziato tutti gli esoni del gene, in quanto in questa zona è presente un motivo PY, target dell'ubiquitinasi, implicato nella degradazione delle proteine, quindi anche dei canali ionici, ma non abbiamo identificato nessuna nuova mutazione.

Conclusioni. La presenza di mutazioni nelle regioni introniche implicate nell'espressione del motivo PY, potrebbe rendere questo dominio resistente alla degradazione intracellulare, incrementando così il numero di canali ionici deputati al riassorbimento ionico a livello tubulare, provocando un aumento del volume circolante e la comparsa di ipertensione. Per questo motivo sono necessari ulteriori studi di sequenziamento a livello intronico, così da individuare il fattore causale responsabile dell'associazione tra aplotipo TGA e ipertensione.



327 POD

ANALISI MUTAZIONALE DI PAX2 IN SOGGETTI PEDIATRICI CON MALFORMAZIONI NEFROURINARIE ISOLATE

Artifoni L.¹, Benetti E.², Negrisola S.¹, Centi S.¹, Della Vella M.¹, Murer L.²

¹Lab. Immunopatologia e Biologia Molecolare Rene, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Padova; ²Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Padova

Il gene PAX2 codifica per un fattore trascrizionale espresso nel processo di induzione della gemma ureterale, nel *branching* e nelle fasi di condensazione del mesenchima metanefrico, durante la formazione dei nefroni.

Mutazioni di PAX2 sono associate, nell'uomo, alla Sindrome Coloboma-Renale (RCS), malattia rara autosomica dominante, caratterizzata da coloboma del nervo ottico e malformazioni renali. Sono state descritte alcune mutazioni associate a malformazioni renali in assenza di anomalie oculari.

È stata condotta l'analisi di mutazione del gene PAX2 in 20 soggetti pediatrici con differenti malformazioni nefrouinarie: ipoplasia/ipoplasia oligomeganefronica in associazione o meno a reflusso vescico-ureterale primitivo (VUR), agenesia, in assenza di coloboma ottico.

Abbiamo identificato una nuova mutazione (c.619delC NM_003987) localizzata nell'esone 2, che comporta un *frameshift* con conseguente sintesi di una proteina tronca, in un soggetto con ipoplasia e VUR bilaterale. Una nuova variazione di sequenza intronica (c.960+5g/a NM_003987) è stata inoltre osservata in un soggetto con ipoplasia oligomeganefronica. Tale sostituzione nucleotidica, non riscontrata in 100 DNA di controllo, potrebbe alterare lo *splicing* di PAX2.

I risultati ottenuti sottolineano l'importanza di condurre l'analisi mutazionale di PAX2 nelle malformazioni nefrouinarie isolate, confermando il ruolo di questo gene nella determinazione di malattie da alterato sviluppo del rene e delle vie urinarie.

328 POD

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA A RAPIDA PROGRESSIONE ASSOCIATA ALLA MUTAZIONE Q369X DEL GENE DEL TUMORE DI WILMS

Venturelli C.¹, Mazzon M.¹, Comotti C.¹, Tosoni A.², Brunori G.¹

¹Nefrologia, Ospedale "S.Chiera", Trento; ²Anatomia Patologica, Ospedale "Sacco", Milano

Case Report. Il *Wilms tumor suppressor gene* (WT1) è un importante regolatore del normale sviluppo embrionale. La trascrizione corretta del gene porta alla sintesi della proteina WT1. La WT1 è una *zinc finger DNA-binding protein* che può fungere da attivatore o soppressore trascrizionale in base al contesto cellulare e cromosomico. WT1 è fondamentale per il corretto sviluppo dell'apparato genitourinario e dei tessuti mesoteliali. Mutazioni a carico del gene WT1 sono state riscontrate in associazione con il tumore di Wilms, la sindrome di Frasier, la sindrome Denys-Drash e ad alterazioni glomerulari isolate.

Presentiamo il caso clinico di un paziente fenotipicamente maschio di 20 anni giunto alla nostra osservazione per sindrome nefrosica severa associata a CKD stadio 2. Alla nascita è stato identificato un pseudoermafroditismo maschile [46 XY e inv 9 (p11q13)]. Il paziente presentava ipospadia scrotale, genitali esterni femminili e ovaio destro involuto. All'età di 3 anni è stato sottoposto ad uretrotomia ed all'età di 5 anni ad asportazione di gonadoblastoma bilaterale. Non vennero identificate lesioni compatibili con il tumore di Wilms.

All'età di 13 anni compare proteinuria (1.2 gr/die) ed ipertensione arteriosa. A 20 anni il paziente viene ricoverato c/o la nostra Divisione per persistenza di sindrome nefrosica (8,5 gr/die), CKD stadio 2 (creatinemia 1.3 mg/dL) ed ipertensione arteriosa. È stata eseguita agobiopsia renale ecoguidata che ha evidenziato un quadro specifico di glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS) che coinvolgeva più del 50% dei glomeruli ed una sclerosi globale in più del 20% dei glomeruli. Il quadro della microscopia ottica è stato confermato dalla microscopia elettronica. Tale quadro biotipico supportava la diagnosi di sindrome di Frasier.

L'analisi genetica ha rivelato una mutazione nonsense (1105 C>T) che introduce uno stop codon prematuro nell'esone 8 (Q369X). Questa mutazione esonica si trova in una regione hot spot per la sindrome di Denys-Drash.

Successivamente si è assistito ad una rapida progressione dell'insufficienza renale che ha portato il paziente all'inizio della dialisi peritoneale all'età di 22 anni.

Conclusioni. Questo caso clinico segnala come la mutazione Q369X del gene WT1, sita in una regione hot spot per la sindrome Denys-Drash, possa associarsi alla sindrome di Frasier.

329 PO SINDROME DI DENYS-DRASH ASSOCIATA A NUOVA VARIANTE DEL GENE WT1 IN UNA RAGAZZA DI 18 ANNI

Dattolo P.¹, Michelassi S.¹, Ferro G.¹, Mehmetaj A.¹, Paraskevas I.², Sisca S.¹, Pizzarelli F.¹

¹Medicina Interna, Osma Firenze, Firenze; ²Genetica, Istituto Mario Negri, Bergamo

Il gene oncosoppressore del tumore di Wilms (WT1), localizzato nel cromosoma 11p13, è coinvolto in diverse malattie caratterizzate da anomalie del rene e dell'apparato genitale. Classicamente, mutazioni del WT1 negli esoni 7, 8 e 9 sono associate alla sindrome di Denys-Drash (DDS), caratterizzata da nefropatia ad esordio precoce e rapida progressione (comparsa entro i primi 2 anni di età ed evoluzione ad uremia terminale entro i 4 anni), pseudoermafroditismo e tumore di Wilms. Mutazioni dell'introne 9 sono associate alla sindrome di Frasier (FS), caratterizzata da pseudoermafroditismo, nefropatia a lenta progressione e gonadoblastoma. Istologicamente la nefropatia è caratterizzata da sclerosi diffusa mesangiale nella DDS e glomerulosclerosi focale segmentale nella FS. Il quadro clinico completo è presente solamente in soggetti XY poiché pazienti con cariotipo XX hanno generalmente apparato genitale normale.

Noi descriviamo il caso di una ragazza sottoposta in età infantile a nefrectomia per tumore di Wilms e giunta alla nostra osservazione all'età di 18 anni per insufficienza renale cronica (che ha necessitato dialisi) secondaria a nefropatia proteinurica, esordita in età più tardiva rispetto alla classica DDS (cioè dopo 7 anni di età). La paziente riferiva cicli mestruali irregolari ed un'ecografia pelvica rilevò ipertrofia ovarica dx.

L'analisi genetica, eseguita su leucociti di sangue periferico, rilevò cariotipo XX ed una mutazione non sinonimica dovuta a sostituzione nucleotidica in posizione c.1012A>T dell'esone 6 del gene WT1 (p.R338X). Tale mutazione, mai descritta finora in letteratura, non risultò presente nei genitori né in 178 cromosomi di controllo di soggetti sani.

A nostro parere questo caso conferma l'ipotesi che mutazioni del gene WT1 possano produrre una gamma di sindromi diverse associate a nefropatia di cui la DDS e la FS costituirebbero solo le due forme più conosciute e forse più estreme. Le nefropatie associate a mutazioni del WT1 possono essere in realtà meno rare di quanto attualmente ritenuto e dovrebbero essere prese in considerazione, anche indipendentemente dall'età, in pazienti con nefropatia proteinurica non associata ad evidenti alterazioni immunologiche né interpretabile come secondaria ad altre patologie.

330 PO NEFROLITIASI CALCICA IDIOPATICA E GENI DI SUSCETTIBILITÀ: ANALISI CGH ARRAY IN UNA FAMIGLIA A TRE GENERAZIONI

¹Familiari A., Nalesso E.², Cristofaro R.¹, Zavan B.², Zattoni F.³, Tosetto E.¹, Abatangelo G.², D'Angelo A.¹, Anglani F.¹

¹Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Nefrologica, Padova; ²Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Padova; ³Scienze Mediche e Oncologiche, Clinica Urologica, Padova

Introduzione. L'importanza di fattori ereditari nella nefrolitiasi calcica idiopatica (NCI) è stata dimostrata in casi familiari evidenziando un'ereditarietà monogenica co-dominante o poligenica. Al fine di identificare geni di suscettibilità coinvolti nella NCI, abbiamo analizzato il genoma di un paziente dalle caratteristiche cliniche e familiari peculiari, mediante *comparative genomic hybridization*

(CGH), per rilevare la presenza di *Copy Number Variants* (CNV) recentemente emerse come componenti importanti della variazione genetica e fenotipica in malattie multifattoriali.

Materiali e Metodi. MV, 49 anni con ipercalcemia intermittente e tubulopatia fosfaturica, dai 19 anni ha espulso circa 270 calcoli renali di fosfato e ossalato di calcio. MV appartiene ad una famiglia con consanguineità in cui NCI viene trasmessa in modo apparentemente dominante, con femmine affette più frequentemente ma meno severamente rispetto ai maschi. Il probando e otto membri della famiglia sono stati analizzati con i *CGH array*.

Risultati. Nel probando è stata trovata una duplicazione di 308 kb nel cromosoma Xq22.2. Questa CNV mai descritta è ereditata dalla madre affetta ed è presente in altri familiari affetti. Esplorando l'effetto di questa mutazione su geni candidati, sia interni che esterni alla regione duplicata, è stato valutato il livello di espressione di 5 geni (CLDN2, MORC4, NUP62CL, PRPS1 e NCX1) mediante *q-RT PCR*. NCX1 non è sul cromosoma X, ma potrebbe essere influenzato, via un effetto posizionale, dal regolatore del trasporto ionico FXyD8. Lo studio è stato condotto su due maschi mutati, due familiari non mutati e due controlli normali. NCX1 è risultato notevolmente over-espresso, con un aumento del 396% e dell'82% rispetto ai leucociti dei controlli e dei familiari normali, rispettivamente. NCX1 codifica per lo scambiatore Na⁺/Ca²⁺ che interviene attivamente nell'omeostasi del calcio, regolando finemente il suo riassorbimento nel rene.

Conclusioni. I nostri risultati evidenziano per la prima volta come una disregolazione di NCX1 possa avere un ruolo nella patogenesi della nefrolitiasi.

331 PO DEFICIT DI ACIL-COA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MOLTO LUNGA (VLCAD) QUALE CAUSA DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA) MIOGLOBINURICA E GLOMERULOSCLEROSI FOCALE (GSFS)

Santostefano M.¹, Rizzo C.², Burlina A.³, Fircinelli A.¹, Zanchelli F.¹, Buscaroli A.¹

¹Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Santa Maria delle Croci", Ravenna; ²Laboratorio Biochimica Metabolica, Ospedale "Bambin Gesù", Roma; ³UO Neurologia, Ospedale "San Bassiano", Bassano del Grappa (VI)

VLCAD è un enzima della β-ossidazione mitocondriale che catalizza la deidrogenazione degli acidi grassi a catena lunga. Il deficit di VLCAD esordisce nell'infanzia/adolescenza con cardiomiopatia, ipoglicemia ed anche morte improvvisa.

Descriviamo il caso di una donna adulta che dall'età di 17aa presentava mialgie dopo attività fisica, remittenti con allattamento e FANS. Ricovero a 33 anni per IRA, anuria e rhabdmiolisi.

All'E.O. edemi, ipostenia marcata degli arti. PA 170/100 mm Hg. Esami di laboratorio: Az 236 mg/dL, Cr 13.3 mg/dL, microematuria e proteinuria, CPK 7614 U/L, mioglobina 1090 ng/mL, GOT/GPT 109/193 U/L. Veniva eseguita emodialisi in urgenza e terapia alcalinizzante, uricosurica, diuretica con ripresa della diuresi e Cr nella norma (1.2 mg/dL).

Dalla dimissione costante alterazione degli enzimi muscolari associata a mialgie. A 40 aa sindrome nefrosica (albumina 3 g/dL, proteinuria 3.4 g/dL) con insufficienza renale (Cr 1.37 mg/dL). Biopsia renale: GSFS, fusione dei pedicelli, espansione mesangiale, ialinosi arteriolare, gocce ialine intra-epiteliali tubulari, depositi mesangiali di IgM.

Il dosaggio su sangue delle acilcarnitine evidenziava un marcato aumento della palmitoleilcarnitina (C14:L-carnitina) suggestivo di un difetto di VLCAD. La definitiva conferma mediante analisi molecolare è in corso.

La terapia steroidea (MP 750 mgx3 giorni, seguito da prednisione orale 0.5 mg/kg) determinava remissione parziale della sindrome nefrosica, mentre gli indici di rhabdmiolisi persistono alterati.

La rhabdmiolisi è un'importante causa di IRA (10-15% dei casi) anche fatale, la cui eziologia rimane spesso non definita. In letteratura sono rari i casi di VLCAD in età adulta con fenotipo muscolare e rhabdmiolisi ricorrente. Il nostro caso è il secondo che ha richiesto emodialisi.

È possibile che molti casi di rhabdmiolisi dell'età adulta siano secondari a malattie metaboliche congenite. La GSFS potrebbe dipendere dall'accumulo di lipidi nel rene, analogamente a quanto si verifica nella LCAT.

332 PO ADDUCINA COME GENE MODIFIER NELLA MALATTIA POLICISTICA RENALE

Persichini L., Antonioli S., Delli Carpini S., Simonini M., Brioni E., Spotti D., Sciarone Alibrandi M.T., Querques M., Manunta P.

Irccs San Raffaele, Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, UO di Nefrologia e Dialisi, Milano

La malattia policistica renale (ADPKD) è la più frequente fra le patologie ereditarie in ambito renale. È caratterizzata dallo sviluppo di cisti plurime in entrambi i reni: nell'85% dei casi è causata dalla mutazione del gene della policistina 1 (PKD1) mentre in circa il 14% dei casi è il gene della policistina 2 (PKD2) ad essere mutato. L'ipertensione, prima manifestazione clinica della ADPKD, spes-

so precede il deterioramento della funzione renale. Il polimorfismo Gly460Trp dell'alfa-adducina (ADD1), proteina del citoscheletro in grado di condizionare i processi di adesione cellulare basati sull'actina-mediati, è associato ad un aumentato riassorbimento tubulare di sodio e quindi ad elevati valori pressori. Il polimorfismo C1797T della beta-adducina (ADD2) è coinvolto nella funzione dei podociti glomerulari e nella progressione del danno renale. L'insorgenza e la progressione della ADPKD possono variare da paziente a paziente, anche all'interno della stessa famiglia. Questa variabilità non può essere spiegata solo dall'eterogeneità genetica della malattia: la combinazione di fattori ambientali, fattori genetici e *modifier genes* può chiarire il differente fenotipo.

Scopo dello studio. Abbiamo esaminato l'influenza dei polimorfismi dell'ADD1 e ADD2 nella progressione della ADPKD verso l'insufficienza renale.

Metodi. Sono stati analizzati 159 pazienti affetti da ADPKD: 129 con normale funzione renale (eGFR 70.5±3.04 mL/min/1.73) o con insufficienza renale cronica (CKD) dopo i 65 anni (*slow progressors*, SP) e 30 pazienti con insufficienza renale cronica (eGFR 28.5±4.17 mL/min/1.73) prima dei 45 anni (*rapid progressors*, RP). Abbiamo monitorato il GFR stimato, la pressione sistolica e quella diastolica. In un sottogruppo di pazienti normo funzione renale, normotesi e non in trattamento farmacologico, abbiamo eseguito il test di carico salino per valutare l'eventuale insorgenza di ipertensione.

Risultati. L'allele TRP dell'ADD1 era più rappresentato nei pazienti RP (55.2%, 2 = 7.92, p = 0.005) rispetto ai pazienti SP (27.7%). Nei pazienti ADPKD portatori dell'ADD1 mutata (5 vs 9), dopo carico salino acuto, si assisteva ad un aumento dei valori di SBP (5.87±4.79 vs ADD1 Gly 1.95±2.14 mmHg) pur non raggiungendo la significatività per l'esiguità del campione. Quando l'interazione fra ADD1 e ADD2 veniva testata in base ai valori di eGFR, in tutti i pazienti affetti da ADPKD si evidenziava un ruolo protettivo dell'ADD2. In particolare i pazienti portatori dell'allele ADD1 mutato (Trp) e ADD2 *wild type* (CC) avevano un più basso eGFR (35.5 mL/min) rispetto ai pazienti con ADD1 *wild type* (Gly) e ADD2 *wild type* (66.1 mL/min, p=0.001).

Conclusioni. Questi risultati suggeriscono che il polimorfismo dell'alfa-adducina ha un ruolo importante nello sviluppo dell'ipertensione, influenzando il decorso della malattia policistica.

333 PO

TRAPIANTO E MALATTIA DI VON GIERKE: CASE REPORT

Marega A.¹, Fregonese C.², Tullisi P.³, Vallone C.⁴, Gropuzzo M.⁵, Pizzolitto S.², Toniutto P.L.³, Bacarani U.⁴, Toso F.⁵, Montanaro D.¹

¹Nefrologia Dialisi Trapianto, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; ²Anatomia Patologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; ³Clinica Medica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; ⁴Clinica Chirurgica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; ⁵Radiodiagnostica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine

Introduzione. La glicogenosi di tipo 1a (*Type 1a glycogen storage disease*, GSD1a), o malattia di von Gierke, è una rara malattia autosomica recessiva causata da un deficit dell'enzima glucosio 6 fosfatasi, che si complica con l'accumulo di glicogeno a livello epatico, renale e della mucosa intestinale. I principali sintomi clinici sono: crisi ipoglicemiche, ritardo di crescita, epatomegalia, acidosi lattica, e iperuricemia; le complicanze a lungo termine includono insufficienza renale cronica, gotta, osteoporosi, ipertensione polmonare, statura piccola, adenomi epatocellulari che possono andare incontro a trasformazione neoplastica. Descriviamo qui la gestione e il decorso clinico di una paziente affetta da GSD 1a che è stata sottoposta a un trapianto di fegato-rene combinato (TFRC).

Materiali e Metodi. A una donna, all'età di 2 aa, fu diagnosticata una GSD 1a con mutazione R83C/Q347X. Il decorso clinico della malattia si complicò con epatomegalia, piccola statura, acidosi lattica, osteoporosi ed iperuricemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia. Nonostante pasti frequenti che scongiuravano episodi ipoglicemici, non vi era un controllo metabolico. A 15 e 22 aa furono resecati 2 adenomi epatici e a 23 aa si manifestarono una ipertensione arteriosa e insufficienza renale.

A 30 aa fu eseguita una biopsia renale che dimostrò un glomerulo sclerosi focale; la manovra fu preceduta dalla somministrazione di desmopressina e 2 unità di sangue al fine di normalizzare il tempo di emorragia, tipicamente elevato in questi pazienti.

La paziente presentava un quadro di pre-uremia (Cl Creatinina 13 mL/min). Una RMN addominale evidenziò due adenomi epatici. Otto mesi più tardi la paziente divenne uremica e rifiutò l'inizio della dialisi. Dopo altri 6 mesi la paziente fu sottoposta a TFRC da donatore di 11 aa, deceduto per trauma cranico. La terapia immunosoppressiva prescritta fu: steroide, tacrolimus a rilascio prolungato e micofanolato mofetil. Non seguirono episodi di rigetto e gli esami di laboratorio si normalizzarono al 5° giorno. Un mese dopo il trapianto ci fu una infezione da citomegalovirus trattata con valganciclovir. Sette mesi post trapianto la paziente sta bene con entrambi gli organi trapiantati funzionanti: creatinina 1.1 mg/dL; colesterolo 106 mg/dL; trigliceridi 145 mg/dL; SGOT 27 UI/L; SGPT 25 UI/L; HCO₃ 24 mEq/L.

Risultati. Nella nostra paziente affetta da GSD1a, il TFRC ha risolto la malattia epatica e renale.

Conclusioni. Non ci sono chiare indicazioni sulla tempistica di esecuzione del TFRC nella GSD1a.

In questa paziente abbiamo deciso di eseguire il trapianto combinato per il rischio di una trasformazione maligna dell'adenoma epatocellulare causata dalla terapia immunosoppressiva e per offrire alla paziente una qualità di vita migliore. A nostro parere pazienti con GSD1a devono essere considerati per il trapianto combinato rene e fegato.

A nostra conoscenza, questo è il quinto caso descritto in letteratura.

334 PO

MALATTIA CISTICA DELLA MIDOLLARE RENALE (MCKD): DATI CLINICI, ISTOLOGICI E GENETICI DI UNA FAMIGLIA MULTIGENERAZIONALE ITALIANA CON NUOVA MUTAZIONE IN MCKD2

Murtas C.¹, Caridi G.², Dagnino M.², Maggiore U.¹, Somenzi D.¹, Chiggeri G.M.², Allegri L.¹

¹Clinica Medica e Nefrologia, Università degli Studi, Parma; ²Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto G.Gaslini, Genova

Introduzione. La MCKD è una rara patologia genetica, probabilmente sotto-diagnosticata, caratterizzata principalmente da: ereditarietà autosomica dominante, IRC lentamente progressiva, sedimento urinario sostanzialmente inattivo. Raro il riscontro ecografico di cisti midollari (<20%). Due loci distinti, *MCKD1* e *MCKD2*, sono stati associati alla malattia. Il secondo codifica per l'uroomodulina (o proteina di Tamm-Horsfall), ed è stato correlato anche al fenotipo noto come nefropatia iperuricemica giovanile familiare (FJHN), perché caratterizzato dalla compresenza di iperuricemia.

Materiali e Metodi. Caso indice è una donna di 48 anni sottoposta a trapianto renale nel 2009 con familiarità per insufficienza renale cronica ed iperuricemia (II.2). Un totale di 6 individui, appartenenti a 3 generazioni, sono stati sottoposti al sequenziamento diretto degli esoni 4 e 5 del gene *MCKD2*, dopo acquisizione del consenso informato e dei dati anamnestici disponibili. È stata inoltre riesaminata la biopsia renale del caso indice effettuata nel 1992.

Risultati. In tutti gli individui analizzati è stata individuata una nuova mutazione in eterozigosi in posizione c.767 G>A, comportante una sostituzione p.Cys256Tyr.

3/6 individui presentano IRC (età media al primo riscontro: 35 aa), 2 ESRD (42.5 aa), 5 iperuricemia (28.5 aa), 2 microematuria, 0 proteinuria >300 mg/die, 0 cisti midollari.

Tra i 3 mutati senza IRC, 2 mostrano iperuricemia. Proteinuria media: 152 mg/die (74-276); frazione di escrezione dell'acido urico rispettivamente 3.6% (III.2), 5.1% (II.5) e 5.4% (III.1).

Il quadro istologico ha evidenziato atrofia tubulare, con focale ispessimento delle membrane basali. Presenza di fibro-edema interstiziale. Sostanzialmente normali i 2 glomeruli presenti nelle sezioni.

Conclusioni. È stata presentata una famiglia con nuova mutazione in *MCKD2* e quadro clinico ed istologico concorde con la letteratura. Inusuale la presenza di microematuria. Si conferma invece la rarità del riscontro di cisti midollari, dato che tende a far ritenere obsoleta la denominazione tuttora in uso di questa malattia.

335 PO

IL PAZIENTE CON MALATTIA DI FABRY IN TERAPIA RENALE SOSTITUTIVA: È INDICATA LA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA?

Mignani R., Cagnoli L.

Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Infermi" di Rimini, Rimini

Introduzione. L'IRC terminale rappresenta una severa complicanza della malattia di Fabry condizionandone la morbilità e la mortalità. La terapia renale sostitutiva (RRT) con dialisi e trapianto è documentata nel 13% dei maschi e nel 2% circa delle femmine. Nei pazienti in RRT la diagnosi è spesso misconosciuta per una malinterpretazione dei sintomi d'esordio o della biopsia renale e consegue invece spesso ad uno screening. Nei dializzati non trattati con la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) la sopravvivenza del paziente è significativamente inferiore sia dei pazienti diabetici in dialisi sia dei pazienti in dialisi per altre nefropatie. Nei pazienti portatori di trapianto renale la sopravvivenza dell'organo e del paziente risultano sovrapponibili a quelle dei trapiantati per altre cause di IRC. Tuttavia, sia i trapiantati che i dializzati sono ad alto rischio di morte a causa di una elevata incidenza di eventi cardiaci e cerebrovascolari rispetto ai pazienti non in RRT.

Risultati. La ERT è in grado di stabilizzare la funzione renale nei pazienti normofunzionanti o IRC lieve quando iniziata precocemente. Tuttavia, non conosciamo ancora il decorso della cardiomiopatia nei pazienti con IRC e in ERT rispetto a pazienti non trattati. Invece nei pazienti in RRT è documentata spesso la progressione della cardiopatia soprattutto nel dializzato. Oltre tutto, visto che la disponibilità dell'agalsidasi è relativamente recente, la maggior parte dei pazienti in RRT ha iniziato la ERT già in dialisi o con trapianto, quando la cardiopatia e l'encefalopatia sono già avanzate. Quindi al momento non sono disponibili studi controllati per stabilire se l'ERT possa prevenire le severe complicanze cardiache e cerebrovascolari, e in tal modo influire sull'outcome di tali pazienti, né si può affermare una forte indicazione all'ERT. Controversa è anche la possibilità della recidiva nel rene trapiantato; è opinione comune che l'attività enzimatica presente nel trapianto preservi il paziente dalla recidiva di malattia. Pertanto il