



IL FOLLOW-UP NEL DONATORE

L. Bonfante, A. Gemelli, A. D'Angelo

Clinica Nefrologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Padova

Follow-up of the kidney donor

Kidney transplant from a living donor is known to be the best renal replacement therapy. While not as common as in northern Europe and the USA, living donor transplants are on the rise in Italy. Although there is a large body of evidence in the literature about the safety of the surgical procedure, the risk of long-term complications for the donor has not been clearly defined because of the lack of studies with adequate follow-up and a sufficient number of subjects involved. The main questions concern the development of chronic kidney disease in the donor, expressed as a GFR decline or the presence of microalbuminuria. The physiopathological basis of GFR decline and proteinuria development may differ from the model of nephropathy in patients with two kidneys, and this could involve prognostic differences too, particularly with regard to the cardiovascular risk. Detailed and prolonged follow-up programs are needed to monitor and, if necessary, treat long-term complications in kidney donors. (G Ital Nefrol 2009; 26: 460-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Living donor,
Follow-up,
Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Donatore vivente,
Follow-up,
Trapianto di rene

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Luciana Bonfante
Clinica Nefrologica
Università degli Studi di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
e-mail: luciana.bonfante@unipd.it

INTRODUZIONE

Il trapianto da vivente è una pratica in espansione in molti paesi (ma non in tutti), dal momento che essendo la richiesta d'organi molto superiore all'offerta di reni da cadavere, l'unica fonte alternativa è rappresentata dalla donazione da vivente; nondimeno tale modalità di trapianto è la terapia di elezione per molti pazienti in lista d'attesa. Tale metodica ha subito, negli ultimi anni, un'evoluzione in quanto si sono ridotti, in certi casi, i criteri di esclusione (1) per l'idoneità del donatore pur rimanendo una selezione molto attenta. Ciò ha permesso, soprattutto in quei paesi (USA, Nord Europa, Giappone), in cui la coltura della donazione era già ben radicata, che la percentuale del trapianto da vivente superasse quella da cadavere (1). Sono state nel contempo messe a punto anche strategie particolari per espandere il *pool* dei donatori da vivente con diverse tipologie di trapianto (es. scambio di coppia, vivente non parente, incompatibilità ABO) (1).

Nonostante la sfida attuale più importante sia quella di aumentare il numero dei donatori di rene, la comunità scientifica deve assolutamente osservare e perseguire il principio "*primum non nocere*" non solo nella

predonazione ma anche nella post-donazione.

A tal proposito si apre un grosso capitolo destinato a diventare sempre più importante in proporzione al continuo incremento del trapianto da vivente. Se, fino ad ora, l'accuratezza è stata massima nella valutazione della predonazione, non si può dire altrettanto per il *follow-up* del donatore nel breve, ma soprattutto nel lungo termine (Fig. 1). Il donatore viene considerato e tende a considerarsi un soggetto sano, motivo per cui, nel tempo, sfugge ai controlli periodici.

"*Medical risks in living kidney donors: absence of proof is not proof of absence*": questo è il titolo provocatorio di una recente metanalisi (2) che ha evidenziato che gli studi in letteratura sono relativamente pochi, con scarsa casistica e, per la maggior parte, retrospettivi e non prospettici; inoltre spesso incorrono in *bias* dovuti al fatto che vengono confrontate due popolazioni eterogenee (i donatori appunto e la popolazione generale). Inoltre si rileva una grande variabilità nella determinazione della funzione renale e nei parametri utilizzati per il monitoraggio clinico del paziente; infine soffrono di periodi di *follow-up* in genere troppo brevi.

Vediamo, dunque, quali possono essere i rischi nel

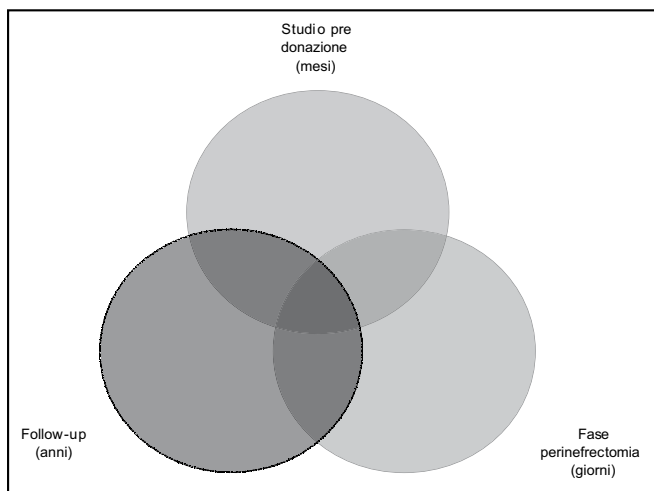


Fig. 1 - I tre momenti clinici del donatore di rene.

breve e lungo termine cui va incontro il donatore e quali possono essere le soluzioni migliori per tutelarne la salute (Tab. I).

RISCHIO A BREVE TERMINE

I rischi a breve termine sono prevalentemente di tipo perioperatorio. La nefrectomia viene considerata un intervento di chirurgia maggiore e, in quanto tale, può comportare un rischio sia di mortalità che di morbilità; trattandosi tuttavia di pazienti super selezionati l'entità del rischio di morte è in genere basso. Dai dati della letteratura (3-5) esso viene stimato, nella fase perioperatoria, attorno allo 0.02-0.03%. Complicanze più comuni sono: il sanguinamento, le infezioni (urinarie, polmonari, della ferita), il pneumotorace; le meno frequenti, invece, comprendono: il dolore in sede di incisione, la deiscenza della ferita, lo sviluppo di ernie, l'occlusione intestinale (4-7).

TABELLA I - ELENCO DELLE POSSIBILI COMPLICANZE A BREVE E LUNGO TERMINE DELLA NEFRECTOMIA

| RISCHI A BREVE TERMINE | RISCHI A LUNGO TERMINE |
|--------------------------|-------------------------------|
| Mortalità perioperatoria | Complicanze cardiovascolari |
| Emorragia | Ipertensione arteriosa |
| Infezioni | Calo del GFR |
| Pneumotorace | Proteinuria |
| Dolore ferita chirurgica | Variazione qualità della vita |
| Deiscenza ferita | |
| Erniazione viscerale | |
| Occlusione intestinale | |

La frequenza di tali complicanze è molto variabile, dipendendo dall'epoca in cui gli studi sono stati condotti e dal tipo di tecnica chirurgica adottata: nefrectomia tramite accesso lombotomico convenzionale e nefrectomia laparoscopica. Gli iniziali dubbi su questo secondo approccio (8) sono stati poi fugati dal consolidarsi dell'esperienza (9, 10).

La discussione di questo argomento verrà ampiamente sviluppata in un'altra rassegna presente in questo numero del giornale.

TEST DI VERIFICA

1) L'implementazione della pratica del trapianto di rene può essere ottenuta con:

- a. Trapianti con incompatibilità ABO
- b. Trapianti crossover
- c. Liberalizzare la donazione tra estranei
- d. Tutte le possibilità esposte
- e. Le prime due sono corrette.

2) Tra le complicanze della nefrectomia va annoverata:

- a. Acidosi metabolica
- b. Infezione
- c. Ittero
- d. Linfedema
- e. Fibrillazione atriale.

3) Il rischio di mortalità perioperatoria per la nefrectomia:

- a. 0.02%-0.03%
- b. 2%-5%
- c. 5%-10%
- d. >10%.

RISCHIO A LUNGO TERMINE

Possibile impatto della nefrectomia sul rischio cardiovascolare nel donatore vivente

È noto che soggetti con GFR <70 mL/min avrebbero un aumento del 64% dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai soggetti con GFR >90 mL/min (11). Parecchi studi (11-13) hanno stabilito che la prevalenza di fattori di rischio per malattia cardiovascolare e la mortalità cardiovascolare aumentano se associati ad una lieve *Chronic Kidney Disease* (CKD) ed incrementano proporzionalmente al calo della funzione renale. Molti donatori, dopo la nefrectomia, presentano un GFR compreso tra 70 e 90 mL/min, mentre donatori più anziani possono avere un filtrato renale <60 mL/min. Dato il calo del GFR, questi soggetti potrebbero rientrare nella definizione di CKD allo stadio

3 secondo le Linee Guida K/DOQI (GFR tra 30 e 59 mL/min/1.73m²).

Il rischio cardiovascolare aumenta con l'aumentare della pressione arteriosa anche per valori non propriamente elevati. Lo studio di Framingham (14) ha dimostrato che maschi e femmine con pressione arteriosa sistolica compresa tra 130-139 mmHg e diastolica tra 85-89 mmHg hanno, rispettivamente, 60 e 150% di probabilità in più di incorrere in eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti con pressione arteriosa inferiore a 120/80 mmHg. Da una metanalisi di Kasiske (15) risulta che nei donatori dopo la nefrectomia vi è un incremento della pressione arteriosa sistolica di 2-3 mmHg con un aumento medio di 1 mmHg per decade di *follow-up*, mentre la pressione arteriosa diastolica aumenta di 3 mmHg dopo nefrectomia senza ulteriori incrementi. Molti donatori presentano un lieve incremento dell'albuminuria e della proteinuria ed è stato dimostrato che alterazioni della stessa entità nella popolazione generale si associano ad un maggior rischio per eventi cardiovascolari indipendentemente dai valori pressori, dal diabete e da altri fattori di rischio cardiovascolari (16-18). Altro fattore di rischio cardiovascolare è rappresentato dall'obesità (19, 20), che comunque non dipende dalla nefrectomia ma dalla selezione del donatore. Dall'insieme di questi dati emerge che il donatore, dopo la nefrectomia, trovandosi in uno stadio di CKD e sviluppando, eventualmente, ipertensione arteriosa e/o proteinuria dovrebbe essere ritenuto esposto ad un maggior rischio cardiovascolare. Questo significa che la donazione è da scoraggiare? Dalla letteratura (1, 21) emerge un dato che nel tempo viene ripetutamente citato: l'aspettativa di vita del donatore vivente di rene è nettamente superiore a quella della popolazione generale. Questa asserzione è talmente consolidata che le compagnie assicuratrici, assumendolo come dato incontestabile, non hanno ritenuto necessario variare le polizze sulla vita per i propri assicurati all'indomani di una donazione di rene. Ebbene tale dato deve essere interpretato alla luce del fatto che i donatori sono soggetti super selezionati, spesso (auspicabilmente sempre) seguiti con un programma di controlli protratto nel tempo, e quindi non possono essere comparabili con la popolazione generale senza incorrere in un errore di valutazione. Infatti il gruppo di controllo dovrebbe essere rappresentato o da gemelli o da potenziali donatori che abbiano superato l'idoneità alla donazione, ma siano stati esclusi per motivi non clinici, e che sia simile per età, sesso, etnia e storia familiare di malattie renali, al gruppo dei donatori. Gli studi pubblicati sull'argomento (3, 22-25) sono pochi, riguardano numeri limitati di soggetti e i risultati ottenuti sono a volte contrastanti. È curioso il fatto che si tratti di vecchi studi a cui non ne sono seguiti successivi comparabili per rigore scientifico e, probabilmente, ciò è spiegabile con

la difficoltà di reperire un gruppo di controllo confrontabile, ad esempio come sopra espresso. La nefrectomia post-traumatica in soggetti sani, quali possono essere considerati i soldati al fronte, non sembra comunque associarsi ad incremento della mortalità, anche dopo un lungo *follow-up* di 45 anni, rispetto agli altri comilitoni (26).

In conclusione, per quanto riguarda il rischio cardiovascolare non possiamo essere certi allo stato attuale che il donatore sano super selezionato debba essere assimilato ad un malato renale cronico, iperteso e proteinurico. In ogni caso la letteratura è concorde sulla necessità di mantenere elevati gli standard di selezione del donatore e sulla assoluta importanza di seguirlo e monitorarlo nel tempo anche avvalendosi di registri nazionali per donatori, alla stregua di altri Paesi. In tale registro vanno annoverati e registrati dati clinici e bioumorali nel corso di un *follow-up* atto a mantenere nel lungo termine il contatto con il soggetto; dalla raccolta dei dati possono anche essere desunte informazioni scientifiche riguardanti eventuali complicanze legate alla nefrectomia.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Una massa renale ridotta del 50% non comporta alcun effetto sulla prevalenza dell'ipertensione, mentre questa è più comune ed aumenta durante il *follow-up* in un piccolo numero di pazienti sottoposti ad una ablazione superiore al 50% del tessuto renale. A questa conclusione è arrivato Kasiske con una metanalisi su oltre 3000 pazienti nella quale ha notato una tendenza, ma statisticamente non significativa, all'aumento della pressione sistolica con un piccolo incremento nella pressione diastolica per ogni decade di *follow-up* (15). Tale aumento della pressione arteriosa non è sufficiente però ad incrementare la prevalenza dell'ipertensione e la sua rilevanza clinica non è chiara. I dati del *Framingham Heart Study* ottenuti nella popolazione generale (27) suggeriscono che un incremento di 2.4 mmHg della pressione arteriosa sistolica dopo una nefrectomia monolaterale aumenti il rischio cardiovascolare nei successivi dieci anni di 1.9 volte. Tuttavia il modesto aumento della pressione arteriosa causato dalla nefrectomia potrebbe non comportare lo stesso rischio cardiovascolare di un medesimo incremento causato da processi fisiopatologici cronici che colpiscono entrambi i reni (es. nefropatia diabetica, nefroangiosclerosi).

Per confermare le conclusioni dello studio di *Framingham* sul rischio cardiovascolare determinato da un incremento della pressione arteriosa da ridotta massa renale, andrebbero effettuati studi longitudinali con lunghi *follow-up*, con il rischio, però, di perdere di vista

gran parte dei pazienti. Il gruppo di Brenner (23) invece ha rilevato, su un piccolo numero di pazienti, che la prevalenza di ipertensione arteriosa post-nefrectomia monolaterale è significativamente più elevata nei donatori maschi rispetto ai valori pre-donazione ma anche rispetto a potenziali donatori e soggetti "sani" reclutati dalla popolazione generale (dopo aggiustamento per età e sesso). Tale osservazione però non è stata confermata da uno studio Svedese specificamente condotto su donatori viventi; la prevalenza di ipertensione era del 38% (31% per il sesso femminile e 46% per quello maschile), non maggiore rispetto alla popolazione generale dopo aggiustamento per età (28). Similmente, uno studio di Najarian (3) che ha posto a confronto i donatori con i rispettivi gemelli non ha riscontrato incremento dei valori pressori, mentre addirittura in uno studio Americano (29), purtroppo con breve *follow-up*, si è rilevato un calo dei valori pressori dopo la donazione rispetto a quelli della pre-donazione.

Boudville da una metanalisi di 48 studi (5145 soggetti) evidenzia un aumento della pressione arteriosa sistolica di 6 mmHg e di quella diastolica di 4 mmHg ad un *follow-up* medio di 5 anni, tuttavia i dati erano molto eterogenei e troppi donatori erano andati persi durante il *follow-up* (30).

Gli effetti nel lungo termine della nefrectomia post-donazione sulla pressione arteriosa rimangono controversi e dipendono, probabilmente, da più variabili: pressione arteriosa pre-donazione e sua definizione, effetto camice bianco e misurazione a domicilio dei valori pressori, eventuale malattia renale familiare sottostante, complicanze insorte dopo la donazione.

DECURTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE

La nefrectomia comporta una riduzione della massa renale che si traduce, come viene riportato da una metanalisi (15) condotta su 48 studi per un totale di 3124 pazienti, in una perdita di GFR di 17 mL/m subito dopo la nefrectomia, che tende a migliorare di 1.4 mL/m per decade post-nefrectomia grazie al meccanismo dell'iperfiltrazione. Ma nel lungo termine la riserva funzionale renale come si comporta? Da quali fattori può essere influenzata? Uno studio (26) sui soldati Americani mononefrectomizzati per cause traumatiche, rileva che nessun soggetto è evoluto in insufficienza renale cronica terminale (ESRD), e rari casi di insufficienza renale lieve sono stati imputati a patologie associate, quali il diabete. Inoltre, i dati autoptici hanno escluso, in questi pazienti, la presenza di glomerulosclerosi focale. Tuttavia la letteratura riporta che alcuni donatori sono a rischio di insufficienza renale cronica. Lo studio di Talseth (31), seppur datato e con scarsa numerosità, ha rilevato che il 12%

dei donatori presentava una funzione renale ridotta di oltre il 50% dopo almeno dieci anni dalla donazione ed ha dimostrato che il grado di declino dopo la donazione è inversamente (e indipendentemente) associato ai valori pressori (sistolici e diastolici) pre-donazione suggerendo che livelli più elevati di pressione arteriosa promuovano il declino della funzione renale ed interferiscano con l'iperfiltrazione compensatoria. Uno studio recente (29) che ha valutato la funzionalità renale dopo donazione nei soggetti con ipertensione arteriosa stabilizzata ha dimostrato, seppur dopo un *follow-up* breve di un anno, che non ci sono differenze nella funzione renale comparata con donatori normotesi e che i donatori ipertesi che assumevano sartani avevano, probabilmente, una protezione renale.

In un altro lavoro (32) il 2% dei donatori, che aveva risposto ad un questionario, presentava una insufficienza renale avanzata o aveva ricevuto o attendevano un trapianto di rene. A tal proposito altri Autori (33) utilizzando i dati forniti dall'OPTN Americano (*Organ Procurement and Transplantation Network*), hanno identificato, su 6371 donatori, che 56 avevano ricevuto o attendevano un trapianto di rene. Questa analisi rivela un'incidenza di ESRD pari allo 0.04% confrontabile con l'incidenza dello 0.03% della popolazione generale. Tuttavia questo studio non include eventuali soggetti con uremia ma non inseriti nelle liste d'attesa per trapianto. Manca inoltre qualsiasi dato sulla prevalenza dell'insufficienza renale nei vari stadi pre-uremici. Questo studio riporta comunque un dato significativo: l'86% dei donatori trapiantati aveva donato il proprio rene ad un gemello. Questo rende suggestiva l'ipotesi di una malattia renale familiare sottostante misconosciuta come causa della insufficienza renale nei donatori. Anche Najarian (3) riporta che donatori con *clearance* della creatinina al di sotto del normale avevano uno o più gemelli che presentavano anch'essi una *clearance* alterata, al contrario di donatori con *clearance* della creatinina normale, indicando una propensione familiare alla malattia renale nel primo gruppo. In uno studio Svedese (28) che ha analizzato 400 donatori ancora vivi dopo un *follow-up* molto lungo (2-33 anni) con un'alta partecipazione dei reclutati (87%) ed una relazione di parentela del 60%, si è evidenziato che nessun donatore era deceduto per ESRD o malattia renale e che il valore di GFR aggiustato per età e sesso, dopo la donazione non peggiora se non in relazione all'età. Una ricerca Norvegese (5) su 1800 donatori dopo un lungo *follow-up* di 31 anni riporta 7 casi di ESRD, la maggior parte dei quali come conseguenza di una malattia renale primitiva e non per il danno renale da ipertensione od iperfiltrazione. Gli stessi Autori raccomandano, comunque, di non arruolare soggetti con GFR <80mL/m per limitare il rischio di sviluppare ESRD od altre complicanze.

Indubbiamente, alcuni degli studi citati presentano limiti quali la scarsa numerosità ed essendo datati, l'impiego di metodi di valutazione della funzione renale e di criteri di adeguatezza di controllo dei valori pressori assai diversi da quelli in uso oggi; questi lavori hanno comunque il pregio di avere lunghi *follow-up* e, nella maggior parte dei casi, una buona percentuale di partecipazione dei donatori. Da essi emerge che l'aspetto fondamentale che sembra avere un ruolo nella decurtazione della funzione renale nei donatori, è la possibile presenza di malattia renale familiare sottostante.

PROTEINURIA

Molti studi condotti su donatori viventi hanno valutato la proteinuria confrontandola con i valori pre-donazione o con un gruppo di controllo rilevandone un incremento anche se, in genere, modesto (23, 31, 34, 35). Un lavoro, con *follow-up* di almeno 7 anni, ha dimostrato una tendenza ad un incremento della proteinuria nei donatori con livelli pressori più elevati o con ipertensione arteriosa stabilizzata (34). Altri (15, 23, 36) hanno evidenziato una proteinuria maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Lo studio Australiano di Garg (37), che si basa su una metanalisi di 48 studi per un totale di 5048 donatori, dopo un *follow-up* medio di 7 anni, ha valutato l'incidenza della proteinuria in 4793 donatori: l'incidenza è risultata essere del 12% con, tuttavia, elevata eterogeneità tra gli studi. È stato anche valutato se l'incremento della proteinuria post-donazione correlasse all'età: in 3 studi di questa metanalisi risultava esserci un aumento con l'avanzare dell'età ma l'intervallo di confidenza era piuttosto ampio. Inoltre non emergeva alcuna associazione dei livelli di proteinuria con il sesso o con la durata del *follow-up* post-donazione. La conclusione era che la proteinuria nei donatori è superiore a quella dei controlli: 147 mg/die vs 83 mg/die dopo un *follow-up* medio di undici anni e che questa differenza tende ad aumentare nel tempo.

Lo stesso lavoro evidenziava che il rischio totale di sviluppare microalbuminuria dopo donazione è pari a 3.9 volte; questa conclusione (emersa dall'analisi di quattro lavori) (31, 38-40) è tuttavia dubbia in quanto la numerosità era scarsa e la variabilità tra gli studi elevata, con difficoltà quindi a confrontare i dati.

La donazione di rene, dunque, si traduce in un piccolo incremento della proteinuria e/o microalbuminuria che tende ad aumentare con l'età. Questo aspetto è probabilmente conseguente all'iperfiltrazione dovuta alla ridotta massa nefronica; mancano però studi che lo abbiano indagato con biopsie mirate ad individuare l'esistenza di un'eventuale glomerulosclerosi

focale sottostante. È sicuramente importante monitorare nel tempo i donatori dosando periodicamente la proteinuria 24 ore o il rapporto albuminuria/creatininuria.

QUALITÀ DI VITA

Dopo la donazione non sono state evidenziate limitazioni riguardanti l'attività lavorativa o fisica, la vita di relazione o di coppia. I dati della letteratura dimostrano che la qualità di vita dei donatori è superiore o, di certo, non inferiore a quella della popolazione generale. Da un'indagine condotta sui donatori Norvegesi (5), meno del 3% ha affermato che probabilmente o certamente non avrebbe donato, e il 5% si è rammaricato della donazione in presenza di un insuccesso per morte del ricevente o per perdita del *graft*. I dati Svedesi (41) riportano risultati simili ed uno studio condotto a Minneapolis (42) su 590 donatori, giunge alla conclusione che la qualità di vita è più elevata che nella popolazione generale; stessi risultati positivi sono stati registrati in Giappone (43).

La migliore qualità di vita rispetto alla popolazione generale non sorprende trovandosi i donatori in condizioni fisiche e mentali ottimali. Per quanto riguarda la condizione di invalidità si è visto che, oltre i 50 anni, la frequenza è di circa il 20% vs il 25% della popolazione generale (5). La differenza è ancora maggiore per il sesso femminile: 13% vs 29%.

TEST DI VERIFICA

4) Qual è il limite del GFR per considerare idoneo un candidato donatore?

- a. 100 mL/min
- b. 90 mL/min
- c. 80 mL/min
- d. 65 mL/min
- e. Qualsiasi GFR in assenza di ematuria e *imaging* renale normale.

5) La proteinuria nel donatore:

- a. Non si modifica
- b. Si associa sempre ad aumento della mortalità cardiovascolare
- c. Si associa all'iperfiltrazione compensatoria
- d. È nel 50% dei casi di tipo nefrosico
- e. È sesso dipendente.

6) L'iperfiltrazione nel periodo post-donazione:

- a. È transitoria
- b. Comporta decadimento della funzionalità renale
- c. Si associa a mortalità cardiovascolare

- d. Permette un lieve aumento del GFR dopo il repentino calo seguente la nefrectomia
- e. Non si osserva mai.

7) I donatori viventi di rene hanno una sopravvivenza:

- a. Migliore della popolazione generale perché costituiscono un gruppo altamente selezionato
- b. Migliore della popolazione generale perché seguiti intensamente dopo il trapianto
- c. Minore della popolazione generale
- d. Assimilabile alla popolazione generale
- e. Minore o maggiore della popolazione generale a seconda delle fasce d'età.

5) Il rischio cardiovascolare nei donatori:

- a. Aumenta sempre
- b. È immutato
- c. È in relazione allo sviluppo di CKD e/o comparsa di proteinuria.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

“I rischi cui è esposto il donatore di rene sono abbastanza noti, hanno una relativamente bassa incidenza e sono considerati minimi al di là dei rischi intraoperatori” (44). Questa affermazione del Consiglio di Etica e di Giustizia dell'Associazione Medica Americana è giustificata dai risultati riportati da un considerevole numero di studi di *follow-up*. Nella storia della donazione da vivente, fu inizialmente necessario ottenere rapidamente dati rassicuranti sul fatto che la donazione non comportasse conseguenze di rilievo per il donatore. Tuttavia in molti degli studi disponibili si rilevano aspetti che limitano la validità dei risultati; infatti dalle metanalisi a disposizione in letteratura emerge che un terzo dei donatori va perso nel *follow-up*, molti studi non dispongono di un gruppo di controllo con conseguente difficoltà di interpretazione dei risultati e gli studi che hanno un gruppo di controllo spesso reclutano soggetti dalla popolazione generale (ideale sarebbe il confronto con i gemelli o con pazienti idonei alla donazione ma esclusi per motivi non clinici). Inoltre alcuni problemi clinici del lungo termine spesso non vengono riportati mentre metodi poco affidabili di misurazione della proteinuria, della funzione renale o dei valori pressori complicano l'interpretazione dei risultati. Per esempio solo pochi studi riportano il GFR post-donazione suddiviso in gruppi e misurato con moderni sistemi, mentre non è chiaro se, chi evolve nel lungo termine verso un basso GFR, abbia sviluppato proteinuria e/o ipertensione arteriosa. La percentuale di donatori che va incontro a proteinuria appare essere

TABELLA II - INDAGINI BIOUMORALI E STRUMENTALI PER IL FOLLOW-UP DEL DONATORE DI RENE

| Target | Indagini |
|---------------------------------|---|
| Apparato cardiovascolare | ECG Ecodoppler cardiaco Ecocolordoppler TSA Holter pressorio |
| FUNZIONE RENALE | INDAGINI BIOUMORALI (CREATININA, UREA, URICEMIA, PROTEINURIA 24 H E/O MICROALBUMINURIA) DETERMINAZIONE DEL GFR CALCOLATO (FORMULE) O MISURATO IMAGING ECOGRAFICO SCINTIGRAFIA RENALE |

più elevata rispetto alla popolazione generale; l'1% ha una proteinuria >300 mg/die dopo dieci anni dalla donazione; non è quantificabile con certezza quale sia la quota di decurtazione della funzione renale nel lungo termine. Il problema centrale è: che significato prognostico hanno la proteinuria o una ridotta funzione renale in questo gruppo di soggetti? Nella popolazione generale un basso GFR associato o meno alla proteinuria può essere specchio di aterosclerosi sistemica, associarsi ad alterazioni del metabolismo, malattie cardiovascolari e mortalità prematura. Tuttavia il donatore può sviluppare un deficit di GFR o proteinuria attraverso meccanismi diversi ed il suo significato prognostico rimane sconosciuto. Infatti donatori sottoposti a rigorosa selezione, hanno un'incidenza di morte più bassa della popolazione generale. Recentemente c'è stata la proposta di allargare i criteri di arruolamento (lieve ipertensione e lieve proteinuria) per ampliare il *pool*, a donatori "marginali" che tuttavia possono andare incontro, nel lungo termine, ad un maggiore rischio di eventi avversi. È inoltre importante considerare l'eventualità che il donatore possa presentare una predisposizione genetica a sviluppare una malattia renale. La donazione da donatori viventi marginali è la risposta alla grande richiesta di organi, ma un recente studio Canadese (45) ha dimostrato che l'arruolamento di tali soggetti consentirebbe solo un aumento del 3% nelle donazioni, per cui la loro esclusione non avrebbe un impatto di rilievo sulle liste d'attesa.

In conclusione dalla letteratura emergono dati disomogenei sui rischi a lungo termine della nefrectomia (in particolare sul rischio cardiovascolare e sulla compromissione della funzione renale) frutto di studi con grossi bias nella conduzione con *follow-up* troppo bre-

TABELLA III - NORME E PRESIDI PER IL DONATORE DI RENE NEL PERIODO POST-NEFRECTOMIA

| | |
|----------------------------|---|
| DIETA | Normo/iposodica Ipocolesterolemica Idratazione adeguata |
| PESO CORPOREO | Mantenere BMI nella norma Moderata attività fisica |
| BENI VOLUTTUARI | Cessare di fumare Moderata assunzione alcol |
| PRESSIONE ARTERIOSA | Monitoraggio domiciliare e ambulatoriale Stile di vita controllato (vedi punti precedenti) |

vi e casistica limitata. Si impone dunque la necessità di istituire registri nazionali (46) dei donatori e il mantenimento del donatore in *follow-up* con visite periodiche, valutando con strumenti sensibili l'evoluzione in termini di rischio cardiovascolare e di funzione renale (Tab. II). Il donatore è generalmente considerato e si ritiene una persona sana, per tale motivo, spesso, sfugge ai controlli periodici. È imperativo consigliare i donatori, a prescindere dallo stato pre-donazione, di evitare o, comunque, di trattare nella post-donazione fattori di rischio per lo sviluppo di malattie renali o cardiovascolari, monitorando nel tempo la funzione renale, la proteinuria, i valori pressori (Tab. III).

A tutela del donatore è auspicabile astenersi da qualsiasi falso protezionismo nella pre-donazione ed è altrettanto doveroso seguirlo accuratamente nel *follow-up* per poter raggiungere conclusioni obiettive e certe sui rischi a lungo termine.

TEST DI VERIFICA

8) La CKD nel donatore:

- È evenienza del tutto rara
- Si osserva in pazienti che probabilmente avevano una sottostante nefropatia non diagnosticata
- È sempre associata ad aumento della mortalità cardiovascolare
- Evolve sempre in ESRD
- Nessuna delle risposte è vera.

9) Il più grosso limite degli studi di *follow-up* nei donatori fin qui condotti è:

- Casistiche poco numerose
- Metodi di rilevazione dei parametri non confrontabili
- Scarsa durata
- Calcolo del GFR con metodiche non accurate
- Tutte le risposte sono vere.

10) Che tipo di atteggiamento clinico sarebbe opportuno attuare nei confronti dei donatori viventi di rene?

- Invio al medico di medicina generale per controlli periodici
- Visite presso il Centro Trapianti in caso di insorgenza di complicanze, anche a lungo termine
- Controlli periodici di colore con GFR al momento della donazione <100 mL/min
- Nessun controllo seriato, solo indicazioni sullo stile di vita ed esami bioumorali a discrezione del curante
- Controlli ambulatoriali periodici in presenza di un programma definito di *follow-up* ed istituzione di un registro.

RIASSUNTO

Ad oggi il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta la miglior terapia sostitutiva renale. In Italia tale metodica non è diffusa come in Nord Europa o negli USA ma è tuttavia in costante aumento. Il fatto di dover sottoporre il donatore ad intervento di cui lui non necessita pone seri problemi di valutazione sulla selezione dello stesso, affinché egli non vada incontro nella post donazione ad un aumento della morbilità o addirittura del rischio di mortalità. Gli studi finora esistenti sono confortanti in tal senso e sostanzialmente confermano sia la sicurezza chirurgica della donazione che quella sulle complicanze mediche. Ciononostante non possiamo considerare conclusivi i dati finora presenti in letteratura perché supportati da studi che non dispongono di una sufficiente numerosità o durata del follow-up, fatta eccezione per pochi casi. Le maggiori questioni rimangono sul rischio di sviluppo di CKD da parte del ricevente, sia esso determinato da un calo del filtrato o da comparsa di microalbuminuria. Al fatto che non sia nota la reale incidenza di CKD nei donatori si aggiunga poi che, essendo probabilmente i meccanismi fisiopatologici diversi dal nefropatico dotato di due reni, non possiamo sapere se il calo del GFR e la microalbuminuria comportino gli stessi rischi cardiovascolari. Per tali motivi riteniamo che sia utile effettuare una rigorosa e scrupolosa selezione del donatore e nel contempo istituire un programma di follow-up sistematico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2098-110. Epub 2005 Jun 1.
2. Ommen ES, Winston JA, Murphy B. Medical risks in living kidney donors: absence of proof is not proof of absence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 885-95. Epub 2006 May 10.
3. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340: 807-10.
4. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of the United States transplant centers. *Am J Transplant* 2003; 3: 830-4.
5. Hartmann A, Fauchald P, Westlie L, Brekke IB, Holdaas H. The risk of living kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 871-3.
6. Siebels M, Theodorakis J, Schmeller N, et al. Risks and complications in 160 living kidney donors who underwent nephroureterectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2648-54.
7. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997; 64 (8): 1124-8.
8. Merlin TL, Scott DF, Rao MM, et al. The safety and efficacy of laparoscopic live donor nephrectomy: a systematic review. *Transplantation* 2000; 70 (12): 1659-66.
9. Lind MY, Ijzermans JN, Bonjer HJ. Open vs laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation. *BJU Int* 2002; 89: 162-8.
10. Skrekas G, Papalois VE, Mitsis M, Hakim NS. Laparoscopic live donor nephrectomy: a step forward in kidney transplantation? *JSL* 2003; 7: 197-206.
11. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-53.
12. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
13. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585-92.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.
15. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995; 48: 814-9.
16. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al.; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
17. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-5. Epub 2004 Jun 21.
18. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 466-73.
19. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity are determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-72.
20. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
21. Sommerer C, Morath C, Andrassy J, Zeier M. The long-term consequences of living-related or unrelated kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 4): iv45-7.
22. Chavers BM, Michael AF, Weiland D, Najarian JS, Mauer SM. Urinary albumin excretion in renal transplant donors. *Am J Surg* 1985; 149: 343-6.
23. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984; 25: 930-6.
24. Dunn JF, Nylander WA Jr, Richie RE, Johnson HK, MacDonell RC Jr, Sawyers JL. Living related kidney donors. A 14-year experience. *Ann Surg* 1986; 203 (6): 637-43.
25. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986; 105: 1-8.
26. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW. Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993; 43: 1110-5.
27. Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 119: 712-7. Discussion 7171.
28. Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001; 72 (3): 444-9.
29. Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, et al. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation* 2004; 78: 276-82.
30. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 185-96.
31. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, et al. Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 1986; 29: 1072-6.
32. Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002; 2: 959-64.
33. Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kauffman HM. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation* 2002; 74 (9): 1349-51.
34. Gossman J, Wilhelm A, Kachel HG, et al. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant center. *Am J Transplant* 2005; 5: 2417-24.
35. Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001; 166: 2043-7.
36. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986; 105: 1-8.
37. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al.; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006; 70: 1801-10. Epub 2006 Sep 27.
38. D'Almeida P, Keitel E, Bittar A, et al. Long-term evaluation of kidney donors. *Transplant Proc* 1996; 28: 93-4.
39. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ. Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988; 45: 59-65.
40. Mathillias O, Attman PO, Aurell M, Brynner H. Glomerular filtration rate, hypertension and proteinuria after renal ablation: a long-term follow-up study in kidney donors. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988; 108: 49-55.
41. Fehrman-Ekholm I, Brink B, Ericsson C, Elinder CG, Dunér F, Lundgren G. Kidney donors don't regret: follow-up of 370 donors in Stockholm since 1964. *Transplantation* 2000; 69: 2067-71.
42. Johnson EM, Anderson JK, Jacobs C, et al. Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 1999; 67: 717-21.
43. Isotani S, Fujisawa M, Ichikawa Y, et al. Quality of life of living kidney donors: the short-form 36-item health questionnaire survey. *Urology* 2002; 60: 588-92. Discussion 592.
44. Council on Ethical and Judicial Affairs: Report 5-A-05: Transplantation of organs from living donors. American Medical Association, House of Delegates Meeting, June 2005, Chicago.
45. Karpinski M, Knoll G, Cohn A, Yang R, Garg A, Storsley L. The impact of accepting living kidney donors with mild hypertension or proteinuria on transplantation rates. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 317-23.
46. Emará M, Ragheb A, Hassan A, Shoker A. Evidence for a need to mandate kidney transplant living donor registries. *Clin Transplant* 2008; 22: 525-31. Epub 2008 Jun 28.