

III SESSIONE POSTER NEFROLOGIA CLINICA

Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 14.30-15.30

UTILIZZO DEL RITUXIMAB NELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA HCV-CORRELATA. UN CASO CLINICO

Bonifati C, Pansini F, Manno C, Schena FP

Sezione di Nefrologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università di Bari, Bari

Introduzione. La terapia della glomerulonefrite membranosa idiopatica (GNM), causa più comune di sindrome nefrosica (SN) nell'adulto, è tuttora oggetto di dibattito nell'ambiente nefrologico. Il potenziale ruolo dei linfociti B nella patogenesi della GNM ha suggerito recentemente l'utilizzo terapeutico del rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20, che si lega al suo recettore di superficie dei B linfociti e inibisce l'attivazione di queste cellule e quindi la loro proliferazione, differenziazione e produzione di immunoglobuline.

Caso clinico. Un paziente di sesso maschile, di 75 anni, affetto da epatopatia HCV-correlata, giungeva alla nostra osservazione per SN. L'agobiopsia renale percutanea ecoguidata evidenziava un quadro di GNM stadio III. Un ciclo di 12 mesi di prednisione a basse dosi (10-15 mg/die) ed interferone (50 mcg/sett.) determinava una remissione completa della SN (proteinuria: 0.08 g/die); i parametri di funzionalità renale ed epatica rimanevano nella norma, mentre la carica virale rimaneva pressoché invariata (HCV-RNA: 576000 UI/ml). Dopo circa 2 anni si osservava una recidiva della SN (proteinuria: 10 g/die). Si iniziava terapia con rituximab alla dose di 375 mg/m²/settimana e.v. per 4 settimane. Al termine del ciclo terapeutico si evidenziava una remissione parziale della SN (proteinuria: 1.8 g/die) e riduzione della carica virale (HCV-RNA: 193000 UI/ml). A distanza di 18 mesi persisteva un quadro di remissione completa della SN (proteinuria: 0.12 g/die), normofunzione renale ed epatica, e carica virale notevolmente ridotta (HCV-RNA: 8420 UI/ml). Non sono stati evidenziati effetti collaterali di particolare rilevanza.

Discussione. Il rituximab è impiegato con successo nella terapia della crioglobulinemia mista HCV-correlata; inoltre è stato utilizzato in alcuni pazienti con GNM idiopatica. Il suo impiego nelle GN associate ad infezione da HCV è pertanto giustificato dal coinvolgimento immunologico con espansione dei linfociti B. In questi pazienti vi è una scarsa e spesso transitoria risposta alle altre terapie (interferone, corticosteroidi) e vi sono controindicazioni alle terapie immunosoppressive (ciclosporina, ciclofosfamide, azatioprina). In conclusione, l'utilizzo del rituximab nella GNM risulta essere una terapia alternativa ai più comuni trattamenti, sia immunosoppressivi che sintomatici (ACE-inibitori, anti-ipertensivi, lipopemizzanti); esso può ridurre la proteinuria, prevenire la progressione della GNM verso l'uremia terminale e ridurre notevolmente la carica virale. Questo caso suggerisce la possibilità di effettuare trial randomizzati controllati che coinvolgano un numero considerevole di pazienti per valutare gli effetti e la tollerabilità a lungo termine del rituximab.

26

CASO CLINICO ESORDITO COME "SINDROME DI BARTTER" E VARIATO IN "SINDROME DI GITELMAN" CONFERMATO DALL'ANALISI GENETICA

Conti G¹, Chimenz R¹, Tedeschi S², Syrén ML², Borsa Ghiringhelli N², Silipigni L¹, Coviello D², Fede C¹

¹ UO Nefrologia e Dialisi Pediatrica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina; ² Laboratorio di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

La sindrome di Gitelman è caratterizzata da alcalosi ipocloremia ipopotassiemia analogia alla sindrome di Bartter da cui si distingue per la presenza costante di spiccata ipomagnesemia ed ipomagnesiuria con ipocalciuria e per l'esordio più tardivo, per lo più in età scolare.

Noi poniamo all'attenzione il caso di una bambina che a 10 mesi ha presentato un esordio di tubulopatia renale tipico per "Sindrome di Bartter" che, con il passare degli anni, ha evidenziato i segni clinici di una "Sindrome di Gitelman" confermata dall'analisi genetica.

A. M., nata il 17/12/1997, sesso femminile. Anamnesi familiare riferita negativa per nefropatie. Anamnesi personale: ottavogenita, nata a 35 settimane da gravidanza gemellare esitata in parto distocico. Peso neonatale 2 Kg. Alla nascita sindrome da distress respiratorio. Dai primi mesi di vita scarso accrescimento ponderale. Nell'ottobre del '98 ricovero ospedaliero con rilievo di alcalosi metabolica. A giugno '99 per scarso accrescimento e ritardo neuromotorio nuovo ricovero con evidenza di alcalosi metabolica ipocloremia ed ipopotassiemia. Nel sospetto di "Sindrome di Bartter II", veniva avviato trattamento con potassio cloruro, non tollerando la somministrazione di indometacina. Nel maggio '05 ricovero in seguito ad iperpiressia con riscontro di alcalosi metabolica con ipopotassiemia e prima evidenza di lieve ipomagnesiemia (1.4 mg/dl).

Nel febbraio 2006 ricovero per approfondimenti diagnostici presso la nostra UO. Gli accertamenti ematochimici confermavano un'alcalosi metabolica con ipopotassiemia. Magnesemia ai limiti della norma (1.5 mg/dl), calciuria ai limiti bassi e potere di concentrazione urinaria conservato. Le frazioni di escrezione documentavano: FeK 46.1%; FeCl 3.2%; FeMg 14%. Ecografia renale nella norma senza segni di nefrocalcolosi. In base a tali dati si poneva il dubbio di "Sindrome di Gitelman". Infatti i successivi controlli hanno documentato una tendenza all'ipomagnesiemia che è diventata patologica (1 mg/dl) con necessità di supplementazione di magnesio. La conferma della diagnosi di "Sindrome di Gitelman" è stata data dall'analisi genetica che ha evidenziato la mutazione in omozigosi IVS9(+1)G>T sul gene SLC12A3.

Da allora la bambina è in terapia con Spironolattone e supplementi di potassio cloruro e magnesio con buon controllo dei parametri ematologici ed adeguato accrescimento staturo-ponderale.

28

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTALE IN UNA RAGAZZA DI 22 ANNI CON DIAGNOSI DI LES

Catapano F, Tirino G, Laurino S, Mascia S, Sosio R, Bertino V, Conte G
Cattedra di Nefrologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) nei pazienti con LES spesso precedono gli eventi trombotici di alcuni anni. Manifestazioni renali in pazienti con LES e positività per aPL non sempre sono riconducibili ai classici quadri morfologici di nefrite lupica o APS nephropathy.

Caso clinico. Donna di 22 anni in buona salute fino a febbraio 06, epoca in cui per anomalie urinarie si ricoverava presso la nostra Divisione di Nefrologia. In anamnesi era da segnalare familiarità per ipertensione arteriosa ed asma allergica. All'ingresso, la pressione arteriosa era 100/60 mmHg, il peso 80.2 Kg (BMI 30); la paziente era asintomatica e l'esame obiettivo negativo. Gli esami di laboratorio mostravano GB, 3.900; PLT, 141.000; UProt 2.5 g/die; C3/C4, 69/9 mg/dl; ANA 1:640; anti-RNP positivi; ACA e aPL IgG >120 e 67.5 GPL/ml; es. urine prot 2+, Hb 1+. Ecografia renale, Rx torace, ecocardiogramma, fundus oculi erano nella norma. Veniva eseguita biopsia renale. Al MO 18 glomeruli, di cui 1 globalmente sclerotico, lieve proliferazione mesangiale nei restanti, un'area di sclerosi segmentale in 2, ispessimento segmentale della membrana basale in alcuni; tubuli nella norma; piccoli infiltrati infiammatori nell'interstizio; un'arteriola con ialinosi di grado lieve. IF era negativa. Veniva iniziata terapia con ramipril 5 mg/die; per la persistenza di UProt 2.5 g/die, veniva aggiunto irbesartan 300 mg/die. Dopo 2 mesi UProt era 0.7 g/die. In settembre, per il persistere di segni di attività immunologica, la paziente cominciava terapia con prednisione 60 mg/die, omeprazolo 20 mg/die, calcio e vit. D e, per aPL positività, acetilsalicilato di lisina 160 mg/die. Dopo 2 mesi di terapia steroidea, leucociti, piastri, C3 e C4 si normalizzavano, ANA si riduceva a 1:120, UProt era 0.7 g/die e compariva positività per anti-dsDNA 264 U/ml.

Conclusioni. Il quadro clinico-laboratoristico della nostra paziente è suggestivo per LES, sebbene paucisintomatico. La nefropatia non è inquadrabile in una delle classi di nefrite lupica, essendo IF negativa; né è classificabile come APS nephropathy per l'assenza delle caratteristiche lesioni vascolari ed interstiziali. Pertanto, l'ipotesi più probabile è che sia una forma di GSFS associata ad aPL e LES. Non è ancora chiaro se questi quadri morfologici siano da attribuire alla malattia di base o se siano frutto di processi patogenetici concomitanti ma indipendenti. Nel nostro caso la risposta antiproteinurica a CEI+ARA fa propendere verso una forma secondaria ad obesità verosimilmente indipendente dalla malattia di base. La presenza di aPL in assenza di eventi trombotici e/o di aborti spontanei non consente di porre diagnosi di APS ma impone l'uso profilattico di antiaggreganti piastri. Infine, l'utilizzo della terapia steroidea, pur in assenza di sintomi e segni clinici, si è rivelato efficace nel migliorare i parametri laboratoristici ma, se sia opportuno o meno somministrarla nelle forme di pre-LES o LES paucisintomatico, è ancora oggetto di discussione.

27

INTERESSAMENTO RENALE IN UNA CASISTICA DI 100 PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITI SISTEMICHE ANCA-ASSOCIATE (VAA)

Grasselli C¹, Casazza I¹, Vaglio A¹, Manganelli P², Pesci A¹, Tumiatì B³, Garini G¹, Buzio C¹

¹ Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Parma; ² UO di Reumatologia e Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma; ³ Il Dipartimento di Medicina Interna, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. Le VAA sono un gruppo eterogeneo di patologie rare che comprende la Granulomatosi di Wegener (GW), la Sindrome di Churg-Strauss (SCS) e la Poliangeite microscopica (PAM). L' hallmark istologico comune che le caratterizza è la flogosi con necrosi fibrinoide dei piccoli vasi (arteriole, capillari o venele), con pochi o assenti depositi immuni. Il coinvolgimento renale è variabile per prevalenza e severità.

Scopi. Il nostro studio si propone di valutare la prevalenza, gli aspetti clinico-patologici e la prognosi del coinvolgimento renale in 100 pazienti affetti da VAA.

Pazienti e metodi. Abbiamo identificato 100 pazienti consecutivi affetti da VAA (45 GW, 32 SCS, 23 PAM), diagnosticati in reparti internistici (medicina interna, nefrologia, reumatologia, pneumologia ed altri) degli ospedali di Parma e Reggio Emilia dal 1990 al 2006. I dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti sono stati raccolti in un apposito database e regolarmente aggiornati durante l'intero follow-up.

Risultati. La popolazione in studio consisteva di 46 maschi e 54 femmine con un'età mediana di 63 anni (range 12-92). Erano presenti segni di interessamento renale in 57 pazienti (28 GW, 8 SCS, 21 PAM). Una glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) era documentata in 42 pazienti (74%) (19 GW, 2 SCS, 21 PAM), anomalie urinarie isolate in 13 pazienti (23%) (8 GW, 5 SCS) ed insufficienza renale cronica in 2 pazienti (4%) (1 GW, 1 SCS). Ventisei pazienti (47%) venivano sottoposti ad agobiopsia renale, con riscontro istologico di glomerulonefrite proliferativa extracapillare necrotizzante, ad eccezione di un paziente ove era presente un quadro compatibile con sclerosi glomerulare avanzata e flogosi interstiziale a discreta attività. Si riscontrava positività degli ANCA in 49 pazienti (25 GW, 4 SCS, 20 PAM) con interessamento renale su 55 valutabili (89%); di contro si riscontrava positività degli ANCA in 24 (14 GW, 8 SCS, 2 PAM) dei 42 pazienti valutabili (57%) senza interessamento renale. La differenza è risultata statisticamente significativa (P=0.003). In particolare tutti i pazienti che avevano manifestato una GNRP erano ANCA positivi. Dopo un follow-up mediano di 6 anni, 19 pazienti (10 GW, 2 SCS, 7 PAM) morivano (17 con interessamento renale: 9 GW, 1 SCS, 7 PAM) e 32 sviluppavano insufficienza renale cronica (17 GW, 15 PAM). La mortalità a 5 anni era del 30.8% [IC 95%, 12.3-49.3] nei pazienti con interessamento renale, mentre era del 4.7% [IC 95%, 2.5-6.9] nei pazienti senza interessamento renale (P=0.009), indipendentemente dal tipo di vasculite considerata.

Conclusioni. Le manifestazioni renali sono presenti in oltre il 50% dei pazienti affetti da VSPV ed il quadro prevalente è quello di una GNRP. La positività degli ANCA correla con un'elevata incidenza di coinvolgimento renale. La presenza di nefropatia condiziona negativamente la sopravvivenza dei pazienti con VAA.

29

SINDROME RENALE-POLMONARE IN 23 PAZIENTI AFFETTI DA POLIANGITE MICROSCOPICA (PAM)Grasselli C¹, Casazza I¹, Vaglio A¹, Manganelli P², Pesci A¹, Tumiatì B³, Garini G¹, Buzio C¹¹Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Parma; ²UO di Reumatologia e Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma; ³Il Dipartimento di Medicina Interna, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia**Introduzione.** La PAM è una vasculite ANCA-associata (VAA) in cui sono prevalenti l'interessamento renale con glomerulonefrite proliferativa extracapillare necrotizzante (GPEN) e quello delle basse vie aeree con capillarite polmonare.**Scopi.** Il nostro studio si propone di valutare la prevalenza, gli aspetti clinico-patologici e la prognosi di 23 pazienti affetti da PAM con contestuale interessamento renale da GPEN e polmonare da emorragia alveolare (EA).**Pazienti e metodi.** La diagnosi di PAM veniva posta, in accordo con le definizioni della Chapel Hill Consensus Conference del 1993, sulla base del riscontro all'istologia renale di GPEN e della presenza di EA da capillarite polmonare; per la diagnosi di EA ci si avvaleva dei dati clinici (astenia, dispnea), laboratoristici (rapida anemia) e strumentali (Rx o TC torace con aspetto "a vetro smerigliato"); alcuni pazienti effettuavano anche un lavaggio broncoalveolare (BAL), per confermare la diagnosi clinica.**Risultati.** La popolazione studiata consisteva di 9 maschi e 14 femmine, con un'età mediana di insorgenza di 70 anni (12-82). Una glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) si manifestava in 21 di questi pazienti (91%) e in 8 (38%) si presentava in contemporanea ad EA. Dodici dei 21 pazienti che avevano manifestato GNRP venivano sottoposti ad agobiopsia renale, con riscontro istologico di GPEN; in tutti e 8 i pazienti con EA era documentata severa anemia (Hb media 8.1 ± 1.8 g/dl) e opacità "a vetro smerigliato" all'Rx torace; solo 3/8 effettuavano un BAL, ed in tutti e 3 i casi si riscontravano emossiderofagi. Nel 96% dei pazienti erano presenti sintomi sistemici: febbre (68%), artralgie/mialgie (59%), calo ponderale (50%); sintomi a carico di orecchio, naso e gola erano presenti nel 43% dei casi e manifestazioni cutanee nel 6%. Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili a pattern perinucleare (P-ANCA) erano positivi in tutti e 21 i pazienti con GNRP, mentre nei due pazienti senza interessamento polmonare gli ANCA erano positivi ma a pattern misto. Tutti i pazienti venivano trattati con corticosteroidi; l'83% in associazione con ciclofosfamide, il 13% con metotrexate, oltre ad un 13% che veniva sottoposto anche a plasmateresi e infusione di immunoglobuline ad alte dosi. Il follow-up mediano era di 42 mesi (range 1-197). La mortalità complessiva a 10 anni era del 30.4% (7/23), mentre era del 25% nei pazienti con interessamento renale-polmonare (P=0.41). Dei 7 pazienti deceduti, 3 morivano per cause legate alla vasculite o alla tossicità da terapia. Il 33% dei pazienti con interessamento renale necessitava di un trattamento dialitico sostitutivo, mentre in 4 dei pazienti con EA persistevano alterazioni all'esame spirometrico.**Conclusioni.** Il coinvolgimento renale e polmonare in corso di PAM è un evento che interessa circa un terzo dei pazienti affetti ma non ne condiziona significativamente la prognosi in termini di morbilità e mortalità.

30

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA OLIGO-ANURICA IN CORSO DI SINDROME NEFROSICA A MINIMAL CHANGES O GLOMERULOSCLEROSI FOCALI NON AVANZATA.Stellato T¹, Cappelleri A¹, Farina M², Pisano L³, Scanziani R³, Tomasi A⁴, Banfi G⁵, Imbasciati E⁶, Stella A^{1,6}¹Divisione di Nefrologia, Ospedale S. Gerardo, Monza; ²Unità di Nefrologia, Ospedale di Lodi; ³Unità di Nefrologia, Ospedale di Desio, Desio, Monza; ⁴Unità di Nefrologia, Ospedale di Vimercate, Vimercate, Monza; ⁵Policlinico IRCCS, Milano; ⁶Scuola di specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi Bicocca, Monza**Introduzione.** L'insufficienza renale acuta (IRA) oligo-anurica è una rara complicazione della sindrome nefrosica (SN) a minimal changes (MC) o glomerulosclerosi focale (FSGS) dell'adulto. In una review di letteratura nel 1992 venivano riportati 79 casi (AJKD 19:201-13, 1992). Da allora sono stati pubblicati solo sporadici case report.**Scopo.** Descrivere le caratteristiche cliniche e istologiche dei pazienti con IRA in corso di SN a MC o GSFs non avanzata.**Pazienti e metodi.** Da una indagine pilota in 5 centri di nefrologia lombardi sono stati identificati 7 casi (6 maschi, età 44-73) rispondenti a queste caratteristiche: sindrome nefrosica non sistemica, assenza di fattori tossici, deidratazione o ipotensione, IRA necessitante dialisi, biopsia renale eseguita in fase oligurica, quadro istologico di MC o FSGS non avanzata (lesioni sclerosanti ≤ 25% dei glomeruli, assenza di fibrosi interstiziale).**Risultati.** In tutti i casi l'IRA è insorta all'esordio della SN, caratterizzata da edemi gravi e proteinuria elevata (da 5 a 15 g/24h). Sei pazienti erano ipertesi all'esordio. La biopsia renale dimostrava MC in 5 casi, FSGS in 2; lesioni tubulari (necrosi in 3 vacuolizzazione in 4), arteriolosclerosi in 2 casi. Tutti i pazienti sono stati trattati con steroidi (prednisone 1 mg/kg per 4-6 settimane, quindi a scalare) e hanno avuto una ripresa della funzione renale dopo 1-5 settimane di emodialisi e una risposta agli steroidi con remissione completa (6) o parziale (1) della SN. Una o più recidive della SN sensibili agli steroidi sono state osservate in 4 casi.**Conclusioni.** L'IRA in corso di MC e FSGS è una rara complicazione, non legata a fattori esogeni. Compare all'esordio di una grave SN e si associa a lesioni tubulari severe. Il riconoscimento tempestivo e il trattamento steroideo consentono di ottenere la ripresa della funzione renale in parallelo con la risposta sulla proteinuria.

32

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) DEL MICOFENOLATO-MOFETILE (MMF) E MICOFENOLATO SODICO (CS-MPS) IN BAMBINI CON SINDROME NEFROSICA CORTICO-DIPENDENTE (SNCD) E NEFRITE LUPICA (NL)Caropreso M¹, Nuzzi F¹, Malgieri G¹, D'Armiento M², Balletta MM³, Ferretti A¹, Pota A¹, Pecoraro C¹¹Dipartimento di Nefro-Urologia, A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli; ²Istituto di Anatomia Patologica, Università "Federico II", Napoli; ³Cattedra di Nefrologia, Università "Federico II", Napoli**Introduzione.** Finora il Therapeutic Drug Monitoring (TDM) del MMF e del CS-MPS è stato studiato soltanto nei pazienti trapiantati dove la concomitante assunzione di farmaci anti-rietto, principalmente gli steroidi, interferisce con la clearance del MP.**Pazienti e metodi.** Abbiamo valutato il TDM del MMF in 35 bambini (M19, età media 11.2 aa, 3.1-18) affetti da Sindrome Nefrosica Cortico-dipendente (SNCD) e 12 (3M, età media 16.4 aa, 3.5-11.6) con nefrite lupica (NL) e il TDM del CS-MPS in 10 bambini (5M, età media 6.3 aa, 3.5-11.6) con SNCD e 3 ragazze con NL (età media 18.1 aa, 15.6-20.2) Il nostro studio può rappresentare un modello "puro" perché la maggior parte dei pazienti (62%) ha ricevuto soltanto il MMF, 18 (38%) hanno ricevuto anche il Prednisone.**Risultati.** La dose media somministrata di MMF e CS-MPS è stata rispettivamente di 29 mg/kg/die e 24 mg/kg/die; il valore medio dei through-level è stata 2.4 µg (0.9-4.2) in entrambi i gruppi. Dopo la somministrazione orale, la biodisponibilità media è del 90% con un Tmax medio di 56 min (15-70) per il MMF e 250 min (80-270) per il CS-MPS. I corticosteroidi interferiscono con l'AUC ma non con il Tmax. Abbiamo potuto valutare il TDM di entrambi i farmaci negli stessi soggetti. In 2 bambini con NSCD e 2 con NL, il MMF è stato sostituito con il EC-MPS per il sopraggiungere di effetti collaterali gastrointestinali. Il TDM del CS-MPS ci ha dimostrato che il CS-MPS somministrato a stomaco vuoto raggiunge la massima concentrazione dopo 2 h con la stessa AUC del MMF. Inoltre, in corso di terapia con CS-MPS i sintomi gastrointestinali sono scomparsi inducendoci a sospendere i farmaci gastroprotettori.**Conclusioni.** La nostra esperienza suggerisce che in bambini con SNCD e NL trattati con MMF e EC-MPS, il TDM è utile per evitare i rischi relativi allo stretto intervallo di concentrazione del farmaco tra mancanza di efficacia e tossicità, per individuare i pazienti con scarsa compliance e per standardizzare le dosi terapeutiche nei bambini più piccoli, caratterizzati da un volume di distribuzione relativamente più ampio ed un metabolismo epatico più elevato.

31

L'ECOCOLORDOPPLER EVIDENZIA I VASI ANOMALI RENALI E RIDUCE IL RISCHIO EMORRAGICO PER LA BIOPSIA RENALEInnocenti M¹, Pasquariello A¹, Grassi G¹, Paoletti S¹, Panichi V¹, Napoli V², Rindi P¹
¹U.O. Nefrologia, Azienda Ospedaliera ed Universitaria, Pisa; ²U.O. Radiologia, Azienda Ospedaliera ed Universitaria, Pisa**Introduzione.** La biopsia renale è una procedura essenziale per la diagnosi delle nefropatie: i rischi emorragici connessi alla manovra sono stati ridotti dall'uso della guida ecografica continua e dagli aghi automatici. È ormai dimostrato che l'esperienza dell'operatore consente sia di ridurre i passaggi dell'ago con una maggiore sicurezza della manovra, sia di ottenere un campione tissutale adeguato per numero di glomeruli.**Scopo dello studio.** Lo studio ecocolor Doppler dei vasi renali preliminare alla biopsia è in grado di identificare i vasi anomali, sia arteriosi (arterie sovranumerarie) che venosi (vasi perforanti). In presenza di vaso anomalo l'esame consente di evidenziare la localizzazione nel rene (polo inf-sup, zona mediale, faccia anteriore o posteriore dell'organo) e quale organo è interessato (monolaterale o bilaterale). In base a queste informazioni l'operatore può decidere su quale rene eseguire la biopsia e, nel raro caso di varianti bilaterali, può proporre la biopsia percutanea con assistenza laparoscopica.**Metodi.** Abbiamo raccolto la casistica di biopsie renali eseguite da un singolo operatore (nefrologo esperto in ecografia) con guida ecografica continua ed ago automatico in un unico centro nell'anno 2006; 41 pazienti (23 femmine 18 maschi, età media 43.8 anni range 16-85, creatinemia media 1.5 mg% range 0.6-4) candidati alla biopsia hanno eseguito un ecocolor Doppler dei vasi renali per escludere la presenza di vasi anomali; l'indicazione alla biopsia ed i requisiti clinico-laboratoristici erano in accordo con i criteri delle Linee Guida SIN. Sono state eseguite 34 biopsie (33 su reni nativi, 1 su rene trapiantato), in 30 casi la biopsia è stata eseguita con un solo passaggio, in 3 con due, in uno con 3.**Risultati.** 26 pazienti sono risultati privi di anomalie vascolari renali; in 5 sono stati evidenziati vasi anomali (7 vasi arteriosi - 8 vasi venosi); in 6 di questo gruppo si è deciso di non eseguire la biopsia percutanea per il rischio aumentato in considerazione del quadro clinico; un paziente è stato sottoposto a biopsia percutanea con assistenza laparoscopica. Nella popolazione studiata la prevalenza di vasi anomali risulta del 36.5%; le complicanze emorragiche sono risultate: un caso di macroematuria, uno di ematoma perirenale (entrambi i casi si sono risolti rispettivamente in 2 e 7 gg di riposo); la paz. con ematoma perirenale apparteneva al gruppo con anomalie vascolari (vasi venosi perforanti a sn); la biopsia è stata eseguita a ds; tutti i prelievi sono risultati diagnostici.**Conclusioni.** La nostra casistica riferita ad un singolo centro, pur essendo costituita da un numero limitato di casi, ha evidenziato un'alta prevalenza di anomalie vascolari, sia arteriose che venose, riscontrate con l'ecocolor Doppler dei vasi renali; questa metodica ha un'alta sensibilità e specificità se affidata a mani esperte. La presenza dei vasi anomali aumenta il rischio di complicanze emorragiche post-biopsie; appare quindi indispensabile la loro ricerca; il loro riscontro indirizza l'operatore o per la biopsia nell'organo non interessato o per l'assistenza laparoscopica.

33

BIOPSIA PERCUTANEA ECOGUIDATA SU RENI NATIVI: COME RIDURRE IL RISCHIO EMORRAGICO E IL NUMERO DEI PRELIEVI NON IDONEI PER LA DIAGNOSI USANDO UNA FORMULA MATEMATICA

Pasquariello A, Innocenti M, Paoletti S, Kanaki A, Pasquariello G, Biassoli E, Grassi G, Sami N, Panichi V
Divisione Nefrologica e UO Nefrologia Universitaria, Pisa

Introduzione. In poco più di mezzo secolo la biopsia renale percutanea è diventata uno strumento di uso comune nei centri nefrologici di tutti i paesi del mondo, sia in campo diagnostico che di ricerca. Nonostante i progressi raggiunti riguardo la sicurezza del paziente con l'uso di aghi automatici e l'ausilio della guida ecografica continua, essa non è esente da rischi ed inoltre in tutte le serie riportate in letteratura, esiste una percentuale variabile dal 2.1 al 4.5 % di campioni di tessuto renale privi di glomeruli non idonei per la diagnosi. Al fine di ridurre le complicanze emorragiche relative alla biopsia renale e di aumentare la percentuale di prelievi idonei per la diagnosi, abbiamo messo a punto una formula matematica per verificare la distanza reale della superficie posteriore del polo renale inferiore dalla superficie cutanea lombare.

Metodi. Dal 2005 al 2006 nel nostro Centro Nefrologico abbiamo eseguito la biopsia renale percutanea sotto guida ecografica continua a 70 pazienti consecutivi (25 maschi, 45 femmine di età variabile da 21 a 73 anni) usando un ago automatico graduato 14 gauge, seguendo in tempo reale la penetrazione dell'ago verso il polo renale e prelevando il campione di tessuto renale esattamente alla profondità calcolata applicando una formula matematica prima di iniziare la procedura. In tutti i casi abbiamo eseguito un solo prelievo con un solo tentativo ed abbiamo considerato ottimale il frustolo di tessuto costituito da corticale con capsula adesa e con un sufficiente numero di glomeruli (normalmente non inferiore a 10). La formula matematica: peso corporeo (PC) espresso in ettogrammi diviso l'altezza (H) espressa in centimetri, meno 0.5 (PC/H - 0.5) è basata su due variabili fisiche del paziente e permette di rilevare il calcolo teorico della profondità ottimale della punta dell'ago alla quale effettuare il prelievo biopsico tissutale. Per esempio, la distanza teorica ottimale alla quale eseguire il prelievo biopsico in un paziente di 75 kg (700 hg) di peso corporeo ed un'altezza di 170 cm è di $700/170 - 0.5 = 3.5$ cm.

Risultati. Tutti i campioni agobiopsici renali (100%) sono risultati idonei per la diagnosi con un numero medio di 30 glomeruli ed un range variabile tra 19 e 80 glomeruli. Nessun paziente ha presentato macroematuria né una maggiore complicanza. Soltanto 2 pazienti hanno presentato un piccolo ematoma sottocapsulare asintomatico, e altre due pazienti dolore al fianco sinistro per ematoma muscolare.

Conclusioni. Riteniamo che l'utilizzo di questa semplice formula matematica nella biopsia percutanea ecoguidata dei reni nativi potrebbe rappresentare un utile strumento per ridurre le complicanze postbiopsiche ed il numero di prelievi non idonei.

34

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA NEFROCALCINOSI SECONDARIA ALL'USO DI PURGANTI A BASE DI SOLFATO: UN RUOLO FAVORENTE PER L'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO?

Lazzarich E¹, Canavese C¹, Barbieri S², Fenoglio F¹, Bozzola C³, Monga G³, Stratta P¹

¹SCDU Nefrologia e Trapianto, Università del Piemonte Orientale, ASO Maggiore della Carità, Novara; ²UO Dialisi, Alba, Cuneo; ³SCDU Anatomia Patologica, Università del Piemonte Orientale, ASO Maggiore della Carità, Novara

Sono stati recentemente pubblicati alcuni casi di pazienti che hanno sviluppato una insufficienza renale acuta (IRA) da nefrocalcinosi secondaria all'uso di purganti intestinali a base di solfati assunti per via orale, tanto che l'evento avverso è segnalato in un FDA Alert del 5-2006 come "rara ma seria forma di IRA". La rarità del riscontro a fronte della grande estensione dell'uso del prodotto ha portato alla ricerca di fattori favorevoli, che la stessa FDA ha identificato in: età avanzata, pregressi problemi nefrologici, insufficienza cardiaca e assunzione contemporanea di farmaci nefrotossici. Scopo di questa lavoro è riportare un caso analogo a quelli precedentemente segnalati in letteratura, che consente tuttavia di ipotizzare la presenza di un altro fattore di rischio per questo tipo di IRA particolarmente severa.

Una paziente di 65 anni, con anamnesi nefrologica precedente muta e valori di creatinemia nella norma (0.9-1.2 mg/dl) nel ricovero di dicembre 2004 per laparotomia esplorativa a causa di sub-occlusione intestinale da briglie pelvichecilio. A giugno 2005 veniva avviata a colonoscopia a causa di un progressivo dimagrimento. Per questo assumeva, nell'ambito del protocollo di preparazione, Phospholax 80 ml (20 ml per 4) per os = 40 mg di fosfato di sodio nel giorno precedente la manovra.

Dal giorno successivo comparivano nausea e vomito accompagnati a malessere generale, che inducevano ad effettuare controlli medici dopo una settimana, da cui risultava creatinemia di 4.5 mg/dl in presenza di reni ecograficamente normali ed esame urine del tutto indifferente. La biopsia renale dimostrava un quadro di nefrocalcinosi diffusa con massiva distruzione delle strutture tubulo-interstiziali. La calcemia era 10.8 mg/dl, la fosforemia 2.9 mg/dl e il PTH attivo 130 pg/ml (valori normali <30). La scintigrafia paratiroidea confermava la presenza di un adenoma in sede inferiore sinistra, che veniva rimosso chirurgicamente. La funzione renale non peggiorava ulteriormente nei mesi successivi, con valori di creatinemia stabili intorno a 4 mg/dl.

Il caso descritto dimostra come una nefrocalcinosi da purganti a base di fosfato possa instaurarsi sul terreno favorente di un iperparatiroidismo primitivo subclinico. Dal momento che questa condizione può passare spesso inosservata, soprattutto nelle forme lievi, ed è verosimilmente più frequente del previsto, proporremo di aggiungere questo fattore tra gli elementi predisponenti potenzialmente coinvolti nell'instaurarsi di questa rara ma molto grave complicanza nefrologica. I meccanismi favorevoli potrebbero essere sia locali a livello renale, per la pre-esistenza di un milieu ad elevata saturazione di fosfato e calcio, che endocrini a livello gastroenterico, con un maggior assorbimento del fosfato contenuto nei purganti per effetto dell'ormone paratiroideo.

36

DELEZIONE DEL GENE PAX2 IN UNA PAZIENTE CON IPOPLASIA RENALE SENZA COLOBOMA OTTICO

Benetti E¹, Artifoni L², Salvati L³, Pinello L⁴, Perrotta S⁵, Zacchello G¹, Murer L^{1,2}

¹Unità di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²Laboratorio di Nefrologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ³Servizio di Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ⁴Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ⁵Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli, Napoli

PAX2 è un fattore di trascrizione della famiglia di geni paired-box ed è ampiamente espresso durante lo sviluppo della componente sia duttale sia mesenchimale del sistema urogenitale.

Nell'uomo, mutazioni di un allele del gene PAX2 sono state descritte in pazienti con la sindrome Rene-Coloboma (RCS), a trasmissione autosomica dominante, e recentemente in pazienti con ipoplasia renale isolata.

Riportiamo il caso di una bambina di 6 anni con delezione completa di una copia del gene PAX2.

La bambina era giunta alla nostra osservazione all'età di 5 mesi, con insufficienza renale cronica, associata a dismorfismi facciali, ritardo psicomotorio e lassità articolare. L'ecografia renale evidenziava un'ipoplasia del rene sinistro, con rene controlaterale di dimensioni ai limiti inferiori della norma, iperecogenicità diffusa ed alterazione della differenziazione corticomidollare. La cistografia minzionale non mostrava reflusso vescicoureterale. Una valutazione oftalmologica escludeva la presenza di coloboma ottico o di altre anomalie oculari. Una risonanza magnetica cerebrale dimostrava un lieve dismorfismo del ventricolo laterale sinistro. Ulteriori indagini strumentali permettevano di escludere anomalie cardiache o a carico di altri organi.

L'indagine citogenetica evidenziava una delezione interstiziale di 7.9 Mb nel braccio lungo del cromosoma 10, che comprendeva il locus del gene PAX2.

A nostra conoscenza, questo è il primo caso di delezione completa con aploinsufficienza del gene PAX2 nell'uomo. Il fenotipo renale osservato nella nostra paziente conferma che l'aploinsufficienza di PAX2 è fortemente associata ad anomalie dello sviluppo renale, mentre l'assenza di coloboma ottico mette in discussione il ruolo di questo gene nella determinazione delle anomalie oculari.

Inoltre, questo primo caso di delezione completa di PAX2 non associata a malformazioni oculari suggerisce che l'analisi genetica di PAX2 nei pazienti con anomalie dello sviluppo renale, sia sindromiche sia isolate, sia condotta non solo per la ricerca di mutazioni ma anche di delezioni.

35

UTILIZZO IN NEFROLOGIA DI UN NUOVO METODO PER IL DOSAGGIO SU SIERO DELLE CATENE LEGGERE LIBERE PER LO SCREENING DI MIELOMA, AMILOIDOSI AL E MALATTIA DA CATENE LEGGERE

Gregorini G¹, Valerio F¹, Mazzola G¹, Ricotta D², Frutarol T², Tardanico R³, Cancarini G¹

¹Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Brescia, Brescia; ³Divisione e Cattedra di Anatomia Patologica, Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. Mieloma-kidney (MMK), amiloidosi AL (AAL) e malattia da catene leggere (LCDD) sono patologie generate da concentrazioni anomale nel siero di catene leggere libere (sFLC) monoclonali. Di recente è stato introdotto un nuovo immuno-assay (sFLC, the Binding Site®) per il dosaggio di sFLC, con la più elevata sensibilità e specificità finora riportate. La combinazione di elevati livelli di sFLC kappa (k) e/o lambda (λ) con alterato rapporto k/λ si assocerebbe sempre a una di queste malattie. L'uso estensivo del test potrebbe portare ad un aumento del numero delle diagnosi ed a una diagnosi più precoce. Scopo dello studio è stato applicare tale test in una popolazione selezionata di pazienti (pz) nefropatici e correlare i risultati ottenuti con la diagnosi clinica.

Pazienti e metodi. In 38 pz incidenti, ricoverati presso la nostra Divisione tra l'1/12/2005 e il 31/12/2006 e selezionati per età > 40 anni, presenza di proteinuria con o senza insufficienza renale cronica (IRC) da nefropatia non diagnosticata, si eseguiva il dosaggio su siero di sFLC con the sFLC, the Binding Site® e calcolato il rapporto k/λ. Nella popolazione generale, il test considera valori normali di sFLC k e λ, quelli compresi rispettivamente tra 3.3 e 19.4 mg/dl e 5.7 e 26.3 mg/dl; il rapporto k/λ normale è 0.26-1.65. Dei 38 pz, 27 maschi e 11 femmine, con età media di 70±10 anni (range 43-85), 3 erano affetti da AAL, 5 da MMK, 2 da LCDD e 28 da nefropatia determinata da altra causa. IRC era presente in 36 pz (95%), di grado avanzato in 20 (55%).

Risultati. In base al rapporto k/λ (normale o patologico con eccesso di k o λ) i pazienti sono stati divisi in tre gruppi. I risultati ottenuti sono riportati nella seguente tabella:

(segue)

	Rapporto kappa/lambda								
	Normale			Patologico: eccesso di Kappa			Patologico: eccesso di Lambda		
	k mg/dl	mg/dl	k/λ	k mg/dl	mg/dl	k/λ	k mg/dl	mg/dl	k/λ
media	75.21	77.83	1.12	285.01	48.63	97.97	23.17	996.69	0.06
mediana	62.24	61.45	1.22	173.42	34.16	2.09	15.95	629.63	0.02
deviazione standard	68.34	60.92	0.36	448.71	36.69	253.83	23.16	1302.93	0.09
minimo	10.30	13.37	0.33	44.44	1.92	1.68	2.33	190.20	0.00
massimo	343.12	243.00	1.61	1290.77	91.39	673.61	65.52	4109.00	0.26
diagnosi clinica	numero pz								
AAL	1*			0			2		
MMK	0			1			4		
LCDD	1*			0			1		
altro	21			6			1**		

* precedentemente trattate; ** in corso diagnostica

Conclusioni. A causa della presenza di IRC nella maggior parte dei pz, i livelli di sFLC (sia k che λ) ottenuti erano superiori al range di norma. I pazienti con diagnosi di nefropatia diversa da MMK, AAL e LCDD o con AAL/LCDD in remissione dopo trattamento, tuttavia, presentavano un rapporto k/λ normale nella maggior parte dei casi (63%), mentre un rapporto k/λ nettamente alterato si associava solo alla diagnosi clinica di MMK, AAL e LCDD. In 6 pazienti, tutti con IRC avanzata, veniva infine riscontrato un rapporto k/λ lievemente aumentato per eccesso di k. Tale dato, già noto in letteratura, sarebbe da imputare a una maggiore ritenzione in corso di IRC terminale di catene k, fisiologicamente prodotte in maggiore quantità rispetto alle λ.

37

Complessivamente i nostri paz presentano nefropatie rare o atipiche, tutte con IF negativa, che si sviluppano contemporaneamente alla GM. Nei 3 paz con GNPM, tutti trattati perché affetti da MM, si verifica una guarigione clinica della nefropatia. L'ipotesi che in questi 3 paz il MM si sia casualmente associato ad una GNPM primitiva, nefropatia rara se a IF negativa, sembra poco probabile. L'osservazione che in tutti e tre i casi si è verificata una guarigione clinica della nefropatia rende l'ipotesi della casuale associazione tra la nefropatia e il MM ancora meno probabile e invece molto più probabile l'ipotesi che la nefropatia, anche se ad IF neg., sia secondaria al MM.

Conclusioni. I nostri dati ci fanno ipotizzare che nei nostri 3 paz, affetti contemporaneamente da MM e GNPM ad IF neg., la nefropatia sia secondaria all'emopatia nonostante la negatività dell'IF e che la sua guarigione clinica sia l'effetto del trattamento ematologico.

38

NEFROPATIE IN CORSO DI GAMMOPATIE MONOCLONALI: LA NEGATIVITÀ DELL'IF ESCLUDE LA SECONDARIETÀ DELLA NEFROPATIA?

Bianchini G¹, Ruggiero B¹, Petrucci MT², Tafuri A², Onetti Muda A³
¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma; ²Dipartimento Biotecnologie cellulari ed Ematologia, Università "La Sapienza", Roma; ³Divisione Medicina e Patologia Sperimentale, Università "La Sapienza", Roma

Introduzione. Le gammopatie monoclonali (GM) provocano frequentemente nefropatie secondarie caratterizzate dalla positività all'IF per la CL e/o P.

Scopo. Presentare 7 paz in cui erano contemporaneamente presenti una GM ed una nefropatia a IF neg. In 3 casi, trattati per l'emopatia, la nefropatia è andata incontro a guarigione clinica.

Pazienti e metodi. vedi Tabella

Pz/età/ sesso	Emopatia BR	terapia	creatinina		FU (aa)	Es. urine		
			si	no			pre	post
1/58/M	MM	GNPM	X		1.6	1.2	7	ME
2/68/M	MM	GNPM	X		3.2	1.5	8	ME
3/60/M	GMB	GN similidiabetica		X	2	HD	6.5	SN
4/68/M	GMB	GNPD simil post-infettiva		X	3.5	HD	0.5	SN
5/54/M	GMB	MDD		X	1.5	2	1	SN
6/63/M	MM	GNPM	X		2	1	3	ME
7/54/M	GMB	GND lobulare		X	1.5	2	1	SN

Legenda. MM = mieloma multiplo; GMB = gammopatia monoclonale benigna; GNPM = GN proliferativa mesangiale, MDD = malattia a depositi densi; ME = macro e microematuria, SN = sind. nefrosica.

Risultati. In tutti e 7 i paz la GM veniva diagnosticata durante l'iter diagnostico della nefropatia. Tutti i paz avevano una riduzione della FR; 3 paz (1-2-6) presentavano macro e microematuria, 4 paz (3-4-5-7) presentavano sindrome nefrosica. La BR dimostrava: in 3 casi una GN proliferativa Mesangiale, in 1 caso rispettivamente una GN simil diabetica, una GN simil-post-infettiva, una Malattia a Depositati Densi e una GN lobulare. In tutti i casi l'IF era negativa. La GM era un MM in 3 casi e una Gammopatia Monoclonale Benigna (GMB) in 4 casi. Nei 3 paz con MM, tutti con una GNPM (1-2-6), nel corso del trattamento per il MM, si è verificata una guarigione clinica della nefropatia con ritorno ai valori basali della creatinina e la normalizzazione dell'esame urine. Dei 4 paz (3-4-5-7) con GMB, tutti non trattati, due sono evoluti (in 6 e 0.5 anni di FU) verso l'IRCT e due paz mostrano un peggioramento della FR dopo circa 1 anno.

(segue)

EFFETTO ANTI-Infiammatorio del Micofenolato Mofetile nella Terapia della Nefropatia Lupica Proliferativa

Esposito P, Balletta M, Del Prete MA, De Cicco M, Marotta P, Andrietti M, Procino A, Bisesti V, Memoli B
 Dipartimento di Nefrologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Introduzione. Il Lupus Eritematoso Sistemico (SLE) è una patologia associata ad un elevato rischio cardiovascolare non completamente spiegato dai fattori di rischio tradizionali ed in parte attribuito allo stato infiammatorio cronico presente in tale patologia. Il trattamento di mantenimento convenzionale consiste nell'uso del prednisone in associazione a ciclofosfamide (Cyclo) e azatioprina o a ciclosporina A (Cys A). L'uso del Micofenolato Mofetile (MMF) è stato recentemente proposto come alternativa valida e sicura per controllare l'attività della malattia. Scopo del nostro studio è stato valutare gli effetti della terapia di mantenimento convenzionale e del trattamento con MMF sulla condizione infiammatoria cronica in corso di SLE.

Pazienti e metodi. È stato disegnato uno studio longitudinale su 14 pazienti con diagnosi biptica di nefrite lupica proliferativa (classi WHO III,IV,Vb). Dopo la diagnosi, i pazienti sono stati sottoposti a terapia di induzione con steroidi prima e.v. e poi per os e con Cyclo in boli mensili e.v. per sei mesi (fase 1). Successivamente sono stati trattati con terapia convenzionale di mantenimento con prednisone e Cys A per 12 mesi (fase 2). Dopo questa fase è stato introdotto in terapia il MMF, in associazione al prednisone, ed i pazienti sono stati valutati per altri 12 mesi (fase 3). All'inizio e alla fine di ogni fase sono stati misurati l'indice di attività clinica di malattia (SLEDAI 2K), gli anticorpi antinucleo, gli anti DNA a doppia elica (Anti-dsDNA), la funzione renale e la proteinuria (espressa come rapporto di Proteine/Creatinina urinarie). La condizione infiammatoria è stata valutata attraverso la misurazione dei livelli sierici di fibrinogeno, di proteina C-reattiva (CRP) e di acido urico. È stato, inoltre, misurato il rilascio dell'Interleuchina 6 (IL-6) da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico isolate dai pazienti.

Risultati. Il trattamento di induzione ed il trattamento convenzionale di mantenimento sono risultati in grado di diminuire la proteinuria e controllare l'attività clinica di malattia, ma non hanno avuto alcun effetto sugli indicatori infiammatori. Dopo 12 mesi di terapia con MMF, i pazienti hanno mostrato una diminuzione significativa della proteinuria, degli anti-dsDNA e dello SLEDAI 2K (p < 0.001 contro i valori basali). Inoltre sono state evidenziate diminuzioni significative dei livelli sierici di CRP e di acido urico (p < 0.001 per CRP e p < 0.05 per l'acido urico). Anche il rilascio di IL-6 da parte delle cellule mononucleate è risultato significativamente ridotto (p < 0.001).

Conclusioni. Il trattamento della nefrite lupica proliferativa con regime terapeutico che include il MMF è capace di controllare sia l'attività clinica della malattia che lo stato infiammatorio ad essa associato. Tale effetto anti-infiammatorio, data la stretta correlazione tra infiammazione cronica, aterosclerosi e patologia cardiovascolare, suggerisce che la terapia di mantenimento con prednisone e MMF potrebbe essere utile per migliorare gli outcome cardiovascolari nei pazienti affetti da nefrite lupica proliferativa.

39

GN EXTRACAPILLARE POST-INFETTIVA SECONDARIA AD ENDOCARDITE ASINTOMATICA: CASO CLINICO

Mezzopane D, De Fabritiis M, Di Turo AL, Di Palma AM, Tedesco A, Infante B, Stallone G, Gesualdo L

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Foggia; SC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Lorenzo Bonomo", Andria

La glomerulonefrite rapidamente progressiva è una nefropatia caratterizzata dal rapido incremento degli indici di funzionalità renale associato ad oligoanuria, con quadro istologico di proliferazione cellulare extracapillare e necrosi della parete dei capillari glomerulari.

Numerose cause, tra cui infezioni, farmaci e solventi, possono determinare l'attivazione di linfociti T e monociti-macrofagi che determinano, attraverso la produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie e pro-coagulanti, la formazione di semilune a livello del glomerulo renale.

Riportiamo il caso clinico di una donna di 63 anni, giunta alla nostra osservazione per insufficienza renale acuta (creatininemia di 8.2 mg/dl, azotemia 205 mg/dl), ipertensione, oligoanuria, macroematuria, manifestazioni purpuriche a carico degli arti inferiori. L'anamnesi patologica prossima rivelava intervento chirurgico di posizionamento di pace-maker defibrillatore per tachicardia ventricolare ad alta frequenza. La ricerca degli autoanticorpi ANA, ANCA e anti-ds DNA risultava negativa; gli indici di flogosi (VES e PCR) notevolmente aumentati; all'esame delle urine presenza di emazie, cilindri ematici e jalone-granulosi. L'ecografia renale mostrava normale morfologia di entrambi i reni e normale spessore cortico-midollare. La paziente veniva pertanto sottoposta a biopsia renale; il quadro istologico deprimeva per una "glomerulonefrite necrotizzante extracapillare". Veniva avviata terapia immunosoppressiva con steroidi ad alto dosaggio e ciclofosfamide (sospesa in ottava giornata per insorgenza di pancitopenia), associata ad infusione di plasma fresco. La paziente veniva dimessa dopo circa tre settimane con un completo recupero della funzione renale.

Un mese dopo la dimissione, la paziente giungeva nuovamente alla nostra attenzione per ipertensione, contrazione della diuresi, edemi declivi, tumefazione dolente in sede del defibrillatore sottocutaneo. Gli esami ematochimici evidenziavano un nuovo peggioramento della funzione renale (creatininemia 2.8 mg/dl). Veniva eseguita una emocoltura che risultava positiva per *Staphylococcus Aureus* beta-lattamasi e meticillino-resistente (MRSA). L'ecocardiogramma, eseguito per la valutazione funzionale del defibrillatore, mostrava un quadro compatibile con endocardite. Si procedeva, pertanto, alla rimozione chirurgica del defibrillatore e si impostava terapia antibiotica mirata con remissione completa della sintomatologia. Il solo trattamento antibiotico consentiva la remissione dello stato febbrile ed il completo recupero della funzione renale.

La glomerulonefrite necrotizzante extracapillare raramente si associa ad un processo infettivo. Un quadro di insufficienza renale acuta, porpora e febbre resistente ai comuni trattamenti antibiotici ed antipiretici, può pertanto condurre a diagnosi errate e a trattamenti immunosoppressivi inadeguati. Pertanto, l'attenta valutazione dei dati clinico-anamnestici è di fondamentale importanza per il corretto iter diagnostico-terapeutico di questi pazienti.

40

EFFICACIA E SICUREZZA DI UNA NUOVA TECNICA PER LA BIOPSIA RENALE IN PAZIENTI OBESIDi Palma AM¹, De Mattia A¹, Fabi L², Romagnani P², Di Turo AL¹, De Fabritiis M¹, Mezzopane D¹, Delli Carri P¹, Carrieri G³, Cormio L³, Cignarelli M⁴, Iannaccone S⁵, Infante B¹, Stallone G¹, Gesualdo L¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Foggia; ²Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze, Firenze; ³S.C. Universitaria di Urologia e Centro Trapianti di Rene, "OO.RR." Foggia; ⁴U.O. Universitaria di Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Diabetologia, "OO.RR." Foggia; ⁵U.O. Complessa di Nefrologia e Dialisi, "San Giuseppe Moscati", Avellino

Introduzione. La biopsia renale percutanea ecoguidata è la tecnica d'elezione per la diagnosi delle malattie renali. L'esperienza dimostra che è una metodica sicura ed efficace. Tuttavia, in pazienti obesi può presentare diverse difficoltà, quali:

- ridotta compliance respiratoria a causa della posizione prona
- profondità del polo renale inferiore
- potenziale aumento dei rischi di sanguinamento

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di una biopsia renale percutanea ecoguidata in posizione supina in pazienti obesi.

Metodi. Dal giugno 2005 al dicembre 2006 abbiamo svolto uno studio in aperto, randomizzato 1:1, in pazienti obesi da sottoporre a biopsia renale. 42 pazienti consecutivi sono stati distribuiti in due gruppi con randomizzazione 1:1; 21 biopsiati in posizione supina e 21 in posizione prona.

Non c'erano differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Il peso medio era di 85.79±13.54 kg (range: 59-126 kg), l'indice di massa corporea di 30.58±4.88 kg/m² (range: 29.00-45.70 kg/m²) ed i livelli di creatininemia pari a 1.83±1.82 mg/dl (range: 0.49-10.39 mg/dl).

La biopsia in posizione supina veniva eseguita con un'inclinazione dell'ago di 30°, lungo la linea ascellare media. Le biopsie venivano eseguite da nefrologi sotto guida ecografica con ESAOTE MEGAS GPX, con ago automatico BARD 16 gauge, introdotto nella parete addominale laterale. L'ecografia veniva utilizzata per localizzare il polo renale inferiore e la progressione dell'ago all'interno del parenchima.

Risultati. La durata dell'intera procedura era di circa 3-5 minuti. La diagnosi istopatologica veniva eseguita su un numero medio di glomeruli pari a 22.40±10.49 (range: 6-48) per la posizione supina e su 29.78±11.70 glomeruli (range: 10-54) nella posizione prona. Non si osservavano complicanze post-biopsiche come ematuria, dolore, anemia. L'incidenza di sanguinamento perirenale nell'immediato post-biopsico era molto bassa. Ematomi superiori a 20 ml non sono stati rilevati in nessun paziente.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra, per la prima volta, che la biopsia renale percutanea in pazienti obesi è realizzabile. Inoltre, la tecnica biopsica da noi adottata (biopsia renale percutanea ecoguidata in posizione supina) è una metodica efficace, poco invasiva, semplice, rapida e quasi completamente priva di effetti collaterali gravi, con un eccellente rendimento diagnostico.

42

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE ASSOCIATA A VELENO DI VIPERA

De Fabritiis M, Mezzopane D, Di Turo L, Di Palma AM, Netti GS, Auricchio M, Infante B, Stallone G, Gesualdo L

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Foggia; S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Leonardo, Castellammare di Stabia, ASL NA/5, Napoli

L'awelenamento da morso di vipera rappresenta un evento poco comune in Italia.

Il veleno della vipera è costituito da acqua, nucleosidi, ioni, metalli e profidi con attività enzimatica. Gli effetti che ne derivano possono essere locali e sistemici con turbe emodinamiche determinate da una fuga massiva di liquidi verso l'interstizio con vasoplegia, disturbi digestivi per iperattività della muscolatura liscia, alterazioni della coagulazione, quali fibrinolisi, trombocitopenia, emolisi e coagulazione intravascolare disseminata.

A livello renale le manifestazioni cliniche variano dalla proteinuria, ematuria, fino all'insufficienza renale acuta, nella cui patogenesi un ruolo chiave viene svolto dalle emotosine e dalle mitotossine presenti nel veleno. I quadri istologici includono mesangiolisi, glomerulonefriti, vasculiti, necrosi tubulare, nefrite interstiziale e necrosi corticale. Riportiamo il caso di un uomo di 63 anni, giunto alla nostra osservazione per la comparsa di edemi a carico degli arti inferiori, di proteinuria in range nefrosico, ipoalbuminemia, lieve insufficienza renale (creatininemia 1.4 mg/dl). La raccolta dei dati anamnestici evidenziava apparente stato di buona salute fino alle tre settimane precedenti, epoca in cui il paziente riferiva accidentale morso di vipera trattato con terapia steroidea ed antibiotica. Per la persistenza del quadro, si procedeva ad agobiopsia renale ecoguidata. L'esame istologico mostrava vacuolizzazione delle cellule tubulari e presenza di emazie e proteine all'interno del lume tubulare con associate aree di glomerulosclerosi focale e segmentaria. La terapia corticosteroidica consentiva il recupero della funzionalità renale e miglioramento del quadro clinico e della proteinuria.

La sindrome nefrosica può manifestarsi in seguito ad esposizione a tossici esogeni; l'entità delle lesioni renali è estremamente variabile e risente positivamente della terapia steroidea. La tempestività di diagnosi e terapia consente una significativa riduzione delle complicanze.

41

RIVASCOLARIZZAZIONE TARDIVA DI ARTERIA RENALE IN MONORENE CHIRURGICO

Scorza D, Heidempergher M, Trezzi M, Barone MT, Landriani N, Liccardo A, Genderini A Servizio Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L.Sacco", Polo Universitario, Milano

L'utilità di eseguire manovre di angioplastica per rivascularizzare arterie renali nel caso in cui l'ischemia renale sia stata prolungata e gli indici di resistenza risultino elevati (>0.8) all'ecocolor Doppler, non trova unanime accordo nei dati di letteratura. A favore della manovra interventistica presentiamo questo caso clinico.

Paziente maschio, 65 anni: fumatore fino al 2003 (40 sigarette/die per 40 anni circa). Marzo 1994: diagnosi di arteriopatia obliterante degli arti inferiori; occlusione compressiva dell'arteria renale destra da angiomiolipoma.

Giugno 1994: nefrectomia destra. Febbraio 1995: intervento di bypass aorto-bifemorale in Vasutek.

Luglio 2002: angiografia aorto-iliaco-femorale: riscontro di stenosi 80% focale dell'arteria renale sinistra. Posizionamento Stent 6x13mm. Controllato con ecocolor Doppler per 2 anni.

Giugno 2006: pcreat. 1.24. In terapia con antiaggregante piastrinico, non ipocolesterolemizzanti.

Ottobre 2006: dopo circa 15 giorni dall'assunzione a scopo antipertensivo di, sartanico imprecisato, insorgenza di nausea, astenia e contrazione progressiva della diuresi fino all'anuria. Presentatosi in P.S. venivano riscontrati valori di insufficienza renale grave (pcreat 16 mg/dl), marcata acidosis metabolica, ipertensione, dispnea in decubito supino. Sottoposto a trattamento emodialitico urgente mediante CVC in succlavia destra con normalizzazione degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base. Il giorno seguente, l'ecografia mostrava rene di dimensioni conservate, anche se con corticale assottigliata; il color Doppler dell'arteria renale sinistra dimostrava la trombosi completa dello stent, modesto flusso da rivascularizzazione a valle con indici di resistenza intraparenchimali > 0.8 per completa scomparsa della componente diastolica. In sala emodinamica tentativo di disostruzione particolarmente difficile ed indagoso (m.d.c. isosmolare 300 cc), ma, al termine della procedura che comportava il posizionamento di tre stent in sequenza, si assisteva a ripristino completo del flusso ematico. Dal giorno seguente ripresa della diuresi e progressivo recupero della funzione renale fino alla dimissione (pcreat 1.9).

Il paziente è stato indagato per eventuali fattori arterotrombotici con riscontro di aumento dell'omocisteina basale e dell'antitrombina. Dimesso con doppia terapia antiaggregante. Dicembre 2006 al controllo Ecocolor Doppler riscontro di stenosi intrastent nel tratto ostioproximale, emodinamicamente significativa, stimabile al 65%.

Il caso descritto, nonostante le premesse sfavorevoli ad un recupero funzionale, ha invece evidenziato la completa ripresa della funzione renale nonostante il periodo di prolungata ischemia. In questo caso l'invasività della manovra è stata giustificata dalla situazione di unicità renale.

43

ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE PROFESSIONALE AD IDROCARBURI E SINDROME NEFROSICA IN DUE CASI DI GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME (GNLM)

Santostefano M¹, Firrincielci A¹, Zanchelli F¹, Casanova S², Fusaroli M¹

¹Dipartimento Nefro-Urologico, U.O.A. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. M. delle Croci, Ravenna; ²Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, U.O. di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Gli idrocarburi sono implicati nella patogenesi di alcuni tipi di glomerulonefrite (QJMED 2000; 93: 551-556) a prevalente patogenesi immunologica, e tra esse le più descritte sono la GN da anticorpi anti-GBM e le vasculiti sistemiche ANCA-associate. La GNLM, immunomediata in almeno un terzo dei casi, è stata descritta in modelli sperimentali di ratto dopo somministrazione di idrocarburi. Vengono riportati due casi di GNLM dopo esposizione professionale ad idrocarburi in due operai addetti alla verniciatura di automobili.

Due pazienti maschi, di 20 (paziente 1) e 43 anni (paziente 2) giungevano alla nostra osservazione nel luglio 2005 e marzo 2006 per sindrome nefrosica.

Entrambi avevano un'esposizione professionale sia ad idrocarburi aromatici (benzene, toluene, stirene, xilene) che ad idrocarburi alifatici ed alogenati (percloroetilene, tetracloroetilene). Il periodo di esposizione era rispettivamente di 2 e 4 anni, l'esposizione quotidiana, le condizioni di lavoro protette.

In entrambi i casi veniva riferito un episodio di dermatite allergica, esordito durante esposizione professionale, rispettivamente 4 e 6 mesi prima del ricovero.

Gli esami di laboratorio dimostravano: albuminemia 1.5/1.7 g/dl, (paziente 1 e 2 rispettivamente), proteinuria isolata non selettiva (5.245/11.700 mg/die). Erano negativi ANA, ENA, Ab-DNA, ANCA.

Le biopsie renali dimostravano in MO glomeruli nella norma, in IF depositi mesangiali di IgA, IgM e C3, in ME fusione diffusa dei pedicelli. Veniva iniziata terapia con Metilprednisolone 1 g ev per 3 giorni, seguito da Prednisone orale 1 mg/kg/die con rapida e completa remissione della sindrome nefrosica dopo 10 e 14 giorni. Il paziente 1 manifestava dopo 2 mesi dalla sospensione delle steroide, e nuova esposizione professionale ad idrocarburi, recidiva di sindrome nefrosica trattata con lo stesso schema, con rapida e completa remissione in due settimane. Il paziente 2 è stato ricollocato ad altra mansione ed è ancora in remissione.

Il meccanismo del danno renale da idrocarburi è ancora incerto. L'ipotesi più verosimile è che l'esposizione prolungata, anche se di lieve entità, possa determinare il rilascio di autoantigeni con innesco di un danno immunomediato. La comparsa di GN si verificherebbe in sottogruppi di pazienti con diatesi allergica o portatori di polimorfismi degli enzimi coinvolti nel metabolismo degli idrocarburi.

Nei casi descritti sembra verosimile il ruolo eziologico dell'esposizione professionale ad idrocarburi nello sviluppo della GNLM. Sono soddisfatti alcuni criteri di causalità: l'esposizione ad idrocarburi precede lo sviluppo di GN, il gradiente di esposizione è elevato per periodo e frequenza. La recidiva di sindrome nefrosica verificata nel paziente 1 dopo riesposizione professionale conferma che la GNLM possa essere secondaria a esposizione a idrocarburi. Soggetti esposti ad idrocarburi con proteinuria di primo riscontro dovrebbero essere attentamente monitorati perché a rischio di sviluppare GN, particolarmente in presenza di atopia, pregresse GN, nefropatia diabetica e nefroangiosclerosi.

Gli idrocarburi infatti sono stati identificati come nuovo fattore di rischio professionale di progressione dell'insufficienza renale cronica (Lancet 1995; 346: 7-11. JASN 2007; 18: 274-281).

44

REMISSIONE PERSISTENTE DELLA SINDROME NEFROSICA STEROIDO (SNSD)- E CICLOSPORINA A (SNCSAD) DIPENDENTE DOPO DUE ANNI DI TERAPIA CON MICOFENOLATO MOFETILE (MMF)

Pecoraro C¹, Caropreso M¹, Nuzzi F¹, Malgieri G¹, D'Armi M², Balletta MM³, Fella A¹, Raddi G¹

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

La maggior parte dei lavori sull'uso di MMF nel trattamento della SN SD e CSAD dimostra che MMF è efficace nel mantenere la remissione durante il trattamento in una percentuale significativa dei casi. La percentuale delle recidive aumenta in maniera molto significativa dopo la sospensione di terapie con MMF di durata variabile. Abbiamo valutato la capacità di MMF di indurre remissione persistente a lungo termine dopo due anni di terapia in bambini con SN SD e CSAD. Le caratteristiche dei gruppi SNSD e SNCSAD erano, rispettivamente: 19 pazienti, 11 M, età media: 6.7 anni (3.1-12.4) vs 14 pazienti, 11 M, età media di 11.6 anni (5.3-18) (p<0.005); età media del primo episodio di SN era di 3.4 anni (1.8-11.8) vs 6.3 anni (2.4-12.7); durata media della malattia 2.9 anni (2.0-4.6) vs 7.4 anni (4.8-16.1) (p<0.001); durata media della terapia steroidea: 2.2 anni (1.8-3.6) vs durata media della terapia con CSA: 3.2 anni (2.5-4); pattern istologico: 2 FSGS, 17 MC vs 9 FSGS, 5 MC. Nel gruppo di pazienti CSAD il trattamento con MMF fu iniziato dopo la remissione ottenuta con 3 boli e.v. di metilprednisolone somministrati a giorni alterni seguiti da prednisone (P) per os alla dose di 1 mg/Kg/die; i pazienti del gruppo SNSD erano in remissione con solo P. Tutti i pazienti sono stati trattati con MMF per 24 mesi: la dose media era di 27.8 ± 4.1 mg/Kg/die con livelli plasmatici (trough levels) di 3.6 ± 1.2mcg/ml. Sono stati definiti "non responder" i pazienti con una recidiva durante il trattamento con MMF. I pazienti "responder" sono stati: SNSD 17/19 (83%) e SNCSAD 12/14. In 16 pazienti del gruppo SNSD e in 10 pazienti del gruppo SNCSAD il P è stato gradualmente ridotto e, poi, sospeso dopo un periodo medio di 9.3 mesi (range 3.1-20.5), pertanto la remissione era mantenuta con il solo MMF; i rimanenti pazienti ricevevano ancora P ad una dose media di 0.3 mg/Kg/giorni alterni. 26/33 (78%) hanno completato i 2 anni di terapia: il follow up, dopo sospensione del MMF, è stato mediamente di 24.3 ± 5 mesi, 6 pazienti (23%) (4 SNSD vs 2 SNCSAD) hanno presentato una recidiva dopo un tempo medio di sospensione della terapia di 9.3 mesi (range 3.1-12.0). Non sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali o ematologici nel corso del trattamento con MMF. Nei pazienti del gruppo SNSD è stato osservato un significativo miglioramento dei percentili del peso ed altezza: 78° e 16° vs 56° e 36° rispettivamente (p<0.001). I nostri risultati dimostrano che due anni di terapia con MMF sono capaci di indurre una remissione persistente nei pazienti con SNSD e SNCSAD senza significativi effetti collaterali.

46

ANTICORPO MONOCLONALE ANTI CD 20 COME OPZIONE TERAPUTICA IN QUADRI SEVERI DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Roccatello D^{1,2}, Rossi D¹, Alpa M¹, Napoli F^{1,2}, Naretto C¹, Baldovino S^{1,2}, Giachino O¹, Sena LM²

¹Centro Universitario di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Struttura Complessa a Direzione Universitaria di Immunologia Clinica (CMID), Ospedale S.G. Bosco, Torino; ²Dipartimento di Medicina e Oncologia Sperimentale, Università di Torino, Torino

Introduzione. Il Lupus Eritematoso sistemico (LES) è un disordine immunomediato a coinvolgimento sistemico caratterizzato dalla produzione di numerosi anticorpi diretti contro autoantigeni. I linfociti B svolgono un ruolo centrale nel LES. Una terapia orientata a contenerne l'attività autoreattiva potrebbe costituire un'attrattiva opzione terapeutica alternativa ai trattamenti correnti. Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino che reagisce specificamente con gli antigeni CD20, la cui espressione è ristretta ai linfociti B immaturi, alle forme mature naive ed ai B maturi, ma non alle plasmacellule.

Scopi. Un'aspettativa possibile di questo trattamento potrebbe essere rappresentata dall'induzione di una lisi di tutti i linfociti B ad includere quelli con abnorme reattività immune.

Pazienti e metodi. Cinque pazienti di età media di 35.4 anni (range 23-51), con severo coinvolgimento multiorgano ad includere il rene (4 casi, di cui uno con glomerulonefrite classe IV(G) ed uno con classe V ISN/RPS), la cute (4 casi, con ulcere necrotizzanti in 3), polineuropatia (2 casi), poliartralgie severe (tutti e 5 i pazienti) e polisierositi (2 casi) sono stati reclutati ad un trattamento "front line" in due casi e per intolleranze alla terapia convenzionale negli altri tre.

Il Rituximab è stato somministrato endovenosa alla dose di 375 mg/mq nei giorni 1, 8, 15 e 22. Due ulteriori dosi sono state somministrate dopo uno e dopo due mesi. Questo trattamento è stato associato a due somministrazioni endovenose di 600 mg di ciclofosfamide e tre infusioni da 250 mg di metilprednisolone seguite dalla somministrazione di prednisone orale, 30 mg/die gradualmente ridotti fino a 5 mg in 10 settimane. La risposta è stata monitorata valutando le modificazioni dei segni e dei sintomi clinici, applicando il punteggio SLEDAI, e dei parametri biomorali per 12 mesi.

Risultati. I livelli di eritrosedimentria, proteina C Reattiva, anticorpi Anti-dsDNA si sono significativamente abbassati mentre i valori di C3 e C4 sono significativamente aumentati a 6 e 12 mesi (p<0.05). Proteinuria e creatinina sierica sono migliorati in tutti e 4 i casi che presentavano un coinvolgimento renale. Sintomi costituzionali, ulcere cutanee, artralgie, astenia, parestesie e febbre sono scomparsi o migliorati, con una riduzione del punteggio SLEDAI da 15.2 (12-19) a 3.2 (1-5). Non si sono osservati effetti collaterali acuti o ritardati di qualche rilevanza clinica.

Conclusioni. Questi dati suggeriscono un ruolo promettente del Rituximab nel trattamento del LES severo. Trial controllati e studi di outcome a lungo termine sono necessari per definirne le possibili applicazioni cliniche.

45

VASCULITI PRIMITIVE AD INTERESSAMENTO RENALE: ANALISI RETROSPETTIVA DI 31 ANNI DI ESPERIENZA IN UN SINGOLO CENTRO

Marcuccio C¹, Colla L¹, Besso L¹, Canavese C², Burdese M¹, Anania P¹, Fenocchio CM¹, Marengo M¹, Consiglio V¹, Mezza E¹, Gallo E¹, Stratta P², Segoloni GP¹

¹SCU Nefrologia Dialisi Trapianto, ASO San Giovanni Battista, Torino; ²Nefrologia e Trapianto, Dipartimento di Nefro-Urologia, Università Amedeo Avogadro, Novara

Introduzione. Il trattamento delle vasculiti primitive ad interessamento renale costituisce una delle sfide più affascinanti della storia della nefrologia. Il progresso scientifico ha cambiato la storia naturale di queste malattie, ma molto resta ancora da fare nella ricerca del miglior trattamento a lungo termine e nell'identificazione precoce di fattori di rischio sfavorevoli.

Scopo. Analisi retrospettiva della presentazione clinico-istologica, del trattamento e dell'outcome a lungo termine di una coorte di 123 pazienti (pz) con vasculite primitiva ad interessamento renale in un periodo di oltre 30 anni in un unico Centro nefrologico.

Pazienti e metodi. 123 pz (M/F 68/55) con diagnosi clinico-istologica di vasculite primitiva dei piccoli/medi vasi ad interessamento renale (17 poliarteriti nodose, 34 poliangioli microscopiche, 35 granulomatosi di Wegener, 37 glomerulonefriti rapidamente progressive tipo III), trattati e seguiti presso il nostro Centro tra il 1975 e l'aprile 2006. L'intero periodo è stato suddiviso in 4 ere: 1975-83 (18 pz); 1984-92 (42 pz); 1993-2001 (41 pz); 2002-2006 (22 pz). La sopravvivenza del rene e del pz è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier (confronto tra le curve con Log-Rank test). Per l'analisi multivariata si è utilizzato il metodo di Cox (Student's t-test per le variabili continue e Chi quadro di Pearson per le variabili discrete).

Risultati. Età alla diagnosi: 57.5 ± 12.7 anni (range 22.8-79.4); 54/123 con età ≥ 60 anni; follow-up medio 70.7 ± 65.3 mesi (range 0.3-316.1), follow-up totale 23.8 anni/pz. Diagnosi istologica renale in 116/123 pz. Creatinemia (Cr) mediana all'osservazione: 4.2 mg/dL (range 0.8-16.5); necessità dialitica in 64/123 pz, definitiva in 54/123. Sopravvivenza pz a 1, 5, 10 anni rispettivamente del 82.7%, 63.1%, 44.9%; sopravvivenza rene rispettivamente del 73.9%, 56.5%, 50.8%. Le sopravvivenze migliorano significativamente con il tempo: per i pz dal 44.4% (prima era) al 70.7% (terza era) a 5 anni (per il rene rispettivamente dal 22.2% al 72.9%). All'analisi di Cox l'età ≥ 60 anni, la necessità di dialisi e l'appartenenza ad un'era più remota sono risultati associati con una peggiore sopravvivenza del pz (per il rene età, periodo storico e percentuale di semilune), mentre non sono emerse differenze per sesso e per tipo di vasculite. Il rischio di morte si riduce del 60% nei pz non sottoposti a dialisi (HR 0.405 - SE 0.34), del 9% (HR 0.916 - SE 0.024) per ogni anno di diagnosi oltre il 1975 ed aumenta del 4.5% (HR 1.045 - SE 0.013) per ogni anno di età oltre i 22 anni.

Conclusioni. La prognosi delle vasculiti renali resta severa, ma migliora sensibilmente nel tempo. L'età avanzata e l'avvio della dialisi, e non il tipo di vasculite, sono fattori prognostici sfavorevoli per la sopravvivenza. In quest'ottica, una diagnosi istologica tempestiva ed un avvio precoce di una terapia mirata possono contribuire a migliorare ulteriormente i risultati non ancora soddisfacenti.

47

RECUPERO E MANTENIMENTO A LUNGO TERMINE DELLA FUNZIONE RENALE IN PAZIENTI CON MICROPOLIARITERITE (MPA) ANCA POSITIVA CON VFG<15 ML/MIN AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI

Gregorini G, Maiorca P, Cancarini G
Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. La glomerulonefrite (GN) nella MPA è caratterizzata dalla presenza alla biopsia renale di una maggior quota di lesioni croniche rispetto alla GN nella Granulomatosi di Wegener (WG). Si pensa che i pazienti (pz) con MPA e severa insufficienza renale (IR) al momento della diagnosi, sottoposti a terapia steroidea ed immunosoppressiva, abbiano poche possibilità di recuperare funzione renale e di evitare il trattamento dialitico cronico. Riportiamo i dati relativi a 46 pz consecutivi affetti da MPA ANCA positiva, valutati presso la nostra Divisione dal 1988 ad oggi, con filtrato glomerulare (VFG) alla presentazione < 15 ml/min. Tutti i pazienti sono stati trattati con schema convenzionale a base di steroide ed immunosoppressori (ciclofosfamide fino alla remissione, seguita da azatioprina). A partire dal 2002, è stata aggiunta la plasmaferesi (6 sedute in 2 settimane) (PF+). Al termine del ciclo di trattamento convenzionale, i pz sono stati mantenuti in terapia a basso dosaggio di steroide (20 mg / settimana) ed azatioprina (50 mg /di alterni) per prevenire recidive di malattia. Tutti i pz sono stati inoltre trattati con terapia di supporto (dieta a basso contenuto proteico e fosforico, ACEi/ARBs, terapia antiipertensiva). Quattordici pz restavano dialisi-dipendenti; 32 pz (19 PF-/13 PF+), con età media di 74 anni (43-92) riprendevano la funzione renale. La durata del follow-up nel gruppo PF- era di 38.8 [2-135] mesi, nel gruppo PF+ era di 26.4 [4-63] mesi. I valori medi di SCreat e VFG osservati al follow-up sono riportati nella tabella.

	Ingresso	Fine 1° Mese	Fine 2° mese	Fine 3° mese	Ultima valutazione
sCreatinina mg/dl	7.54 (4.9-10.7)	3.9 (1.49-8.8)	3.7 (2.1-6.1)	3.6 (1.4-7.0)	3.7 (1.1-7.2)
GFR ml/min (Cockcroft)	8.13 (3.9-13.7)	15.07 (7.4-31.4)	15.94 (8.6-37.4)	20.57 (5.4-47.6)	19.53 (8.7-34.3)
Follow-up (mesi)					26.357 (4-63)

Conclusioni. I pz con MPA con severa IR alla presentazione possono recuperare la funzione renale e mantenerla per lungo tempo se trattati appropriatamente. Questo recupero più spesso non è immediato e richiede alcune settimane di terapia. I pz trattati con PF raggiungono valori più elevati di VFG. In considerazione dell'elevata mortalità del paziente anziano in dialisi, suggeriamo pertanto di non interrompere precocemente la terapia immunosoppressiva e di ritardare il più possibile l'inizio del trattamento dialitico cronico.

48

MARKERS DI MALATTIA CELIACA IN BAMBINI AFFETTI DA SINDROME NEFROSICA

Rallo D, Maringhini S, Teresi S, Gucciardino E, Incannella G, Sapia MC, Corrado C, Li Vecchi M
U.U.O.O. Nefrologia Pediatrica, Laboratorio Analisi Ospedale "G. Di Cristina", Scuola di Specializzazione in Nefrologia dell'Università di Palermo, Palermo

La malattia celiaca (MC) ha un'alta prevalenza (1:100 abitanti) ed una notevole varietà di presentazioni cliniche. L'associazione tra MC e Sindrome Nefrosica (SN), già descritta in letteratura, è stata da noi osservata in 3 pazienti. La presenza degli aplotipi HLA di classe II DQ2 e/o DQ8 è stata riscontrata nel 99% dei celiaci e nel 30% della popolazione generale. Il riscontro di alti livelli sierici di anticorpi anti-transglutaminasi (ab-tTG) ha una specificità di circa il 95% nella diagnosi di MC.

Tutti i bambini affetti da SN seguiti presso la nostra UO sono stati sottoposti a prelievo ematico per la ricerca degli aplotipi DQ2 e/o DQ8 e alla determinazione dei livelli sierici di ab-tTG. I gruppi di controllo erano familiari di I grado di pazienti affetti da celiachia (n=70) e pazienti celiaci (n=27). La tipizzazione HLA è stata effettuata mediante estrazione del DNA, amplificazione genica (PCR) e corsa elettroforetica in gel di agarosio per la rilevazione degli alleli che codificano per gli aplotipi predisponenti per MC (DQ2/DR3, DQ2/DR7, DQ2/DR4 e DQ8/DR4). La determinazione di ab-tTG è stata effettuata con metodica ELISA. Sono stati studiati 36 pazienti (13 F e 23 M) di età compresa tra i 3 ed i 18 anni con SN: 30 cortico-sensibili (21 cortico-dipendenti) e 6 cortico-resistenti. La biopsia renale, effettuata in 10 pazienti, ha mostrato: LM in 3, GSFS in 2, GNMP in 2, GNM in 2 e GN IgA in 1. Al momento del prelievo 25 erano trattati con immunosoppressori.

Risultati. Nessuno dei bambini con SN esaminati è risultato positivo per ab-tTG. La presenza degli aplotipi che conferiscono il rischio di ammalare di MC è stata riscontrata in 29/36 pazienti con SN (80.6%) e 25/30 (83.3%) con SN cortico-sensibile (SNCS), 43/70 familiari di I grado di pazienti celiaci (61%) ed in tutti i pazienti celiaci. Infine, diversamente che nei due gruppi di controllo, abbiamo riscontrato una bassa prevalenza degli aplotipi DQ2/DR3 nei pazienti con SN (n=2, 5.5%)

MAT SINE MAT: DAL GLOMERULO AL TROFOBLASTO

Marengo M¹, Burdese M¹, Marcuccio C¹, Colla L¹, Besso L¹, Anania P¹, Consiglio V¹, Bussolino F², Benedetto C², Mazzucco G³, Segoloni GP¹
¹SCU Nefrologia Dialisi Trapianto, ASO San Giovanni Battista, Torino; ²Cattedra di Ginecologia, Università di Torino, Torino; ³Cattedra di Anatomia Patologica, Università di Torino, Torino

Introduzione. La sindrome nefrosica è frequente conseguenza di un insieme variegato di nefropatie, molte delle quali sono ben note. In qualche caso, tuttavia, l'esame istologico renale può costituire una vera sorpresa.

Scopo. Segnalare un caso di sindrome nefrosica con lesioni istologiche renali microangiopatiche, senza emolisi, in associazione ad una rarissima neoplasia del sito placentare.

Paziente. Donna di 42 anni. In anamnesi: ipotiroidismo dal 1994, pregressa miomectomia per fibroma uterino (1998) e aborto spontaneo nel febbraio 2003. Novembre 2003: intervento di revisione uterina per complicanze emorragiche post-aborto incompleto alla 9^a settimana di gestazione (all'istologico, materiale fibrino-emorragico, cellule coriali, non villi ovulari, né degenerazione molare). Nel post-operatorio ricovero in Unità Intensiva per shock emorragico e insufficienza renale acuta. Dopo risoluzione del problema emodinamico residua una lieve contrazione della funzione renale (Cr_s=1.2 mg/dL, BCrC=72 ml/min) ma compare una sindrome nefrosica (proteinuria 16 g/24h, non selettiva), con microematuria (7-10 RBC per campo) ed ipertensione moderata (140/90 mmHg). Progressivo incremento delle HCG (fino a 1437 UI/L).

La paziente viene trasferita presso la Nefrologia dove si procede a biopsia renale (febbraio 2004). L'esame istologico rivela segni di malattia glomerulare immunologica associata a lesioni microangiopatiche (membrane basali ispessite, collasate e reduplicate, depositi amorfi sottoendoteliali, che talora occludono i lumi capillari; altri lumi occupati da trombi "veri" di fibrina e piastrine; interstizio, tubuli e vasi indenni; positività all'IF per IgM, C1q e fibrinogeno, spiccata per C4).

Una ricerca bibliografica, orientata dalla storia clinica, riconduce tali lesioni renali a neoplasie del trofoblasto. Nell'ipotesi quindi di una malattia trofoblastica gestazionale (GTD) si avvia Metotrexate (50 mg i.m./settimana) senza ottenere alcun risultato: dopo 7 cicli persiste la sindrome nefrosica e l'HCG rimane elevata. La TC addome evidenzia una voluminosa e disomogenea formazione espansiva pelvica, riferibile al corpo dell'utero. Si procede quindi ad isterectomia: l'esame istologico conclude per un tumore trofoblastico del sito placentare (PSTT), la più rara, pleiomorfa e potenzialmente aggressiva variante tra le GTD. Vengono quindi eseguiti 6 cicli di chemioterapia secondo schema EMA/CO [etoposide-metotrexate-actinomicina + ciclofosfamide-vincristina] ottenendo un brusco decremento dell'HCG e della proteinuria. Al momento la paziente è asintomatica, senza segni di recidiva neoplastica, con funzione renale conservata e proteinuria fisiologica.

Conclusioni. Laddove possibile, la biopsia renale resta consigliabile in tutte le sindromi nefrosiche dell'adulto. In questo caso sicuramente inusuale, lesioni istologiche del tutto inattese hanno comunque consentito l'avvio di un percorso diagnostico altrimenti improbabile e di un trattamento tempestivo ed efficace.

49

	DQ2/DR7	DQ2/DR3	DQ2/DR3-DR7	DQ2/DR4	DQ2-DQ8/DR4-DR7	DQ8/DR4	DQ2-DQ8/DR3-DR4	no DQ2-DQ8
Celiaci (27)	12 (44%)	9 (33%)	2 (7%)	0	0	4 (15%)	0	0
Familiari di I grado (70)	24 (54%)	8 (19%)	0	0	0	9 (2%)	2 (5%)	27 (39%)
SN (36)	14 (39%)	2 (5.5%)	5 (13.8%)	2 (5.5%)	1 (2.7%)	5 (13.8%)	0	7 (19.4%)
SNCS (30)	12 (40%)	1 (3.3%)	5 (16.7%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)	0	5 (16.7%)

I bambini affetti da SN nella nostra popolazione hanno un'elevata frequenza di alleli predisponenti alla MC. La negatività dei marcatori sierici di celiachia potrebbe essere dovuta alla terapia immunosoppressiva; la malattia si può però manifestare in età adulta. Per tali motivazioni è opportuna un'attenta osservazione clinica ed eventuali ulteriori indagini nei pazienti con più forte sospetto clinico e predisposizione genetica.

(segue)

50