

*Original Article*

## **Human ochratoxicosis and nephropathy in Egypt: A preliminary study**

E W Wafa, R S Yahya, M A Sobh, I Eraky, M El-Baz, H A M El-Gayar, A M Betbeder and E E Creppy

Urology and Nephrology Center, Mansoura University, Egypt

**Abstract:** This preliminary study was designed to delineate the extent of the problem of ochratoxicosis and its relation to renal diseases mounting to end stage renal disease (ESRD) or urothelial tumors in Egypt. It comprised 71 patient with renal diseases of different presentations. They were divided into five groups: (group 1 - no.=11) patients with (ESRD) under conservative treatment, (group 2 - no.=15) ESRD on regular hemodialysis, (group3 - no.=15) renal allograft recipients, (group 4 - no.=15) patients with nephrotic syndrome and (group 5 - no.=15) patients with urothelial tumors. In addition, two control groups were included; potential related donors for renal transplantation (group 6 - no.=15) and healthy controls with negative family history of renal disease (group 7 - no.=25).

All groups were subjected to clinical, laboratory, radiological and histopathological evaluation of renal status together with determination of ochratoxin A level in blood, urine and in biopsy specimens of patients with urothelial tumors.

High ochratoxin blood levels were found in all patients with ESRD (groups 1 & 2) ( $p < 0.01$ ). Higher blood levels were detected in the group on conservative treatment (group 1) in comparison to controls possibly due to ochratoxin A clearance by dialysis. Ochratoxin A was detected in blood and urine of renal transplant recipients (group3) ( $p < 0.01$ ) and especially higher levels were found in patients with nephrotic syndrome (group 4) ( $p < 0.001$ ).

Patients with urothelial tumor (group 5), had higher levels of ochratoxin in blood, urine and tissue biopsy specimens ( $p < 0.01$ ).

These results support the conclusion that ochratoxin-A could be related to the genesis of renal disease leading to ESRD or causing urothelial cancer. We recommend more detailed study for ochratoxicosis & renal disease in Egypt.

### **Introduction**

Mycotoxins are increasingly implicated in human and animal diseases both in industrial and developing countries. In the latter, malnutrition may be an aggravating factor for its mycotoxinogenic effect [1]. Ochratoxin A (OTA) has been identified in a number of animal food (mainly cereals, dried foods, coffee and cocoa) and also in the blood of animals and human after consumption of contaminated food in the Balkans, Germany, France, Canada and Scandinavian Countries [2-11]. The molecular mode of action and metabolism had been studied by several laboratories [12]. In the last decade, several authors presented data in favor of OTA nephrotoxicity in human [4,13,14]. Epidemiological data on OTA levels in food [15], showed higher figures in some countries especially Tunisia, Canada, Australia, Bulgaria, Germany and Egypt. In these countries more than 50% of samples were contaminated [15] thus the risk of OTA induced human renal disease has to be considered. There is high incidence of ESRD of unknown etiology in most of these countries which

could be correlated to mycotoxins - especially OTA - contaminated food [12,16,18].

Certain data merit considering the role of OTA in inducing chronic renal failure. Balkan Endemic Nephropathy (BEN) is probably the best studied although the data are not totally convincing, however, the fact that immigrants from non-endemic regions are liable to be affected 15-20 years after moving into endemic areas support the idea of an environmental toxin [3]. Recently, OTA was supposed to be incriminated in causing of acute renal failure due to acute tubular necrosis (ATN) in one case in Italy [19] and several cases of chronic interstitial nephritis in Tunisia [17].

In addition to this nephrotoxic effect, OTA is also known for its hepatotoxic, teratogenic, immunosuppressive and carcinogenic properties. Several reports demonstrated suppression of the IgM & IgG antibodies formation in mice. Further more recent literature pointed to the carcinogenic potentials of OTA, both in mouse and rat [6] as well as in human [20]. The latter authors reported striking high incidence of urinary tract tumors (UTT) in BEN particularly neoplasms of the renal pelvis and ureter and correlated it to OTA.

The role of OTA intoxication in the genesis of renal diseases or urothelial tumor will be evaluated in this preliminary study. Analysis of blood, urine and tissues of patients with different renal disorders for their OTA contents will be done.

## Materials and methods

### Patients

Patients enrolled in this study were inpatients in Urology & Nephrology Center Mansoura, Egypt, with proven renal lesions or urothelial tumor.

A total of 71 patients were included and classified into five groups. (group 1) patients with ESRD under medical treatment (n=11), (group 2) patients with ESRD under dialytic therapy (n=15), (group 3) renal allograft recipients (n=15), (group 4) patients with nephrotic syndrome (n=15) and (group 5) patients with urothelial cancer (n=15).

Two control groups were included:

1. Healthy donors for renal transplantation (n=15). They were selected for donation after thorough clinical, radiological and laboratory investigation (group 6).
2. Healthy personnel, working in the Urology and Nephrology Center, Mansoura, Egypt, with negative family history of renal disease (n=25) (group 7). They were also subjected to thorough clinical, laboratory and radiological evaluation to exclude those with any renal troubles. The selected controls have a low level of urinary B2

microglobulin. The results of B2 microglobulin were obtained by ELISA on freshly collected urine samples, using Eurogenetics diagnostic kit (coated microtiter strips).

The total number of samples was 231 (106 urine samples, 111 blood samples and 14 tissue biopsy specimens from patients with urothelial cancer).

All cases were subjected to full medical history including dietary habits as well as clinical, biological, histopathological and radiological investigations.

Biological check up included: S. creatinine, uric acid, plasma proteins, blood picture and urine analysis. Radiological evaluation of the kidney status was done by plain radiology and ultrasound. Ochratoxin A level in blood, urine and tissue samples were determined.

### Biological samples

For each patient, 10 ml samples of urine and blood were collected and stored at 4°C until analysis. From patients with urothelial tumors, 3gm tissue samples were taken by cystoscopy and stored at 80°C.

The extraction procedure was carried out in the Urology and Nephrology Center, Mansoura, Egypt; and the analysis by HPLC in "Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée, Université Bordeaux 2, France".

### Determination of OTA

#### 1. Extraction procedure:

- Urine and serum: To 3 ml of urine or serum, 40 ml of 0.2 M magnesium chloride and 0.1M HCl (20:20, v/v) were added and then adjusted to pH 2.5 by 1 N HCl. The OTA was extracted with chloroform (10ml) and the organic phase was washed by 0.1M sodium bicarbonate (2x10ml). The aqueous alkaline phase was adjusted to pH 2.5 by 1 N HCl and extracted by chloroform (10ml). The chloroform layer was evaporated to dryness, the residue was dissolved in 1.8ml methanol and kept for HPLC analysis.
- Tissue: 3g tissue sample was extracted by crushing in 4.5ml 0.2M magnesium chloride and 0.1M HCl (1:1 v/v), then washed by 2.25ml of the same extraction mixture. The obtained extract was centrifuged for 5 minutes at 4000 rpm and the aqueous middle layer was defatted by shaking with 3 ml n-hexane and centrifuged again. 3ml of the defatted extract was subjected to the same extraction procedure mentioned under urine and serum.

## 2. Analytical methods:

The OTA concentration was determined in serum and urine extracts, by HPLC and microfluorometric detection.

- Equipment: A Bischoff pump Model A 2200, an Alcott autosampler Model 738, a Lichrosorb C-18, 10  $\mu$ m precolumn, a Spherisorb ODS 10  $\mu$ m column (250x4.0mm) and Jasco 821-FP fluorescence HPLC monitor.
- Liquid chromatography conditions: Mobile phase methanol, acetonitrile, sodium acetate 5mM, acetic acid (300:300:400:14 v/v/v/v), injection volume 50  $\mu$ l; flow rate: 1.5ml/min; fluorescent detection: excitation at 340nm and emission at 465nm. Analytical data were collected, stored and treated using the software Pic 3 developed by ICS (instrumentation Consumable Service, France). The quantification of OTA was achieved automatically by the computer according to the peak surface of three OTA standards (5, 10 and 20

ng/ml) injected sequentially with ochratoxin-free methanol.

- Hydrolysis of OTA for confirmation: 1 ml of the methanolic extract was evaporated to dryness, dissolve in 0.9ml of 0.04M Tris in 1 M NaCl and adjusted to pH 7.5 by Hcl 100  $\mu$ l of carboxypeptidase A (Sigma, Ref.C0261, 100U/ml) were added and incubated for 3 hours at 37°C. The liberated OT alpha was analyzed by HPLC under the same conditions mentioned under OTA.
3. Statistical analysis:  
Data were analyzed using parametric statistical test (Student's test), by SPSS statistical program.

## Results

The different groups studied as well as their demographic and biological data are shown in Tables 1&2.

**Table 1.** Different groups included in the present study

Group	Diagnosis	Sex		Age	
		Male	Female	Range	M $\pm$ S.D.
I	ESRD	7	4	09 - 55	34.6 $\pm$ 13.1
II	ESRD under dialytic treatment	13	2	10 - 58	35.2 $\pm$ 10.5
III	Kidney transplant recipients	12	3	18 - 43	31.1 $\pm$ 8.8
IV	Nephrotic syndrome	8	7	05 - 50	21.7 $\pm$ 13.7
V	Urothelial tumors	13	2	38 - 70	50.4 $\pm$ 7.6
VI	Kidney donors	9	6	22 - 50	33.0 $\pm$ 9.0
VII	Healthy controls	18	7	21 - 49	33.4 $\pm$ 7.4

Ochratoxin A levels were determined in the five different groups with renal diseases as well as two control groups. A total of 231 samples of blood, urine

and tissue biopsy specimens were obtained for OTA determination. The mean  $\pm$  S.D. are showed in (Table 3).

**Tables 2.** Biological data of the studied groups

Group	Biological data (Mean $\pm$ S.D.)					
	Creatinine mg%	Uric acid mg%	Hemoglobin gm%	Proteinuria gm/24 h	Na in urine mmol/l	K in urine mmol/l
I (n=11)	9.04 $\pm$ 2.34	9.2 $\pm$ 1.75	8.49 $\pm$ 1.44	2.15 $\pm$ 1.18	25.3 $\pm$ 12.78	55.26 $\pm$ 25.05
II (n=15)	14.43 $\pm$ 4.04	9.38 $\pm$ 2.30	6.74 $\pm$ 1.18	1.49 $\pm$ 0.80	80.51 $\pm$ 32.78	34.84 $\pm$ 15.12
III (n=15)	1.59 $\pm$ 0.46	6.07 $\pm$ 1.84	11.81 $\pm$ 2.27	0.3 $\pm$ 0.84	116.7 $\pm$ 47.66	39.51 $\pm$ 10.13
IV (n=15)	1.09 $\pm$ 0.53	5.82 $\pm$ 1.32	10.85 $\pm$ 2.13	2.09 $\pm$ 1.05	97.92 $\pm$ 22.63	26.53 $\pm$ 9.95
V (n=15)	1.31 $\pm$ 0.87	-	12.72 $\pm$ 2.49	0.43 $\pm$ 0.68	-	-
VI (n=15)	0.77 $\pm$ 0.16	4.99 $\pm$ 0.96	13.81 $\pm$ 1.44	0	164.1 $\pm$ 54.11	48.43 $\pm$ 18.14
VII (n=25)	0.90 $\pm$ 0.14	5.16 $\pm$ 1.38	13.71 $\pm$ 1.39	0	205.1 $\pm$ 63.13	59.59 $\pm$ 25.55

**Table 3.** Concentration of OTA in blood, urine (ng/ml) and tissue (ng/g)

Group	OTA (serum)			OTA (urine)			OTA (tissue) n=14		
	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range
I (n=11)	1.01	1.56	0-3.75	1.85	2.82	0-6.70			
II (n=15)	0.34	0.69	0-2.17	0.36	1.21	0-4.0			
III (n=15)	0.47	1.62	0-6.30	0.12	0.36	0-1.36			
IV (n=15)	2.19	3.07	0-10.15	3.09	3.47	0-8.19			
V (n=15)	0.52	1.46	0-5.57	0.36	1.20	0-4.64	0.26	0.46	0-1.28
VI (n=15)	0.08	0.24	0-0.91	0.26	0.91	0-3.42			
VII (n=25)	0	0	0-0	0.01	0.0	0-0.31			

*Ochratoxin A levels in all group*

Group I: ESRD under conservative medical treatment (N=11)

2/11 were + ve for OTA in blood (0.99, 3.69 ng/ml).  
2/11 were + ve for OTA in urine (6.66, 6.70 ng/ml).  
2/11 were + ve for OTA in blood (2.63, 3.75 ng/ml).  
and in urine (2.18, 4.81 ng/ml).

Group II: ESRD under dialytic therapy (N=15)

4/15 were + ve for OTA in blood (0.34 - 2.17 ng/ml).  
1/11 was + ve for OTA in urine (4.0 ng/ml).  
4 patients were totally anuric.

Group III: Renal transplant recipients (N=15)

2/15 were + ve for OTA in blood (0.81, 6.30 ng/ml).  
2/15 were + ve for OTA in urine (0.43, 1.36 ng/ml).

Group IV: Patients presenting with nephrotic syndrome (N=15)

1/15 was + ve for OTA in blood (0.32 ng/ml).  
1/15 was + ve for OTA in urine (7.84 ng/ml).  
7/15 were + ve for OTA in blood (0.69-10.15 ng/ml).  
and in urine (0.67-8.19 ng/ml).

Group V: Urothelial tumors (N=15)

3/15 were + ve for OTA in blood (0.80 - 5.57 ng/ml).  
1/15 was + ve for OTA in urine (4.64 ng/ml).  
3/14 were + ve for OTA in tissue (0.51 - 1.28 ng/g).

Group VI: Control group A "potential kidney donors" (N=5)

1/15 was + ve for OTA in blood (0.91 ng/ml).  
1/14 was + ve for OTA in urine (3.42 ng/ml).  
1/15 was + ve for OTA in blood (0.30 ng/ml) and for urine (0.22 ng/ml).

Group VII: Control group B (N=25)

All members enrolled in this group were healthy people working at the Urology and Nephrology Center, Mansoura, Egypt. They were clinically, labo-

ratory and radiologically free and having negative past or family history of renal troubles.

Urinary B2 microglobulin all control subjects were very low or absent ( $12.1 \pm 12.2$  with range of 0-46 ng/ml) and this was a major criterion for inclusion in this group. The normal levels for B2, microglobulin in urine was  $94.8 \pm 10.8$  ng/ml (21), only one patient in this group had OTA in urine (0.31 ng/ml) and no one has OTA in blood.

Statistically highly significant ochratoxin A levels were found in all groups in comparison with the control groups ( $p < 0.001$ ) (Table 4).

**Table 4.** Comparison of OTA levels in different studied groups.

Compared groups	P	
	Serum	Urine
(VI, VII) Vs I	0.0001	0.0001
(VI, VII) Vs II	0.0001	0.036
(VI, VII) Vs III	0.001	0.889 *
(VI, VII) Vs IV	0.0001	0.0001
(VI, VII) Vs V	0.0001	0.044
(I) Vs II	0.004	0.003
(II) Vs IV	0.011 *	0.559 *
(II) Vs III	0.390 *	0.103 *
(I) Vs III	0.334 *	0.0001

No significant differences for  $p > 0.05$  \*

Significantly higher ochratoxin A levels were found in group I compared to patients with ESRD on dialysis therapy, probably denoting clearance of OTA with dialysis ( $p < 0.001$ ).

OTA blood levels were significantly higher in patients with ESRD than their potential kidney donors ( $p < 0.01$ ) although insignificant differences of their urinary OTA levels were noted (Table 4).

No statistical significant differences were found comparing OTA blood and urinary levels between

patients with ESRD under dialysis and renal allograft recipients (i.e. post transplantation).

The pathological diagnoses and OTA levels (mean  $\pm$  S.D.) of groups 4 and 5 are shown in (Table 5).

**Table 5.** Pathological diagnoses and OTA levels (mean  $\pm$  S.D.) of groups IV and V

Group	Pathological diagnosis	OTA in serum (ng/ml)	OTA in urine (ng/ml)	OTA in tissue (ng/g)
IV	Focal segmental GS * (n=6)	0.83 $\pm$ 1.73	2.49 $\pm$ 3.88	
	Membrano proliferative GN ** (n=4)	3.19 $\pm$ 4.75	2.24 $\pm$ 2.62	
	Diffuse mesangial proliferative GN ** (n=1)	0	0	
	Crescentic GN ** (n=1)	4.97	7.12	
	Minimal change GN ** (n=1)	5.66	6.79	
	Not biopsed (n=2)	2.23 $\pm$ 3.16	4.26 $\pm$ 5.07	
V	Squamous cell carcinoma (n=10)	0.64 $\pm$ 1.75	0.07 $\pm$ 0.22	1.28 $\pm$ 0.59
	Transitional cell carcinoma (n=2)	0	1.55 $\pm$ 2.68	0.22 $\pm$ 0.38
	Adenocarcinoma (n=2)	0.74 $\pm$ 1.05	0	0

GS = Glomerulosclerosis \*, GN = Glomerulonephritis \*\*

## Discussion

Mycotoxins are becoming increasingly implicated in human and animal diseases both in industrial and developing countries. Malnutrition, climatic factors (temperature, humidity, O<sub>2</sub> versus CO<sub>2</sub> ratio), social conditions, environmental pollution and certain behaviours as methods of food preservation are aggravating factors for mycotoxigenic effects [1].

All are accumulating factors that enhance proliferation of toxigenic fungi [21].

Recently, mycotoxins are considered potentially nephrotoxic [23]. OTA continues to have an uncertain role in chronic renal disease [24,25]. Data are still lacking about direct role of OTA in the genesis of renal diseases and there is still a debate whether OTA alone can induce nephropathy in man or there are additive or synergistic effects from two or more mycotoxins [26].

In this study, five groups of patients with renal diseases under different modalities of therapy were studied. We tried to find a correlation of OTA concentration in blood, urine or tissues and the type of renal lesion and also the effect of renal replacement therapy on OTA concentration.

Statistically significant higher OTA levels were detected in the uremic groups (1&2) than controls ( $p < 0.01$ ). A finding may implicate OTA in the genesis of renal lesion mounting to ESRD. The capacity of OTA to induce human nephropathy was previously reported [3].

There are several cases with undetermined etiology for which OTA was incriminated as Balkan Endemic Nephropathy [25], Chronic Interstitial Nephritis in Tunisia [17] and the Karyomegalic Interstitial Nephritis with progressive chronic renal disease [27].

Another evidence for OTA-induced nephropathy was found experimentally in animals so far examined as pigs, rats, dogs, hamsters, chickens .... etc and OTA was found to produce degeneration of the proximal portion of renal tubules, hyaline deposits in the free space of Bowman's capsule, atrophy of the glomeruli and in advanced stage interstitial cortical fibrosis and glomerular sclerosis [6].

The significantly lower OTA level in our uremic group under dialytic therapy (group 2) than those under conservative medical treatment (group 1) ( $p < 0.001$ ) may be related to OTA clearance by dialysis although OTA is known to be firmly protein bound [6] or this result may be related to difference in patients enrolled in the different groups studied.

The high blood & urine OTA levels detected in patients with nephrotic syndrome (group 4) ( $p < 0.001$ ) compared to control groups could account partially for the glomerular as well as the tubulointerstitial lesions detected in their renal biopsy specimens, as it was previously reported clinically [3] and experimentally (28,29) that OTA can produce tubulointerstitial lesions with atrophy of the proximal tubules, interstitial cortical fibrosis and glomerulosclerosis due to heavy deposition of the toxin.

Renal transplantation as an ideal model of therapy for ESRD was also explored in a relatively small number of our patients. Serum OTA content was higher than the control group ( $p < 0.0001$ ) and their urinary OTA levels were higher than the uremic group I. This could be explained by restoration of normal renal function and modification of their dietary habits.

In the group of urothelial cancer, the higher blood and urine OTA levels (than the control groups) ( $P < 0.05$ ) and the detectable levels of OTA in their tissue specimens probably incriminate OTA in the genesis of urothelial tumors. Although both experi-

mental and clinical evidence for OTA induced urethelial cancer are accumulating, yet the implication of OTA as a sole etiological factor is not fully proven [21].

The higher OTA values in the group of potential related kidney donors (+ve family history of renal disease) than the healthy control group may denote the possibility of family exposure to toxigenic fungi. However, the geographic distribution of OTA +ve patients was not studied as epidemiological survey on larger number of population will be more conclusive. Our data support the incrimination of OTA in the pathogenesis of renal diseases and urethelial tumors. However, large epidemiological studies are now warranted to find out a more or less definite correlation between OTA and the occurrence of different renal diseases leading to ESRD as well as the oncogenic potentials of OTA among our population.

## References

1. Maaroufi K, Achour A, Zakhama A, Ellouz F, El May M, Creppy EE and Bacha H: Human nephropathy related to ochratoxin A in Tunisia. *J. Toxicol Toxin Reviews*, 1996; 15 (3): 223-237.
2. Van Der Merwe KJ, Steyn PS, Fourie L, Scott DB and Theron JJ: Ochratoxin A, a toxic metabolite produced by *aspergillus ochraceus*. *Nature* 1965; 205: 1112-1113.
3. Simon, P: Ochratoxin and kidney disease in the human. *J. Toxicol- Toxin Reviews*, 1996; 15 (3): 239-249.
4. Krogh P, Hald B, Plestina R and Ceovic S: Balkan endemic nephropathy and food born ochratoxin A: A Preliminary results of a survey of foodstuffs. *Acta path Microbiol Scand Sec B*, 1977; 85: 238-240.
5. Bauer J and Gareis M: Ochratoxin A in the food chain. *Animal Research & development* 1991; 33: 80-97.
6. Krogh P: Ochratoxins in food. In "Mycotoxin in food" edited by P. Krogh. New York, Academic press, 1987; 97-121.
7. Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN and Castegnaro M: Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan Endemic Nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. *Food Addit Contam.*, 1988; 5 (3): 299-301.
8. Kuiper Goodman T and Scott PM: Review. Risk assessment of the mycotoxin ochratoxin A. *Biomed Environ Sci* 2 (3) 1989; 179-248.
9. Breitholtz A, Olsen M, Dahalback A and Hult K: Plasma Ochratoxin A levels in three Swedish populations surveyed using ion-pair HPLC technique. *Food Addit contam*, 1991; 8(2): 183-192.
10. Creppy EE *et al*: Human ochratoxicosis in France. In "Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Renal Tumours. edited by M Castegnaro, R Plestina, G. Dirheimer, I. Chernozemsky and M. Bartsch. Lyon, IARC scientific publication, 1991: 115: 1-7.
11. Creppy EE *et al*: Ochratoxin A. Human ochratoxicosis and its pathologies. (Creppy EE, Castegnaro M, Dirheimer G, eds) Colloque INSERM / John Libbey Eurotext LTD, 1993; 231: 147-158.
12. Maaroufi K, Achour A, Hammami M, El-May M, Betbeder AM, Ellouz F, Creppy EE and Bacha H: Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. *Human exp. toxicol* 1995; 14: 609-615.
13. Krogh P: Mycotoxic nephropathy. *Adv. Vet Sci Comp Med* 1976; 20: 147-170.
14. Pavlovic M, Plestina R and Krogh P: Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (Endemic) Nephropathy. *Acta path Microbiol Scand sect B*, 1979; 87: 243-246.
15. Speijers GJA and Van Egmond HP: Worldwide ochratoxin A levels in food and feeds. In EE Creppy, M. Castegnaro, G. Dirheimer (eds). *Human ochratoxicosis and its pathologies*, Paris, Editions Inserm, 1993: 231: 85-100.
16. El Matri A: l'insuffisance rénale dans les pays Arabes. Colloque International "Ochratoxicoses et néphropathies, situation endémique" Monastir 1994; 25-26 Nov: 11 (Résumé).
17. Achour A and El May M: Les néphropathies chroniques dans le centre Tunisien. Colloque international "Ochratoxicoses et néphropathies, situation endémique", Monastir 1994; 25-26 Nov: 12 (Résumé).
18. Wing AJ: Causes of end stage renal failure. In Cameron S, Davison AM, Grundeld JP, Kerr D, Ritz E (eds). *Oxford textbook of clinical Nephrology*, Oxford Medical Publications, 1992; 2: 1227-1236.
19. Di Parlo N, Guarnieri A, Garosi G, Sacchi G, Mangiarotti AM and Di Paolo M: Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. *Neph. Dial Transplant* 1994; 9 [Suppl 4]: 116-120.
20. Krogh P: Role of ochratoxin in disease causation. *f.d. Chem Toxic* 1992; 30 (3): 213-224.
21. Castegnaro M, Chernozemsky IN, Hietanen E and Bartsch H: Are mycotoxins risk factors for endemic nephropathy and associated urothelial cancers? *Arch- Geschwulstforsch*, 1990; 60 (4): 295-303.
22. Evin PE and Wibell L: The serum levels of urinary excretion of B2 microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin lab Invest*, 1972; 29: 69-74.
23. Frank HK: Food contamination by ochratoxin A in Germany. In M Castegnaro, R Plestina, G., Dirheimer, IN Chernozemsky, H. Bartsch (eds): *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary tract tumor*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1991; 115: 77-81.
24. Bacha PH: The modulation of mycotoxin exposure in domestic animals and man: Can we affect what we can't control? Markers for mycotoxin nephrotoxicity in domestic animals and man. In EE Creppy, M, Castegnaro G, Dirheimer (ed): *Human Ochratoxicosis and its pathologies*, Paris, Editions Inserm, 1993, 231: 43-49.
25. Hall PW: Balkan Endemic Nephropathy: more questions than answers. *Nephron*, 1992, 62: 1-5.
26. Delacruz and Bach PH: The role of ochratoxin A metabolism and biochemistry in animal and human nephrotoxicity. *J Biopharm Sci*, 1990; 1: 277-304.
27. Mihatsch MJ, Gudat F, Zollinger HU, Heierli CH, Tholen H and Reutter FW: Systemic Karyomegaly associated with chronic interstitial nephritis. A new disease entity? *Clin Nephrol* 1979; 12: 54-62.
28. Carlton WW and Krogh P: Ochratoxins, a review. In "Shimoda W", conference on mycotoxins in animal feeds and grains related to animal healths. National Technical Information Service, Springfield, 1979; 166-288.
29. Mortensen T, Moller O, Petersen K, Ravnskov U, Rostgaard M and Aalund: Experimental porcine nephropathy. Change of renal function and structure induced by OTA-contaminated food. *Acta pak Microbiol Scand. Sect A*, 1974; [Suppl 246].

## **FRENCH ABSTRACTS**

- I. Aspects diagnostiques et thérapeutiques de la lithiase rénale récidivante.**
- II. Suivi des donneurs de reins dans un Centre d'Afrique du Sud.**
- III. L'hypercéchogénicité du parenchyme rénal chez un donneur rénal apparenté potential: Justifie-t-elle l'exclusion.**
- IV. Rôle du tumour necrosis factor alpha sérique et ses récepteurs solubles dans la prédiction du rejet aigu de l'allogreffe rénale.**
- V. L'influence des groupes sanguins ABO sur la sensibilisation des receveurs potentiels de greffes rénales.**
- VI. Prévalence de la tuberculose rénale parmi les patients se présentant avec une tuberculose pulmonaire active à Ilorin, Nigéria.**
- VII. Malformations urogénitales majeures chez les enfants Nigériens.**
- VIII. L'ochratoxicose et la néphropathie en Egypte: Une étude préliminaire.**

## Aspects diagnostiques et thérapeutiques de la lithiase rénale récidivante

### Résumé:

Les pourcentages des calculs récurrents des reins sont à 7.5% chez les hommes caucasiens et à 3.0% chez les femmes. Malgré l'urbanisation des populations noires Sud Africaines, le pourcentage des calculs reste bas (1%) chez les hommes et femmes noires.

Nous avons étudié les profils métaboliques de 400 personnes avec des calculs récurrents, (tous, des patients de la clinique métabolique pour calculs). La thérapie de chaque sous – groupe est donnée, et les résultats des études métaboliques en conjonction avec les traitements sont aussi donnés. En addition, les facteurs lithogéniques ont été étudiés chez des sujets non-malades blancs et noirs, et chez des patients noirs avec des calculs. Ceci, pour clarifier la basse incidence de ces calculs chez les noirs.

Les patients furent classifiés selon les facteurs de risques diététiques et métaboliques lithogéniques. Le pourcentage des patients avec des calculs dans chaque groupe était ainsi: 12% avec de l'hypercalciurie rénale; 10% avec de l'hypercalciurie absorbative; 20% avec de l'hyperoxalurie métabolique modérée; 50% avec de l'hypocitraturie. Indapamide, carbonate de calcium, et citrate de potasse est une bonne thérapie pour combattre l'hypercalciurie rénale, l'hyperoxalurie métabolique modérée et aussi l'hypocitraturie. Les sujets noirs non-malades avaient un 24 heures taux d'excrétion de sodium dans leurs urine beaucoup plus haut que les sujets blancs, mais leurs taux d'excrétion de calcium, citrate et cystine était beaucoup plus bas. Après 24 heures, les taux de ces substances dans l'urine des patients noirs avec les calculs étaient presque les mêmes que ceux des patients blancs avec les calculs. Nous supposons que l'incidence d'urolithiasis est plus élevée chez les populations noires urbanisées.

Nous concluons que les profils métaboliques sont essentielles pour les risques de facteurs métaboliques chez les patients avec des calculs de calcium oxalate. Ceci aide à développer les traitements qui sont spécifiques et très efficaces pour la prévention de récurrence.

## Suivi des donneurs de reins dans un Centre d'Afrique du Sud

### Résumé:

**Idée de base:** Il y a une pénurie mondiale de donneurs d'organes. Le problème est même plus aigu dans notre province de KwaZulu / Natal où la proportion de dons d'organes de cadavres est très basse. Tant les patients que les néphrologues sont sous pression pour trouver des donneurs vivants.

**Méthode et résultats:** Nous avons étudié 135 donneurs vivants de reins sur un période de dix ans, 85 femmes et 50 hommes; 78 (57,8%) étaient d'origine Indienne, 33 (24,4%) noirs, 15 (11,1%) blancs et 9 (6,7%) de races mélangées. La majorité des donneurs faisaient parti de la fratrie (57%), 14,8% étaient des parents, 6,7% des enfants, 17,8% des époux et 3,7% des cousins. L'âge moyen des donneurs était 34,2 ans (de 21 à 56 ans). Les donneurs ont été hospitalisés pour période moyenne de 6,1 jours (de 3 à 15). Les complications post-opératoires ont été une atelectasie lobaire gauche et infection pulmonaire chez 11,1% et d'autres infections chez 5,2%, un pneumothorax chez 2,2%, un ileus paralytique dans deux cas, une dépression dans un cas et des douleurs prolongées à l'endroit de l'opération chez 11,1%. Une protéinurie a été notée dans trois cas (0,26 gm/j et 0,66 gm/j chez deux donneurs après 2 ans et 0,27 gm/j dans le troisième cas après 10 ans). La tension artérielle n'a pratiquement pas changé.

**Conclusion:** Cette étude confirme que la néphrectomie unilatérale chez les individus sains n'est associée qu'à peu d'effets secondaires majeurs et que les donneurs vivants pour transplantations rénales constituent une alternative possible.



## L'hyperechogénicité du parenchyme rénal chez un donneur rénal apparenté potential: Justifie-t-elle

### l'exclusion

#### Résumé:

Le but de cette étude est d'évaluer l'importance de l'échogénicité de degré I chez un donneur de rein potentiel en l'absence d'anomalie urinaire et avec une fonction rénale normale.

Trente quatre donneurs apparentés ayant cette anomalie ont été inclus, les âges allaient de 23-48 ans. Dix donneurs sains ont été utilisés comme contrôles.

Tous les cas ont été étudiés par mesure de VFG par scanning isotopique et estimation de la réserve rénale par infusion de dopamine et d'acides aminés.

Une biopsie rénale a été faite pour 17 cas du groupe échogénique et 8 des contrôles. Notre étude a montré que la réserve rénale était comparable dans les deux groupes.

Des altérations glomérulaires ont été trouvées chez 41% des donneurs apparemment normaux et seulement dans un cas des contrôles.

**Conclusion:** L'échogénicité de degré I peut être un signe de maladie rénale non reconnue. Une biopsie est obligatoire quand un donneur apparenté est le seul possible.

## Rôle du tumour necrosis factor alpha sérique et ses récepteurs solubles dans la prédiction du rejet aigu de l'allogreffe rénale

#### Résumé:

Le Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) est connu pour être impliqué dans la pathogénèse du rejet aigu de l'allogreffe rénale. Cependant l'évaluation isolée des taux sériques de cette cytokine ne représente pas un index fiable des épisodes de rejet aigu. Le TNF- $\alpha$  stimule la libération de récepteurs solubles (TNF-SR55 et TNF-SR75) catabolisés par le rein et ayant un effet inhibiteur sur celui-ci.

Vingt-neuf receveurs de greffes rénales ont été étudiés et comparés à dix contrôles sains. TNF- $\alpha$ , TNF-SR55 et TNF-SR75 ont été mesurés avant et après transplantation rénale. Les taux pré-transplantation étaient  $26,3 \pm 9,7$  pg/ml,  $28,2 \pm 8,3$  et  $42,5 \pm 11,1$  ng/ml respectivement. Les patients ont été répartis selon l'évolution post-opératoire en trois groupes. Groupe I (greffe stable: no = 17): le taux moyen de TNF- $\alpha$  était de  $7,5 \pm 4,6$  pg/ml, TNF-SR55  $6,4 \pm 4,7$  et TNF-SR75  $12,5 \pm 8$  ng/ml (p NS). Groupe II (rejet aigu de l'allogreffe: no = 8): Les taux moyens étaient  $37,2 \pm 16,2$  pg/ml,  $16,9 \pm 9,6$  &  $30,9 \pm 13,4$  ng/ml respectivement (p<0,05). Groupe III (Cyclosporine (CS) néphrotoxicité: no = 4). Les taux moyens de TNF- $\alpha$  étaient  $9,9 \pm 2,1$  pg/ml avec une augmentation significative pour les valeurs de ses récepteurs ( $9,4 \pm 1,0$  &  $21,2 \pm 6,8$  ng/ml; vs  $5,5 \pm 1,2$  &  $5,4 \pm 4,8$  ng/ml respectivement p < 0,01).

Pour améliorer la valeur prédictive de cette cytokine et de ses récepteurs, nous avons calculé le rapport entre TNF- $\alpha$  et ses deux récepteurs (SR55-SR75).

Pendant le rejet aigu les valeurs du rapport comparé au contrôles étaient  $2,4 \pm 0,6$  vs  $1,4 \pm 0,7$  &  $1,3 \pm 0,5$  vs  $0,7 \pm 0,4$  respectivement (p < 0,01).

Cependant, ces rapports n'ont pas été différents de ceux du groupe de contrôle au cours de la toxicité à la CSA,  $1,5 \pm 0,5$  vs  $2,0 \pm 0,7$  &  $0,5 \pm 0,3$  vs  $0,9 \pm 0,2$  respectivement (p < 0,05).

Donc TNF- $\alpha$  et les taux de ses récepteurs solubles pourraient avoir une valeur diagnostique dans le rejet de l'allogreffe rénale.

En conclusion: 1- TNF- $\alpha$  et ses récepteurs sont fortement augmentés au cours de l'hémodialyse. 2 - Il n'y a pas de différence significative entre les contrôles sains et les patients ayant une greffe stable. 3 - Il y a une augmentation très significative du TNF- $\alpha$  et de ses récepteurs au cours du rejet aigu et en période pré-rejet (R-2) en comparaison avec les contrôles internes. 4 - Il y a une diminution non significative de TNF- $\alpha$  au cours de la néphrotoxicité à CSA avec une augmentation significative de TNF-SR55, TNF-SR75 en comparaison avec les contrôles internes. 5 - Les rapports TNF- $\alpha$  / SR55 & SR75 montrent une augmentation significative au

**Méthode:** Revue rétrospective des cas.

**Patients:** Tous les enfants avec malformations urogénitales se présentant au Département de Pédiatrie se l'University College Hospital, Ibadan, Une institution importante de soins tertiaires dans le Sud Ouest du Nigéria, durant la période de juillet 1985 à Décembre 1995.

**Résultats principaux:** Un total de 125 cas de malformations urogénitales majeures ont été vus pendant la durée de l'étude. La malformation la plus fréquente était les valves urétrales postérieures (40,0%), l'hypospadias (18,4%) les organes génitaux externes ambigus (12,8%) et la vessie ectopique (11,2%). Le diagnostic prénatal est rare et la plupart des patients se présentent tardivement. Le taux de mortalité à la première admission était de 14,4% (18/125) surtout des cas de valves urétrales postérieures.

**Conclusions:** Les valves urétrales postérieures formaient la majorité des malformations urogénitales vues dans les cas étudiés.

La mortalité élevée reflète probablement la gravité des lésions et la présentation tardive des patients (en rapport avec la rareté du diagnostic prénatal). Une meilleure connaissance de ces lésions parmi les médecins pratiquant dans les pays en voie de développement et une plus grande utilisation de l'échographie au troisième trimestre de la grossesse peut améliorer le pronostic par une détection et un traitement plus précoce.

### **L'ochratoxicose et la néphropathie en Egypte: Une étude préliminaire**

#### **Résumé:**

Cette étude préliminaire a été conçue pour évaluer l'ampleur du problème de l'ochratoxicose et son rapport avec les maladies rénales allant jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (IRT) ou les tumeurs urothéliales en Egypte. Cette étude comprend 71 patients ayant des maladies rénales à présentations diverses.

Ils ont été divisés en cinq groupes: (groupe 1, no.=11) patients en IRT sous traitement conservateur, (groupe 2. No.=15) IRT sous hémodialyse régulière, (groupe 3. No.=15) receveurs d'allogreffes rénales, (groupe 4. No.=15) patients avec syndrome néphrotique, (groupe 5. No.=15) patients avec tumeurs urothéliales. De plus deux groupes de contrôles ont été inclus; des donneurs de reins potentiels apparentés (groupe 6. No.=15) et des contrôles sains sans antécédents familiaux de maladies rénales (groupe 7. No.=25).

Tous les groupes ont été soumis à une évaluation clinique, tests de laboratoire, radiologiques et histopathologiques quant à l'état rénal ainsi qu'un dosage du taux d'ochratoxine A dans le sang l'urine et dans les biopsies de patients ayant une tumeur urothéliale.

Des taux sanguins élevés d'ochratoxine ont été trouvés chez tous les patients en IRT (groupe 1 & 2) ( $p < 0,01$ ). Des taux sanguins plus élevés ont été trouvés dans le groupe sous traitement conservateur (groupe 1) en comparaison avec les contrôles, peut être à cause d'une élimination de l'ochratoxine A par la dialyse. L'ochratoxine A a été détectée dans le sang et l'urine des receveurs de greffes rénales (groupe 3) ( $p < 0,01$ ) et des taux particulièrement élevés ont été trouvés chez les patients ayant un syndrome néphrotique (groupe 4) ( $p < 0,001$ ).

Des taux d'ochratoxine élevés ont été trouvés dans le sang, l'urine et les biopsies du groupe avec tumeurs urothéliales (groupe 5) ( $p < 0,01$ ).

Ces résultats vont dans le sens de la conclusion que l'ochratoxine-A pourrait être reliée à la genèse de maladies rénales conduisant à l'IRT ou à une tumeur urothéliale. Nous recommandons qu'une étude plus détaillée du problème de l'ochratoxine et des maladies rénales soit menée en Egypte.

cours du rejet aigu et une diminution non significative au cours de la néphrotoxicité à CS en comparaison avec les contrôles internes.

### **L'influence des groupes sanguins ABO sur la sensibilisation des receveurs potentiels de greffes rénales**

#### **Résumé:**

Dans cette étude, 50 patients en insuffisance rénale chronique ont été testés quant au groupe sanguin ABO et pour la présence d'anticorps lymphocytotoxiques contre une palette de lymphocytes de 20 donneurs (de type HLA connus) en utilisant un test de microcytotoxicité. L'influence des autres facteurs agissant sur la sensibilisation, comme le nombre de transfusions sanguines, les grossesses et les rejets de greffes antérieures, a également été analysé. Les résultats montrent que 41,2% des patients du groupe O, 61,1% du groupe A1, 90% du groupe B et 80% du groupe A1B étaient sensibilisés (PRA > 10%).

Ces résultats montrent que les groupes B et AB ont une proportion plus forte de sensibilisation comparés aux groupes A1 et O suggérant un impact que le système ABO semble avoir sur le phénomène de sensibilisation.

### **Prévalence de la tuberculose rénale parmi les patients se présentant avec une tuberculose pulmonaire active à Ilorin, Nigéria.**

#### **Résumé:**

La tuberculose (TB) est un problème de santé mondial majeur, spécialement dans les pays en voie de développement, elle affecte les différents organes du corps. Le rein est généralement affecté au cours de la dissémination hématogène d'un foyer primaire. La TB rénale est la forme la plus commune de TB extrapulmonaire particulièrement chez les caucasiens mais est supposée être rare chez les noirs, ceci à cause du peu de données concernant la prévalence de la TB rénale. Une étude prospective a été entreprise pour étudier la prévalence de la TB rénale dans les cas de TB pulmonaire (TBP) active à Ilorin, Nigéria.

Les cas confirmés de TBP active ont été subséquemment recrutés de la clinique de pneumologie et de la salle de TBP active sur une période d'un an. Les critères d'inclusion étaient une positivité de crachats pour le BK deux fois ou plus et une preuve radiologique de TBP active. Les patients remplissant les conditions ci-dessus ont eu un examen des urines pour pyurie stérile, une coloration Z-N, une radiographie abdominale sans contraste, une échographie rénale un urogramme intraveineux et une biopsie rénale.

Un total de 148 cas de TBP active a été étudié (91 hommes, 57 femmes). Le rapport hommes/femmes était 3:2.

La moyenne d'âge des hommes et femmes avec TB rénale était de 40 et 29 ans respectivement.

La prévalence du BK dans l'urine et la pyurie stérile étaient de 9,5% et 8,8% respectivement. Seul 2,7% avaient à la fois le KB dans l'urine et une pyurie stérile.

L'histologie rénale était anormale dans 70% des biopsies rénales avec pyurie stérile. La combinaison du BK dans l'urine et la preuve histologique de TB rénale a augmenté la prévalence de TB rénale à 14% dans cette étude.

Cette étude montre que la TB rénale dans les cas de TBP pourrait être comparable dans les populations blanches et noires.

Le diagnostic est difficile et il faut allier des outils diagnostiques à un haut degré de suspicion clinique.

### **Malformations urogénitales majeures chez les enfants Nigériens**

#### **Résumé:**

**Idée de base:** Il y a peu de données sur les types de malformations urogénitales dans bien des pays aux ressources pauvres, comme le Nigéria.

**Objectif:** Décrire les types de malformations urogénitales chez les enfants se présentant dans un Centre de soin tertiaire dans la région subsaharienne Africaine.