La *Shrunken Pore Syndrome* (SPS): una sindrome di interesse laboratoristico

Mario Correale

già UOC di Patologia Clinica, IRCCS De Bellis, Castellana Grotte (BA)

La SPS è una sindrome descritta per la prima volta da Grubb A et al. [1] nel 2015, in cui il rapporto tra tasso di filtrazione glomerulare calcolato in base ai livelli sierici/plasmatici di cistatina C (eGFR Cistatina C) è significativamente più basso di quello calcolato in base ai livelli di creatinina (eGFR Creatinina).

È ben noto che queste due formule sono abitualmente adoperate per la valutazione della funzionalità renale e la diagnosi della malattia renale cronica (CKD), che costituisce in tutto il mondo un problema di sanità pubblica molto rilevante, interessando milioni di persone e rappresentando un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare e mortalità [2]. Infatti, poiché per la misurazione della filtrazione glomerulare (mGFR) è necessaria una procedura invasiva, nella pratica clinica sono utilizzate l'eGFR Cistatina C e/o l'eGFR Creatinina per la diagnosi di CKD.

Mentre generalmente il risultato dell'eGFR Cistatina C e dell'eGFR Creatinina sono in accordo, nell'SPS sono discordanti, con valori di eGFR Cistatina C più bassi. Secondo quanto riportato in letteratura, la diagnosi di SPS andrebbe posta quando il rapporto eGFR Cistatina C/eGFR Creatinina risulta inferiore al 60% (secondo altri al 70%), in assenza di cause extrarenali di influenza sui livelli plasmatici di Cistatina C e creatinina [3-4].

Il nome dato a questa sindrome è legato al fatto che in tale condizione sembra essere selettivamente alterata l'eliminazione glomerulare di molecole con un peso molecolare fra 12 e 29 kDa [5]. Poiché in corso di malattia renale la filtrazione glomerulare può essere diversamente alterata per molecole di diverse dimensioni, l'escrezione della cistatina C, che è una molecola molto più grande della creatinina (13,3 kDa, 0,113 kDa), può risultare selettivamente modificata (insieme a quella di altre molecole di analogo peso molecolare), mentre molecole di peso molecolare più basso, come la creatinina, o più alto, come l'albumina, non ne risentono [6]. Questa condizione era stata originariamente osservata nel terzo trimestre di gravidanza e soprattutto nella pre-eclampsia, ma successivamente è stata riscontrata anche in diverse altre popolazioni studiate [7-11]. L'interpretazione fisiopatologica data finora, quindi, è quella di una modificazione dei pori della barriera glomerulare, che determina una condizione di alterata filtrazione selettiva per alcune proteine, da cui consegue un'abnorme composizione del filtrato glomerulare e corrispondenti variazioni nei livelli plasmatici di queste proteine. Occorre precisare, però, che nella SPS, a differenza di quelli biochimici, non sono stati ancora dimostrati cambiamenti morfologici nella barriera di filtrazione glomerulare a supporto di questa ipotesi [9].

Il fatto più rilevante è che i soggetti che presentano questa sindrome hanno mortalità e morbilità maggiori, sia a breve-medio termine che a lungo termine, anche in assenza di un ridotto GFR, con prevalenza di manifestazioni cardiovascolari. In questo senso la diagnosi di SPS

potrebbe essere importante per meglio valutare la "qualità" della filtrazione glomerulare, indicando alterazioni renali "precoci", con importanti ricadute in termini epidemiologici e prognostici e, forse, in futuro anche per la prevenzione e i trattamenti terapeutici.

Altro aspetto non ancora chiarito è quello relativo al maggiore rischio di mortalità e morbilità dell'SPS: un'ipotesi è che il rapporto cistatina C/creatinina possa rivelare l'anomala ritenzione nell'organismo di molecole ad attività biologica di peso molecolare analogo alla cistatina C [9]. Inizialmente si era pensato ad un collegamento tra cistatina C e infiammazione (misurata come aumento della PCR), ma studi successivi hanno smentito un rapporto causale fra cistatina e PCR [12, 13]. Viceversa, è da segnalare il lavoro recente di Almen e coll., che attraverso la valutazione del proteoma in soggetti con SPS, ha evidenziato in tale condizione un incremento di proteine promuoventi l'aterosclerosi [3].

La necessità di comprendere l'importanza clinica di questa nuova entità nosologica rafforza la richiesta di misurare in modo accurato e riproducibile la cistatina C (e la creatinina). In effetti, sin da quando è stato proposto l'uso della cistatina C come marcatore della funzionalità renale [14], i laboratoristi insieme ai produttori delle aziende di diagnostici interessate hanno lavorato a migliorare le prestazioni analitiche e la standardizzazione dei saggi, e sicuramente sono stati compiuti importanti progressi, come la produzione di uno standard di riferimento certificato ERM-DA471/IFCC, riconosciuto dallo Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine [15], ma ancora persistono problematiche [6]. Un altro aspetto da prendere in considerazione riguarda il tipo di formule adoperate per calcolare il rapporto eGFR cistatina C/eGFR creatinina. Ad esempio, nell'articolo di Herou e coll. [16] in cui sono state confrontate due paia di formule tra le più diffuse (CKD-EPI cistatina C/CKD-EPI creatinina in confronto a CAPA/LMrev) sono state osservate differenze nei rapporti ottenuti, con conseguenze sui cut-off adoperati e, quindi, sull'interpretazione dei risultati.

In conclusione, questa nuova sindrome sembra ricca di stimoli importanti per i laboratoristi sotto numerosi punti di vista e può rappresentare un ulteriore esempio di come laboratorio e clinica debbano obbligatoriamente lavorare a stretto contatto.

BIBLIOGRAFIA

1. **Grubb A, Lindström V, Jonsson M, et al.** Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: "shrunken pore syndrome". *Scand J Clin Lab Invest.* 2015; 75:333-340.
2. **Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al.** Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease. Comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005; 293:1737-1745.

3. **Almén MS, Björk J, Nyman U, et al.** Shrunken Pore Syndrome is associated with increased levels of atherosclerosis-promoting proteins. *Kidney Int Rep.* 2019; 4, 67–79.
4. **Zhou H, Yang M, He X, et al.** eGFR, cystatin C and creatinine in shrunken pore syndrome. *Clin Chim Acta* 2019; 498, 1-5.
5. **Grubb A.** Cystatin C as a multifaceted biomarker in kidney disease and its role in defining “shrunken pore syndrome”. In: Edelstein CL, ed. *Biomarkers in Kidney Disease*. Atlanta, GA: Elsevier; 2017: 225–240.
6. **Nordin G.** Cystatin C - incremental improvement in measurement and understanding of results. *Clin Chem.* 2017; 63: 802-803.
7. **Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, et al.** Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 921–926.
8. **Dardashti A, Nozohoor S, Grubb A, et al.** Shrunken pore syndrome is associated with a sharp rise in mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016; 76:74–81.
9. **Purde MT, Nock S, Risch L, et al.** The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. *Transl Res.* 2016; 169: 80–90.
10. **Risch M, Risch L, Purde MT, et al.** Association of the cystatin C/creatinine ratio with the renally cleared hormones parathyroid hormone (PTH) and brain natriuretic peptide (BNP) in primary care patients: a cross-sectional study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016; 76: 379–385.
11. **Christensson A, Grubb A, Molvin J, et al.** The shrunken pore syndrome is associated with declined right ventricular systolic function in a heart failure population - the HARVEST study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016; 76: 568–574.
12. **Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al.** Factors influencing cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416–1421.
13. **Grubb A, Björk J, Nyman U, et al.** Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011; 71: 145–149.
14. **Löfberg H, Grubb A.** Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 619–26.
15. Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). <http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/> (Accessed January 2017).
16. **Herou E, Dardashti A, Nozohoor S, et al** (2019) The mortality increase in cardiac surgery patients associated with shrunken pore syndrome correlates with the eGFR cystatin C/eGFR creatinine ratio, *Scand J Clin Lab Invest*, 2019: 79: 167-173.

Per corrispondenza:

Dott. Mario Correale
già UOC di Patologia Clinica, IRCCS De Bellis,
Castellana Grotte (BA).
Via Andrea da Bari, 84
70121 - BARI
Tel.: 080 5216567
E-mail: mariocorreale1@gmail.com