

Función del receptor Fc(IgG) monocitario en pacientes urémicos en hemodiálisis periódica

P. Ruiz Alcantarilla, F. Gómez Rodríguez y E. Zamora Madaria

Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de hemodiálisis periódica (HDP) tienen una elevada incidencia de infecciones debidas tanto a las fistulas arteriovenosas externas que desbordan las barreras cutaneomucosas del huésped, como a la inmunodepresión celular que estos enfermos padecen.

Se ha demostrado que el sistema fagocitario mononuclear de estos pacientes tiene una capacidad de fagocitosis inespecifica normal. Sin embargo, el reconocimiento monocitario especifico mediado por receptores de membrana para el fragmento Fc de la IgG no se ha evaluado hasta la actualidad. Es por ello que estudiamos *in vitro* dicha función monocitaria en 56 pacientes con IRC en HDP para detectar las posibles alteraciones existentes y observar su reversibilidad con la hemodiálisis. Por ello, el presente trabajo se ha realizado en el período inmediato posterior a la hemodiálisis, así como tras incubación de los monocitos de sangre periférica con el suero autólogo (inactivado por el calor) procedente de una extracción realizada al inicio de la sesión de hemodiálisis.

Existe un deterioro significativo de la capacidad de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG) en los pacientes con IRC en HDP en comparación a los voluntarios sanos ($p < 0,005$) para todas las concentraciones de IgG-antiD revistiendo los hematies (D) que se usaron como células blanco. Esta alteración monocitaria se hace más patente tras incubar (4 h a 37 °C) los monocitos de sangre periférica (MSP) de los pacientes con IRC con el suero autólogo inactivado por el calor, que se obtuvo antes de la hemodiálisis. Las alteraciones referidas no se deben a la existencia de inmunocomplejos circulantes, que sólo se hallaron en tres de los 56 pacientes estudiados, ni tampoco se asociaban con determinados haplotipos del HLA (B8/B18/DR3).

En conclusión, nuestros resultados demuestran una marcada alteración de la capacidad de reconocimiento monocitario mediado por receptores Fc(IgG) en la IRC que no se normaliza por la HDP y que, además, empeora tras incubar los MSP con el suero autólogo de la prediálisis (inactivado por el calor), lo cual podría deberse a factores metabólicos extramonocitarios que, al ser dializables, desaparecerían con la HDP, además de a otros factores intramonocitarios o bien no dializables cuya ocurrencia sería multifactorial y que obviamente no revierten con la diálisis.

Function of the monocyte receptor Fc(IgG) in uremic patients on periodical hemodialysis

The patients with chronic renal failure (CRF) undergoing periodical hemodialysis (PHD) show a high incidence of infections; these are secondary to both the external arteriovenous fistulae, that disrupt the cutaneomucosal barriers of the host, and the cellular immunodepression present in this type of patients. It has been shown that the phagocytic/mononuclear system of these patients has a normal capacity of non-specific phagocytosis. However, the specific recognition by the monocytes of the Fc fragment of IgG, mediated by membrane receptors, has not yet been tested. This is the reason why we have studied this monocytic function «in vitro», in 56 patients with CRF undergoing hemodialysis, so as to detect the possible abnormalities and their reversibility with hemodialysis. Therefore, the present study was performed in the period immediately after hemodialysis, and, on the other hand, after incubation of peripheral blood monocytes in autologous heat-inactivated serum from blood drawn at the start of hemodialysis.

A significant deterioration of the recognition capacity of monocytes depending on Fc(IgG) receptors was found in patients with CRF on PHD when compared to healthy volunteers ($p < 0,005$), for all the concentrations of the anti-D-IgG that coated erythrocytes (D) used as target cells. This monocyte abnormality was more apparent after incubation (at 37° during 4 hours) of the peripheral blood monocytes (PBM) of patients with CRF with autologous heat-inactivated serum obtained before hemodialysis. The mentioned abnormalities were not caused by circulating immunocomplexes, that were present in only 3 of the 56 studied patients; they were not associated either with certain HLA haplotypes (B8/B18/DR3).

In conclusion, our results show a marked impairment in the Fc(IgG) receptor-mediated recognition capacity of monocytes in CRF; this impairment is not reversed by hemodialysis, and it is accentuated after incubation of PBM with heat-inactivated autologous serum from the predialysis period. This might be due to dialyzable extramonocytic metabolic factors, that would disappear with PHD; in addition, other intramonocytic or non-dialyzable factors would be present. The occurrence of the latter would be multifactorial and, obviously, would not be reversed by dialysis.

Med Clin (Barc) 1987; 88: 228-231

Correspondencia: Dr. F. Gómez Rodríguez. Avda. de Andalucía, 66, 4.º B. 11008 Cádiz

Manuscrito aceptado el 30-1-1986

La hipótesis de que la respuesta inmune en la uremia se encuentra alterada fue avalada por primera vez a raíz de los trabajos de Hume et al¹, quienes apreciaron una prolongación de la supervivencia de los injertos en estos pacientes.

Desde entonces, se han publicado diferentes estudios^{2,3} sobre el estado inmunológico de estos enfermos, los cuales demuestran un marcado deterioro de las defensas inmunes en estos pacientes. Todo ello, unido a la disrupción de las barreras mucocutáneas del huésped con el entorno, debido a los mecanismos de acceso vascular (fistulas arteriovenosas) va a favorecer el aumento de la incidencia y morbilidad de los procesos infecciosos, que además constituyen la primera causa de mortalidad en estos pacientes⁴⁻⁶.

Una vez sobrepasadas las barreras cutaneomucosas, la primera línea defensiva del organismo está constituida por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, cuya función de fagocitosis inespecifica parece estar conservada⁷ o incluso aumentada⁸, conforme se ha demostrado mediante el aclaramiento de albúmina humana polimerizada y marcada radiactivamente. Sin embargo, la función de los receptores macrofágicos específicos para el fragmento Fc de algunas inmunoglobulinas y para el complemento no han sido evaluados hasta la fecha en estos enfermos.

Es por ello que nos propusimos estudiar *in vitro* la capacidad de reconocimiento monocitario dependiente de receptores para el fragmento Fc de la IgG [Fc(IgG)], con el objetivo de determinar si estos enfermos padecen una mala funcionalidad de dichos receptores que contribuyera a la morbilidad y mortalidad exacerbada debida a procesos infecciosos que tienen estos pacientes.

Material y método

Fueron objeto de estudio 56 pacientes (36 mujeres y 20 varones), con una edad media de 44,62 ± 12,33 años y con una estancia media en hemodiálisis periódica (HDP) de 45,07 ± 15,37 años. El grupo control estaba integrado por 20 voluntarios sanos (VS), 14 mujeres y 6 varones, cuya edad media era de 42,09 ± 16,18 años.

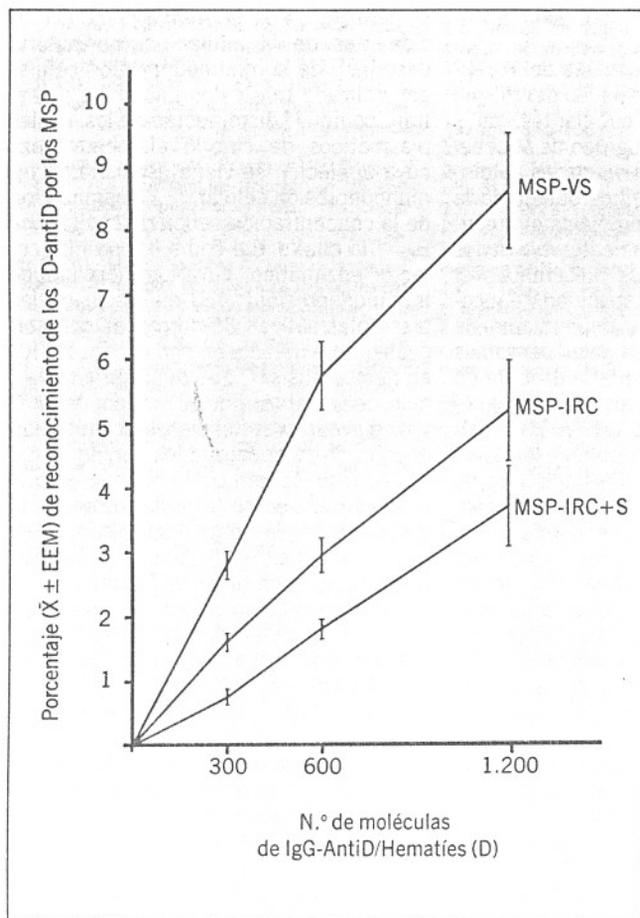


Fig. 1. Porcentaje ($\bar{X} \pm DE$) de reconocimiento de los D-antiD por los monocitos de sangre periférica de voluntarios sanos (MSP-VS), de pacientes con insuficiencia renal crónica (MSP-IRC) y por los MSP de estos mismos enfermos tras la incubación con suero autólogo inactivado por el calor precedente del periodo prediálisis (MSP-IRC+S).

atmósfera con el 5 % de CO₂. Se lavaron las monocapas con 2 ml de solución de Hank para recuperar la fracción de los D-antiD no reconocidos por los MSP, tratándose luego las monocapas con EDTA 0,086M, para así recuperar todas las células adheridas a la placa de Petri.

Los resultados se expresan como porcentaje del total de los hematies marcados y sensibilizados añadidos a cada monocapa que fueron reconocidos por estas últimas, según la siguiente fórmula: porcentaje de D-antiD reconocidos por los MSP =

$$= \frac{N.º \text{ de D-antiD adheridos a la monocapa}}{N.º \text{ de D-antiD añadidos a la monocapa}} \times 100.$$

Asimismo y para comprobar el efecto que los factores séricos asociados a la insuficiencia renal crónica poseen sobre el reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG), se incubaron (4 h a 37 °C) monocapas de MSP de los pacientes con el suero autólogo inactivado por el calor (50 °C durante 40 min), el cual se había obtenido inmediatamente antes de la sesión de hemodiálisis. Después se sometieron estas monocapas de MSP al mismo protocolo experimental que se ha descrito más arriba.

Tanto los pacientes como los voluntarios sanos firmaron su consentimiento escrito para la realización del presente estudio, tras detallada explicación de los procedimientos y fines del mismo.

El tipaje HLA de los pacientes se obtuvo a partir de sus historias clínicas, ya que a todos ellos se les había realizado por el Servicio de Inmunología de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío de Sevilla, en previsión de un posible homoinjerto.

Los resultados se analizaron estadísticamente según la prueba de Wilcoxon para datos no apareados, en lo referente a las comparaciones entre grupos y se emplearon los coeficientes de correlación de Spearman para correlacionar la capacidad de reconocimiento monocitario mediado por receptores Fc(IgG) con los demás parámetros bioquímicos e inmunológicos que se determinaron.

Resultados

En la figura 1 se representa gráficamente la capacidad de reconocimiento mediado por receptores de membrana Fc(IgG) de los monocitos de sangre periférica (MSP) de los pacientes en hemodiálisis periódica (HDP), en presencia o no de suero autólogo inactivado por el calor, que se obtuvo inmediatamente antes de iniciar la HDP, en comparación con los MSP de los voluntarios sanos. Se pudo apreciar que los MSP de pacientes urémicos, extraídos recién acabada la HDP, presentan un deterioro cuantitativo del reconocimiento dependiente de receptores para el fragmento Fc de la IgG, en comparación a los MSP de voluntarios sanos ($p < 0,005$ para 300, 600 y 1.200 moléculas de IgG-antiD revistiendo los D). Ello sugiere la presencia de alteraciones intrínsecas al MSP en la insuficiencia renal crónica, que no pueden ser revertidas por la hemodiálisis.

Cuando los MSP obtenidos de pacientes con insuficiencia renal crónica nada más finalizar la sesión de hemodiálisis se incuban (4 h a 37 °C) con suero autólogo inactivado por el calor (extraído justo antes de la sesión de diálisis), observamos una disminución significativa del reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG), en comparación a los MSP de voluntarios sanos ($p < 0,001$ para 300, 600 y 1.200 moléculas de

La HDP se ajustó al esquema de 4-5 horas, tres veces por semana, con dializadores de membrana tipo cuprofan. Ninguno de los pacientes evaluados presentaban infección o habían tomado sustancias inmunodepresoras al menos durante los dos meses previos a la realización del presente estudio.

Al final del día de la sesión de HDP elegido para hacer los experimentos, se les extrajo sangre a cada uno de los pacientes y voluntarios sanos para realizar las siguientes determinaciones: 1) glucemia basal, nitrógeno ureico en sangre (BUN), sodio, potasio, cloro, calcio total, fósforo, creatinina, hemograma completo, ácido úrico, lípidos totales, triglicéridos, colesterol total y proteinograma; 2) prueba de cribaje para inmunocomplejos circulantes (ICC), mediante precipitación con polietilenglicol, según técnica ya descrita⁹, y 3) estudio *in vitro* sobre la capacidad de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG). Para ello se prepararon monocapas confluentes de monocitos de sangre periférica (MSP)

mediante centrifugación a través de un gradiente de Ficoll-Diatrizoato y posterior adherencia a placas de Petri (Nunc, Madrid), según técnica que ya hemos descrito¹⁰. Como células blanco usamos siempre los hematies de una misma persona Rh+(D), tras marcarlos con ⁵¹Cr (Dicromato potásico, Amersham, Madrid) y revertirlos con una IgG-antiD monoespecífica (Labs. Ortho, Madrid), como ya hemos indicado¹¹. Se determinó el número de moléculas de IgG-antiD revistiendo a los hematies (D), mediante radioinmunonálisis empleando una antiinmunoglobulina humana marcada con ¹²⁵I, según técnica ya descrita¹¹. La IgG-antiD no contenía IgM, IgA ni C3, según se determinó mediante inmunodifusión doble (Ouchterlony) y radial (Behring Diagnostics, Madrid). Los hematies (D) marcados y sensibilizados (D-antiD) se añadieron en 1 ml de solución de Hank (Flow labs., Madrid) a cada una de las monocapas de MSP, las cuales contenían 5×10^5 células mononucleares y posteriormente se incubaron durante 40 min a 37 °C en una

TABLA 1

Reconocimiento en porcentaje ($\bar{X} \pm DE$) dependiente de receptores Fc(IgG) de los monocitos de sangre periférica (MSP) de voluntarios sanos (MSP-VS), pacientes con insuficiencia renal crónica (MSP-IRC) y estos mismos pacientes cuando sus MSP se incuban (4 horas a 37 °C) con suero autólogo inactivado por el calor, que se obtuvo inmediatamente antes de la sesión de hemodiálisis (MSP-IRC+S)

| Grupo estudiado | N.º de moléculas de IgG-antiD por hematie (D) | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-------------|
| | 300 | 600 | 1.200 |
| 1) MSP-VS | 2,81 ± 0,21 | 5,76 ± 0,52 | 8,63 ± 0,87 |
| 2) MSP-IRC | 1,61 ± 0,11 | 2,96 ± 0,23 | 5,21 ± 0,77 |
| 3) MSP-IRC+S | 0,75 ± 0,07 | 1,81 ± 0,12 | 3,72 ± 0,57 |
| Significación estadística (p) | | | |
| (2) frente a (1) | <0,005 | <0,005 | <0,005 |
| (3) frente a (1) | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| (3) frente a (2) | <0,001 | <0,005 | <0,01 |

IgG-antiD revistiendo los D) o los MSP de estos mismos pacientes en ausencia del suero autólogo inactivado por el calor (tabla 1), lo cual sugiere la existencia de factores séricos (extramonocitarios) en la uremia que lesionan la funcionalidad del receptor Fc(IgG) de la membrana monocitaria.

La tabla 1 recoge los datos cuantitativos del reconocimiento monocitario mediado por receptores Fc(IgG) en la insuficiencia renal crónica, así como el grado de la significación estadística en las comparaciones entre los distintos grupos que se estudian.

Se detectaron inmunocomplejos circulantes en tres de los 56 pacientes urémicos en hemodiálisis. Sin embargo, ello no guardó relación estadística alguna con el grado de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG), ni en presencia ni en ausencia del suero autólogo inactivado por el calor.

De los 56 pacientes había diez en cuyo haplotipo figuraba al menos uno de los siguientes loci: HLA B8/B18/DR3, sin que pudiéramos apreciar diferencias significativas entre el grado de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG) de estos pacientes, en comparación con los otros que no poseían dichos loci.

Discusión

Durante estas últimas décadas y, con el perfeccionamiento de la hemodiálisis como terapia médica, se ha mejorado el pronóstico de los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC)⁴. No obstante, las complicaciones infecciosas continúan siendo la mayor amenaza en este tipo de pacientes^{5,6}. Es incuestionable que el tipo de infección más frecuente es aquella relacionada con el mecanismo de fistulas arteriovenosas externas que conlleva a una interrupción de las barreras cutaneomucosas del huésped con el entorno y a una continuada estimulación antigénica y acceso de gérmenes oportunistas.

Nuestros resultados sugieren que la alteración detectada en el reconocimiento monocitario dependiente de receptores para el fragmento Fc de la IgG sería una más de las causas contribuyentes al deterioro inmune global que presentan los pacientes con IRC y a la mayor susceptibilidad para padecer y fallecer por infecciones de los enfermos incluidos en un programa de hemodiálisis periódica. Además, los resultados obtenidos concuerdan con el deterioro del aclaramiento del sistema fagocitario mononuclear mediado por receptores Fc(IgG) que anteriormente habíamos publicado¹². En definitiva, sería el sistema fagocitario mononuclear la primera línea de defensa inmunológica en este tipo de enfermos cuyas ba-

rreras cutaneomucosas han sido artificialmente desbordadas.

No creemos que la deficiencia del receptor Fc(IgG) se deba al bloqueo del mismo por inmunocomplejos circulantes, tal y como ha demostrado el grupo de Michael Frank^{13,14} para las enfermedades autoinmunes, ya que sólo hemos detectado la presencia de inmunocomplejos circulantes en tres de los 56 pacientes evaluados y éstos no eran los que presentaban el mayor deterioro de la capacidad de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG). Tampoco pensamos que la alteración monocitaria descrita en la IRC se deba a un componente fijo y heredable, asociado al HLA (B8/B18/DR3), ya que los 10 pacientes que presentaban alguno de estos loci en sus haplotipos no eran los que menor capacidad de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG) mostraron. La mencionada alteración monocitaria también podría obedecer a la presencia de factores séricos bloqueantes¹⁶ o anticuerpos contra el receptor Fc(IgG) monocitario¹⁷. Sin embargo, el haber realizado los experimentos *in vitro* y por ello en ausencia de suero y, además, el deterioro adicional inducido por la incubación con el suero autólogo de la prediálisis, son hechos que sugieren una alteración intrínseca al monocito en lo tocante a la expresividad de sus receptores Fc(IgG), la cual mejora sin normalizarse con la hemodiálisis y empeora tras la incubación con suero autólogo de la prediálisis. Es decir, también existen factores extramonocitarios que lesionan la expresividad del receptor de membrana Fc(IgG). Estos cambios en la capacidad de reconocimiento dependiente de los citados receptores de membrana son más acordes con variaciones rápidas en el número de los mencionados receptores que con una alteración fija (caso de existir factores o anticuerpos bloqueantes) de dichos receptores, los cuales no mostrarían unos cambios tan relativamente rápidos como los descritos para la pre y posdiálisis.

Pensamos, con la mayoría de los autores¹⁵, que la deficiencia del reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG) no sólo se debe al factor uremia *per se*, sino a la interacción de un gran número de alteraciones metabólicas que suceden en los pacientes con IRC en hemodiálisis, tales como la acumulación de sustancias tóxicas entre las que destaca la metilguanidina y otros heptapéptidos de bajo peso molecular (de 500 a 5.000 dalton), que parecen ser fragmentos de la beta₂-microglobulina y no son dializables por su bajo peso molecular¹⁸, los cuales, como han demostrado Lawley et al¹⁹ disminuyen *in vitro* el número de receptores de membrana para la IgG de los linfocitos humanos. Asimismo, podríamos barajar otras consecuencias fi-

siopatológicas de la uremia como condicionantes de la alteración monocitaria descrita y de la inmunodepresión celular generalizada que estos pacientes muestran, como: 1) disminución de los niveles plasmáticos de cinc²⁰, elemento traza cuya depleción se viene asociando a inmunodepresión celular²¹; 2) disminución de la concentración sérica de la vitamina B₆²², la cual actúa como importante cofactor enzimático, cuya carencia induce inmunodepresión²³; 3) elevación de las tasas plasmáticas de hormonas corticoides que se detecta en pacientes con IRC en hemodiálisis²⁴, que deprimiría la función del receptor Fc(IgG) monocitario²⁵, y 4) elevada prevalencia de desnutrición energético-calórica que los pacientes estudiados presentan como norma²⁶ y, que desde hace tiempo, se sabe asociada al deterioro de la inmunidad, particularmente de la celular²⁷, sin olvidar la posible participación de otros factores inmunodepresores como el uso continuado de heparina²⁸, la elevada tasa de transfusiones y hepatopatías que estos pacientes sufren como consecuencia de su enfermedad de base y las complicaciones del tratamiento.

En conclusión, nuestros resultados demuestran una marcada alteración de la capacidad de reconocimiento monocitario dependiente de receptores Fc(IgG) en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, la cual es más intensa antes de la diálisis, sin llegar a normalizarse después de la citada. Ello sugiere la existencia de un factor monocitario intrínseco y no modificable por la hemodiálisis o bien de factores séricos no dializables que serían los responsables de la alteración descrita después de la hemodiálisis, así como la existencia de factores extramonocitarios (séricos), que al ser dializables justificarían la mejoría funcional del receptor Fc(IgG) monocitario tras la sesión de hemodiálisis.

BIBLIOGRAFIA

- Hume DM, Guilbert MM, Alantown DG. Experiences with renal transplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; 34: 327-382.
- Keane WF, Raij LR. Host defenses and infectious complications in maintenance hemodialysis patients. En: Drukker W, Parsons FM, Maher JF, ed. *Replacement of renal function by hemodialysis*. Nueva York. Martinus Nijhoff Publishers, 1983; 646-658.
- Goldblum SE, Reed WP. Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 597-613.
- Lewis EJ, Foster DM, De la Puente J, Scurlock C. Supervivencia de los enfermos hemodializados. *Am J Med* 1983; 74: 996-1.004.
- Montgomery JZ, Kalmanson GM, Guze LB. Renal failure and infection. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 1-26.
- Dobkin JE, Miller NH, Steighel NH. Septicemia in patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 28-33.
- Lahnborg G, Berghem L, Ahlgren T. Reticuloendothelial function in human renal allograft recipients. *Transplantation* 1979; 28: 111-115.

8. Drivas G, Rethymiotakis N, Kalos A. Reticuloendothelial phagocytosis in patients with chronic renal failure. *Invest Urol* 1979; 17: 241-243.
9. D'Amelio R, Bilota P, Pachi A, Hinti P. Circulating immune complexes in normal pregnant women and in some conditions complicating pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1979; 37: 33-41.
10. Gómez F, Kelley M, Rossman MD, Dauber J, Schreiber AD. Macrophage recognition of complement-coated lymphoblastoid cells. *J Reticuloendothel Soc* 1982; 31: 241-249.
11. Gómez Rodríguez F, Ruiz Alcantarilla P, Rodríguez Félix L, Martín Santana A, Zamora Madaria E. Alteración del receptor Fc(IgG) de los monocitos en la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no cetótico. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 8-11.
12. Ruiz Alcantarilla P, Gómez Rodríguez F, Rodríguez Félix L et al. Defective Fc(IgG) receptor-mediated function of the reticuloendothelial system in hemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 165.
13. Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI, Brown EJ. Immunoglobulin G Fc receptor mediated clearance in autoimmune diseases. *Ann Intern Med* 1983; 98: 206-218.
14. Kimberley RP, Ralph P. Endocytosis by the mononuclear phagocyte system and autoimmune disease. *Am J Med* 1983; 74: 481-492.
15. Inman TJ, Day NK. Immunologic and clinical aspects of immune complex disease. *Am J Med* 1981; 70: 1.097-1.106.
16. Stevenson BD. Serum factor causing impaired macrophage function in SLE. *Scand J Immunol* 1975; 4: 145-150.
17. Arend NP, Emmerich TE, Strirge JC, Starkebaum GA. Monocyte reactive antibodies in patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1.049-1.057.
18. Traeger J, Touraine JL, Revillard JP, Dumas R. Role of methylguanidine and middle molecules in the immunodeficiency secondary to uremia. *Proc 6th Int Congress of Nephrology. Florencia, 1975.*
19. Lawley TJ, Hall RP, Fauci AS, Katz SI, Hamburger MI, Frank MM. Defective Fc receptor function associated with the HLA-B*DRw3 haplotype. Studies in patients with dermatitis herpetiformis and normal subjects. *N Engl J Med* 1981; 304: 185-192.
20. Atkin-Thor E, Goodard BW, O'Nion J. Hypoguesia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1.948-1.953.
21. Tsukamoto Y, Iwanami S, Marumd F. Disturbances of trace element concentrations in plasma of patients with chronic renal failure. *Nephron* 1980; 26: 174-179.
22. Dobbstein H, Körner WF, Mempel W. Vitamin B₆ deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int* 1974; 5: 233-239.
23. Casciato DA, McAdam LP, Kopple JD, Kimberley DY. Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: improvement after pyridoxine therapy. *Nephron* 1984; 38: 9-16.
24. Maher JF, Freeman RB, Schreiner GE. Hemodialysis for chronic renal failure. II. Biochemical and clinical aspects. *Ann Intern Med* 1965; 62: 535-550.
25. Schreiber AD, Parson J, McDermott P, Cooper RA. Effect of corticosteroids on the human monocyte Fc(IgG) and complement receptors. *J Clin Invest* 1975; 56: 1.189-1.197.
26. Mattern WD, Hak LJ, Lamanna RW. Malnutrition, altered immune function and the risk of infection in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1982; 1:206-218.
27. Holliday MA, McHenry-Richardson K, Portale A. Nutritional management of chronic renal disease. *Med Clin North Am* 1979; 63: 945-962.
28. Cohen S, Benacerraf B, McCluskey RT, Ovary Z. Effect of anticoagulants on delayed hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1967; 98: 351-358.