



SELEZIONE E FOLLOW-UP DEL RICEVENTE DI TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE

A. Schena, A.M. Maiorano, G.L. Zaza

U.O.C. Nefrologia, Dialisi e trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianto d'Organi, Università degli Studi, Policlinico, Bari

Selection and follow-up of living donor kidney transplant recipients

The objectives of pre-transplant assessment are: a) to ensure that transplantation is technically possible; b) to ensure that the recipient's chances of survival are not compromised by transplantation; c) to ensure that graft survival is not limited by premature death; d) to ensure that pre-existing conditions are not exacerbated by transplantation; e) to identify measures to be taken to minimize perioperative and postoperative complications; f) to inform patients of the likely risks and benefits of transplantation. During the long-term follow-up of living donor kidney transplant recipients, clinicians have to pay attention to the possible recurrence of the primary renal disease, to the identification and, if possible, prevention of noncompliance, and, finally, to immunological monitoring. (G Ital Nefrol 2009; 26: 468-77)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Living donor,
Kidney transplant
recipient

PAROLE CHIAVE:

Donatore vivente,
Ricevente di
trapianto renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Schena
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Dipartimento dell'Emergenza e Tra-
pianto d'Organi
Università degli Studi, Policlinico
Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
e-mail: antonioschena@libero.it

INTRODUZIONE

Il trapianto da donatore vivente rappresenta il trattamento di scelta per pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) per i quali esista la possibilità di un donatore appropriato. Tale procedura consente un'adeguata programmazione in elezione, può rappresentare l'unica opzione in riceventi ad alto rischio e permette la realizzazione del trapianto "pre-emptive", ossia prima dell'avvio al trattamento dialitico.

I criteri per la selezione, preparazione e follow-up post-trapianto del ricevente di rene da donatore vivente non si discostano, significativamente, da quelle previste per il ricevente di trapianto da donatore cadavere e, sebbene possano variare per singolo centro, il riferimento principale rimangono le Linee Guida Americane ed Europee (1-4).

SCREENING E SELEZIONE

Il protocollo di valutazione del potenziale ricevente di trapianto da vivente, così come per il potenziale donatore, è multidisciplinare e presuppone il coinvolgimento di un team che includa diverse professionalità

medico-sanitarie (medici, infermieri, psicologi). In tale gruppo di lavoro, inoltre, è indispensabile la presenza di una figura professionale di coordinamento (*living donor transplant coordinator*) che garantisca una corretta esecuzione di tutti gli step previsti dal protocollo di valutazione ed organizzi la procedura di trapianto ed il successivo follow-up (Fig. 1).

In questo complesso network è indispensabile attuare incontri multifasici medico-paziente, spesso individualizzati, indirizzati alla comprensione delle reali necessità e adeguati alla condizione socio-culturale di ogni singolo individuo. L'obiettivo finale deve essere quello di raggiungere una chiara ed adeguata cognizione del percorso che si deve affrontare.

Pertanto è indispensabile:

- definire le aspettative del potenziale ricevente;
- palesare i rischi ed i benefici del trapianto con le possibili opzioni disponibili;
- sottolineare le tempistiche procedurali ed assicurare un tempo sufficiente per consentire un'adeguata finalizzazione del processo decisionale;
- misurare la reale consapevolezza del paziente nei confronti di tale percorso attraverso specifici questionari e/o opportune domande.

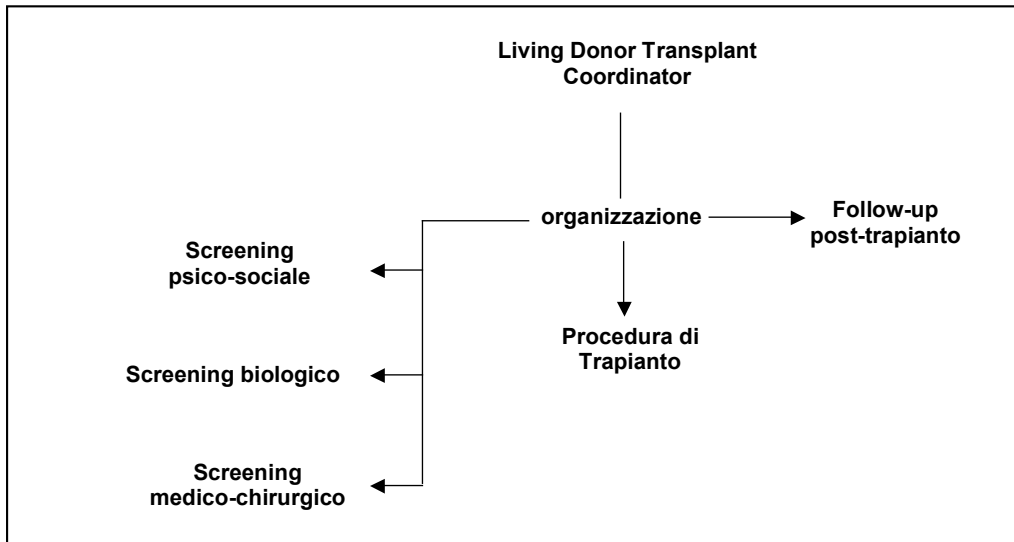


Fig. 1 - Management del ricevente di trapianto di rene da donatore vivente: ruolo del living donor transplant coordinator.

1) Valutazione psico-sociale

Nella donazione da vivente il presupposto iniziale è quello della volontaria offerta di un organo da un soggetto sano a beneficio di un ricevente con una funzione renale irreversibilmente danneggiata stabilendo, pertanto, una forte relazione psico-emotiva tra donatore e ricevente (5).

La valutazione psico-sociale pre-trapianto dovrebbe essere attuata da figure professionali altamente specializzate e con adeguata esperienza in campo trapiantologico (psichiatri, psicologi, assistenti sociali) al fine di favorire una decisione informata e prevedere possibili risposte comportamentali successive, aiutando il *team* coinvolto nel *follow-up* a sviluppare piani di *management* individualizzati.

Questa complessa procedura ha il compito di evidenziare segni iniziali o conclamati di disturbi della personalità o affettivi (per esempio: psicosi acute, schizofrenia e disturbi psicoaffettivi), alterazioni maggiori dell'umore (depressione maggiore o distimia come episodi singoli o ricorrenti) e distorsioni ansiose (ansia generalizzata o fobie) che potrebbero compromettere il coinvolgimento informato nel processo di trapianto. Infine, tale valutazione dovrebbe escludere eventuali pressioni sociali o familiari e rivelare, se possibile, segni predittivi di futura *non-compliance* terapeutica post-trapianto (Fig. 2).

2) Valutazione immunologica

A. Gruppo sanguigno

La compatibilità del gruppo sanguigno tra potenziale ricevente e donatore nel trapianto da vivente è condizione indispensabile all'attuazione di tale processo. Tuttavia, negli ultimi anni, si sono attuati protocolli per

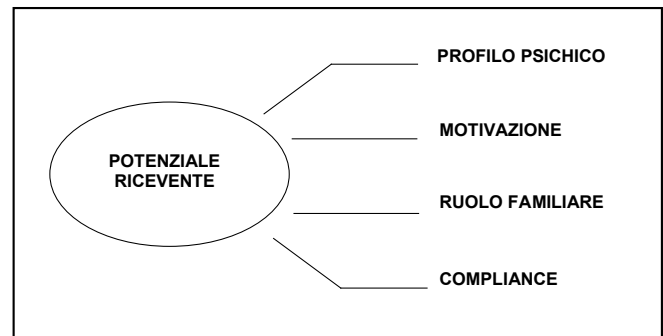


Fig. 2 - Obiettivi della valutazione psicosociale nel potenziale ricevente di rene da donatore vivente.

la realizzazione di trapianti di rene da donatore vivente in presenza di incompatibilità di gruppo sanguigno attraverso l'utilizzo di speciali procedure finalizzate a rimuovere, nel ricevente, gli anticorpi contro gli antigeni del gruppo sanguigno del donatore e prevenirne la successiva formazione (6). È da sottolineare che il *match* donatore-ricevente relativo al fattore Rh non è considerato discriminante ai fini trapiantologici in quanto gli antigeni Rh non sono espressi a livello endoteliale e, pertanto, non sembrano rivestire un ruolo nel rigetto o nella sopravvivenza del *graft* (7).

B. Tipizzazione tessutale HLA

Altro *step* valutativo del potenziale ricevente per trapianto da donatore vivente è rappresentato dalla tipizzazione tessutale HLA con identificazione, dai linfociti del sangue periferico, degli antigeni dei loci HLA -A e -B (classe I), e -DQ e -DR (classe II) mediante test di microlinfocitotossicità (tipizzazione sierologica) o metodiche di biologia molecolare (tipizzazione genomica). Recenti studi multicentrici hanno evidenziato

che il grado di compatibilità HLA donatore-ricevente rappresenta un fattore primariamente correlato con la sopravvivenza dell'organo trapiantato anche se resta dibattuto il reale ed effettivo impatto del numero di *mismatch* sull'*outcome* del *graft* (8-10). Comunque, il *typing* tessutale HLA può aiutare nella scelta del miglior candidato quando più membri della famiglia si propongono come donatori.

C. Cross match donatore-ricevente e ricerca anticorpi anti-HLA su pannello linfocitario (PRA)

Il *cross match* è una metodica che, mediante il contatto diretto tra i linfociti del donatore ed il siero del ricevente, attraverso test di citotossicità complemento-dipendente (CDC) e/o tecniche di citometria a flusso (FCXM) (11), rileva l'eventuale presenza di anticorpi preesistenti anti-HLA diretti contro gli antigeni del donatore. Un risultato positivo, indicando un'elevata predisposizione all'insorgenza di un rigetto iperacuto, controindica il trapianto. Il *cross match* deve essere effettuato nella fase valutativa iniziale e ripetuto 1-2 settimane prima del trapianto (*cross match* finale). Inoltre, nel periodo pre-trapianto è importante valutare lo stato di immunizzazione del ricevente attraverso la ricerca di anticorpi anti-HLA su pannello linfocitario (PRA). È da sottolineare che pazienti con alti livelli di PRA, esprimendo un elevato grado di reattività immunologica, devono essere attentamente monitorati nel post-trapianto al fine di ottimizzare e personalizzare gli schemi di trattamento immunosoppressivo (12).

TEST DI VERIFICA

1) La valutazione psicosociale nel ricevente di trapianto da donatore vivente va effettuata:

- Sempre
- Mai
- A discrezione del Centro Trapianti
- Solo in presenza di patologie psichiatriche conclamate
- Solo su espressa richiesta del paziente.

2) Secondo i criteri di compatibilità di gruppo sanguigno, un ricevente di gruppo 0- può ricevere da un donatore:

- A-
- B-
- AB-
- O+
- nessuno dei precedenti.

3) Nei pazienti iperimmuni, il trapianto da donatore vivente:

- È sempre controindicato

- Può essere effettuato solo con donatori consanguinei
- Può realizzarsi solo con *cross match* negativo
- È l'unica opzione possibile
- Può essere effettuato solo nei pazienti con meno di 50 anni.

3) Valutazione medica

A. Età

L'età del ricevente rappresenta un fattore importante da considerare nello *screening* pre-trapianto, essendo stata ampiamente documentata una maggiore incidenza di comorbidità (ipertensione, diabete) in soggetti anziani. L'impatto clinico di tali condizioni sull'*outcome* dei riceventi anziani di rene da donatore vivente risulta più attenuato rispetto a quello da donatore cadavere. Inoltre, il trapianto da vivente, riducendo i tempi di attesa dell'organo, può migliorare l'aspettativa di vita di tali soggetti. Infatti, è stato descritto in letteratura che il maggiore beneficio si ottiene se il trapianto viene effettuato entro tre anni dall'inizio del trattamento dialitico (13). Infine, un recente studio retrospettivo, analizzando i dati del registro Americano, ha dimostrato che nel ricevente di età superiore ai 60 anni il trapianto da donatore vivente anziano offre una migliore sopravvivenza dell'organo e del paziente rispetto al trapianto da cadavere, indipendentemente dall'età del donatore (14). Tali evidenze sono in linea con l'attuale tendenza ad utilizzare donatori viventi di età maggiore di 55 anni per riceventi anziani.

B. Obesità

Numerosi studi clinici, condotti su una larga popolazione, hanno riportato che i soggetti obesi (BMI ≥ 30), candidati al trapianto renale presentano, nell'immediato post-trapianto, una maggiore incidenza di *Delayed Graft Function* (DGF), un'elevata probabilità di complicanze chirurgiche ed un'aumentata predisposizione ad eventi immunologici post-trapianto (15). D'altro canto, nei pazienti obesi, il trapianto renale, sia da donatore vivente che cadavere, offre un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla prosecuzione del trattamento dialitico (16). Tuttavia, tale beneficio risulta non essere significativo nei riceventi con un BMI >41 (15). Pertanto, sebbene l'obesità non rappresenti una controindicazione assoluta, le Linee Guida Internazionali e le indicazioni di diversi centri trapianto suggeriscono di escludere temporaneamente dal trapianto i pazienti con un BMI ≥ 30 kg/m² ed eventualmente propongono una drastica riduzione del

peso corporeo prima di programmare l'intervento chirurgico.

C. Nefropatia di base

Con l'incremento della sopravvivenza del *graft*, l'effetto della recidiva di nefropatie sull'*outcome* del rene trapiantato assume una crescente importanza. Infatti, un recente studio di registro, ha dimostrato che la recidiva della patologia di base rappresenta la terza causa, in ordine di frequenza, di perdita funzionale del *graft* a 10 anni dal trapianto (17). Inoltre, per alcune nefropatie, soprattutto glomerulari, il rischio di recidiva e di fallimento del trapianto è più alto che per altre indicando la necessità di formulare con maggiore prudenza il giudizio di trapiantabilità (17).

Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (IgAN)

La recidiva di IgAN in pazienti portatori di trapianto renale è frequente con una prevalenza che varia dal 15 al 60% (18-21). Sebbene per anni la recidiva di IgAN sia stata considerata associata ad un decorso clinico benigno (22), dati attuali dimostrano che, a lungo termine, circa il 10% dei pazienti affetti da tale condizione evolvono verso la perdita funzionale dell'organo trapiantato (17, 19, 20). La relazione tra rischio di recidiva e tipologia di donatore rimane controversa, sebbene alcuni Autori abbiano evidenziato un maggior rischio nel caso di trapianto da donatori geneticamente correlati (23, 24). Inoltre, la forma di IgAN familiare dovrebbe essere indagata ed esclusa nei potenziali donatori per trapianto da vivente in quanto recenti evidenze riportano un maggior rischio di sviluppo in tempi brevi di IRC (25). Infine, è da scoraggiare il trapianto da vivente in pazienti che abbiano perso precocemente un precedente trapianto per recidiva di IgAN, essendo significativamente aumentato il rischio di ulteriore recidiva (23, 24).

Porpora di Schoenlein-Henoch

In presenza di tale patologia è buona norma attendere 8-18 mesi dopo la completa guarigione clinica della malattia, compresa la porpora, prima di un eventuale trapianto da vivente ed è sconsigliabile effettuare tale intervento da donatore consanguineo (26).

Glomerulosclerosi focale e segmentaria (FSGS)

La forma primitiva di FSGS ha una prevalenza di recidiva post-trapianto variabile tra il 20 e il 50% determinando un'insufficienza funzionale del *graft* nel 13-20% dei pazienti ad un *follow-up* post-trapianto di

10 anni (17, 27). I principali fattori di rischio di recidiva includono la giovane età (<15 anni), la rapida progressione della malattia primitiva con sviluppo di uremia entro tre anni, un'ipercellularità mesangiale nei reni nativi, la razza Caucasica e la storia di precedente perdita funzionale del rene trapiantato secondaria a recidiva (17, 28). Inoltre, la possibilità di un ritrapianto in un soggetto con fallimento del precedente per recidiva di FSGS deve essere valutata con maggiore prudenza essendo riportato un tasso di ulteriore recidiva del 60-80% (29). Benché la FSGS non precluda il trapianto, quello da vivente dovrebbe essere possibilmente evitato nei pazienti con alto rischio di recidiva e, in alternativa, deve essere preceduto da una chiara informazione sui rischi conseguenti.

Glomerulonefrite membrano-proliferativa (MPGN)

Anche le forme primitive di MPGN recidivano molto frequentemente dopo il trapianto. Il tipo 1 recidiva nel 20-50% dei pazienti con conseguente perdita funzionale del *graft* a 10 anni dal trapianto variabile tra il 10 e il 15% (17). I principali fattori di rischio di recidiva post-trapianto comprendono la presenza degli antigeni HLA-B8 e -DR3, l'utilizzazione di donatori viventi correlati geneticamente e la perdita funzionale di un precedente trapianto per recidiva (30). Il tipo 2 recidiva nell'80-100% dei casi ed è associata ad un rischio di perdita funzionale del *graft* del 15-30% nei pazienti dopo 5 anni (31). Pertanto, il ritrapianto di rene da donatore vivente in riceventi con MPGN è proponibile solo se il precedente organo trapiantato abbia mostrato una buona e prolungata funzione nel tempo. Inoltre, l'uso di donatori viventi consanguinei nel caso di riceventi con MPGN di tipo 2 può essere attuato solo dopo un'adeguata informazione circa l'elevato rischio di recidiva e di perdita della funzione del *graft*.

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

Circa il 5-10% dei casi di SEU non è sostenuta da infezioni e può manifestarsi in forma sporadica o familiare con frequente andamento recidivante (32). Sebbene l'eziologia di queste forme sia spesso sconosciuta, evidenze suggeriscono che alcune possono essere sostenute da un'iperattivazione del complemento secondaria ad anomalie genetiche a carico di proteine regolatrici, come per esempio il deficit di fattore H, un importante inibitore della via alterna del complemento (32). L'insorgenza di recidiva post-trapianto è generalmente precoce e tra i fattori di rischio sono da evidenziare: a) la rapida progressione della malattia originaria; b) il ridotto tempo intercorrente tra la remissione della malattia ed il trapianto; c) l'uso di inibitori della calcineurina nel post-trapianto; d) il trapianto

da donatore consanguineo (33). In quest'ultimo caso, soprattutto nelle forme familiari, il trapianto di rene dovrebbe essere evitato fino al completamento dell'accertamento eziologico (includendo indagini molecolari dei regolatori del complemento) e, nel donatore, non venga esclusa la presenza di fattori predisponenti alla stessa malattia.

Macroglobulinemia di Waldenstrom, mieloma, malattia da deposizione di catene leggere, glomerulonefrite fibrillare e amiloidosi

I pazienti con queste condizioni morbose devono essere giudicati non trapiantabili per gli alti rischi di recidiva con fallimento del trapianto e soprattutto per le severe complicanze settiche che possono manifestarsi dopo il trapianto (2).

D. Diabete

È ben noto che il trapianto renale, pur non migliorando le complicanze diabetiche sistemiche (retinopatia, neuropatia, microangiopatia), determina un significativo incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti rispetto a coloro che continuano il trattamento dialitico cronico (34). Il processo valutativo pre-trapianto, sia esso di rene isolato che combinato rene-pancreas, deve essere preso in considerazione quando la *clearance* della creatinina raggiunga livelli inferiori a 20 mL/min. Diversi studi, eseguiti estrapolando i dati del registro Americano, suggeriscono che riceventi diabetici di trapianto da donatore vivente presentano un rischio di mortalità minore rispetto a quello da donatore cadavere e sovrapponibile a quello dei riceventi di un trapianto combinato rene-pancreas (35). Un ulteriore beneficio è riscontrabile nei diabetici che ricevono un trapianto renale da vivente *pre-emptive* (36).

E. Patologia cardiovascolare

È ormai chiaramente dimostrato l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolare sulla sopravvivenza del paziente dopo il trapianto di rene, sia da donatore cadavere che vivente, rendendo necessaria un'attenta valutazione pre-trapianto delle principali complicanze e patologie cardio-vascolari soprattutto se associate a comorbidità (elevata età, iperlipidemia e diabete) (37). Pertanto, sebbene l'esame ecocardiografico rivesta un ruolo fondamentale nello *screening* pre-trapianto, le attuali Linee Guida Nazionali e Internazionali consigliano, in pazienti ad alto rischio (età ≥ 50 anni, diabete mellito, pregresse alterazioni elettrocardiografiche, aterosclerosi), un approfondimento diagnostico con test da stress cardiaco fisico (ECG da sforzo) o farmacologico (ECG o, meglio, scintigrafia cardiaca) e, se necessario, con coronarografia (38, 39). Rima-

ne, tuttavia, da chiarire il ruolo degli interventi di rivascolarizzazione ed il loro impatto nel prevenire nuovi eventi cardiologici e nella riduzione della mortalità post-trapianto (40).

F. Infezioni

Le infezioni nel post-trapianto giocano un ruolo fondamentale e pertanto necessitano di particolare approfondimento nel periodo pre-trapianto. A tal proposito è opportuno individuare pregresse esposizioni ad agenti infettivi e tra queste in particolare, degne di attenzione per l'alto rischio di recidiva o associazione ad eventi neoplastici (malattia linfoproliferativa post-trapianto, PTLD), sono i virus quali il Citomegalovirus (CMV), l'Epstein Barr virus (EBV) e la Varicella-Zoster (VZV). Inoltre, quando attuabile, la conoscenza dell'assetto infettivologico pre-trapianto può indirizzare gli operatori ad effettuare un'adeguata profilassi ed un attento monitoraggio post-trapianto (1, 2).

Relativamente alle infezioni virali sostenute dai virus B e C dell'epatite ed alle epatopatie correlate, il principio generale, ormai condiviso, è che non precludano di per sé il giudizio clinico di trapiantabilità, anche se, in alcuni casi, si richiedono indagini specifiche, tra cui la biopsia epatica, per la valutazione dell'entità del danno (1, 2). Un comportamento prudentiale suggerisce, nei pazienti con esteso danno parenchimale epatico, di evitare il trapianto da vivente o di affidarsi a programmi trapiantologici combinati da cadavere.

G. Patologia neoplastica

Una pregressa neoplasia non rappresenta di per sé una controindicazione assoluta al trapianto di rene da donatore vivente, ma necessita di un adeguato *follow-up* pre-trapianto come definito dalle Linee Guida Nazionali e Internazionali (1, 2). Infatti, esiste una significativa correlazione inversa tra intervallo libero da malattia neoplastica e percentuale di recidiva nel post-trapianto (41). È da sottolineare che il rischio di recidiva è molto basso per i tumori cutanei non-melanoma, per i carcinomi *in situ* dell'utero o vescicali, mentre è significativamente più elevato per le neoplasie colon-rettali, mammarie e per il melanoma. Inoltre, una pregressa diagnosi di PTLD, non rappresenta una controindicazione ad un successivo trapianto. Comunque, sebbene i pazienti in dialisi abbiano un'incrementata incidenza di tumori, non è necessario che siano sottoposti a strategie di sorveglianza diverse da quelle raccomandate per la popolazione generale (42).

TEST DI VERIFICA**4) Una diagnosi di IgAN nel potenziale ricevente:**

- Controindica sempre il trapianto da donatore vivente
- Consente unicamente il trapianto da donatore vivente
- Richiede necessariamente un donatore vivente consanguineo
- Richiede necessariamente un donatore vivente non consanguineo
- Non è una controindicazione assoluta al trapianto da donatore vivente.

5) In un ricevente con BMI >40:

- Il trapianto da donatore vivente è assolutamente controindicato
- Può essere utilizzato solo un donatore vivente con *match* antropometrico
- Beneficia solo del trapianto da donatore vivente
- Esiste una controindicazione relativa al trapianto da donatore vivente
- Nessuna delle precedenti.

6) Un paziente con diagnosi di FSGS:

- Ha una controindicazione assoluta al trapianto da donatore vivente
- Può essere sottoposto a trapianto da vivente solo se ha meno di 15 anni
- Non ha una controindicazione assoluta al trapianto da donatore vivente
- Può utilizzare solo un donatore vivente non consanguineo
- Presenta sempre recidiva post-trapianto.

FOLLOW-UP POST-TRAPIANTO

L'assistenza, a breve e lungo termine, del trapiantato renale da donatore vivente non si discosta significativamente da quella prevista per i riceventi di trapianto da donatore cadavere, seppure siano individuabili aspetti gestionali peculiari. Il Centro Trapianto (CT) riveste un ruolo prioritario nella gestione clinica nell'immediato periodo post-trapianto, mentre i centri periferici nefrologici offrono un ausilio fondamentale, mediato da un'interattiva comunicazione con il CT, nella gestione del *follow-up* a lungo termine di tali pazienti. Le procedure clinico-assistenziali e le Linee Guida relative alla frequenza ed alla tipologia di monitoraggio del ricevente di trapianto di rene, sia pure con qualche eccezione, sono ormai pratiche standardizzate e ben codificate tra le varie realtà (Tab. I). Particolare importanza rivestono le valutazioni laboratoristiche e strumentali, da

TABELLA I - TIMING DEI CONTROLLI NEL PAZIENTE ADULTO TRAPIANTATO DI RENE

PERIODO POST-TX	FREQUENZA	RAZIONALE
Primi 30 giorni	2/3 volte a settimana	Monitoraggio Rigetto Acuto, complicanze post-peratorie, eventi avversi da farmaci
1-3 mesi	Ogni 1-2 settimane	Monitoraggio Rigetto Acuto, eventi avversi da farmaci, <i>compliance</i> , infezioni da opportunisti
4-12 mesi	Ogni 2-4 settimane	Monitoraggio Rigetto Acuto, eventi avversi da farmaci, <i>compliance</i> , complicanze infettive
>12 mesi	Ogni 2-6 mesi	Disfunzione cronica del trapianto, eventi avversi da farmaci, <i>compliance</i> , complicanze infettive, complicanze cardiovascolari, complicanze neoplastiche, alterazioni ematologiche e metaboliche

effettuarsi ad intervalli prestabiliti da protocolli specifici, indirizzate ad una valutazione dei parametri di funzionalità dell'organo trapiantato, indagini sistemiche (monitoraggio di eventuali alterazioni ematologiche e del metabolismo osseo, analisi dei fattori di rischio cardiovascolare, *screening* infettivologico ed oncologico) e dosaggio dei farmaci immunosoppressori.

Nell'ambito di questo esteso scenario, ci soffermeremo su alcuni dei principali aspetti del *follow-up* del ricevente di trapianto renale da donatore vivente, tra cui: a) *compliance*; b) possibilità di recidiva della malattia renale primitiva; c) monitoraggio immunologico post-trapianto.

A. Compliance

Con il termine di "*compliance*" si definisce l'aderenza, da parte del paziente, alle cure ed alle indicazioni terapeutiche del medico. La mancata *compliance* riveste un ruolo fondamentale nel trapianto renale, rappresentando una delle principali cause di rigetto e di perdita funzionale tardiva del *graft* (43). Una metanalisi pubblicata nel 2001, rivisitando 325 studi, ha riportato una frequenza media di *non-compliance* del 22% in riceventi adulti di trapianto renale con conseguente incremento significativo del rischio di insufficienza funzionale del *graft* (44). Tuttavia, un recente lavoro pubblicato da Chisholm et al. (45), ha riportato, nel-

TABELLA II - SCREENING PER LA RECIDIVA DELLA PATOLOGIA DI BASE

MALATTIA	TEST DI SCREENING	FREQUENZA	TEST DIAGNOSTICO	TRATTAMENTO?
FSGS	Proteinuria	Giornalmente la prima settimana; settimanalmente il primo mese; quindi ogni 3 mesi		
IgAN	Proteinuria Microematuria	Mensilmente per 3 mesi; quindi		
MPGN	Proteinuria Microematuria	trimestralmente e durante gli episodi di	Complemento	
Anti-GBM	Proteinuria Microematuria	disfunzione del <i>graft</i>	Anticorpi anti-GMB	Plasmaferesi (scarso)
Pauci-immune	Proteinuria Microematuria		ANCA	Ciclofosfamide (scarso)
SEU	Ridotto GFR	Durante gli episodi di disfunzione del <i>graft</i>	Striscio periferico, conta piastrine, segni e sintomi di anemia emolitica microangiopatica	Plasmaferesi (scarso)

la sua popolazione di studio, una percentuale di non aderenza ai protocolli terapeutici meno drammatica (circa 6%). Tra i fattori maggiormente responsabili di tale condizione vi sono: la giovane età, il sesso femminile, la cattiva condizione socio-economica, il buon esito del trapianto dopo il 1° anno, la presenza, prima del trapianto, di rilievi di non aderenza ai regimi dialitici (46) e la mancata esperienza dialitica nei protocolli di trapianto *pre-emptive* (47). Inoltre, alcuni studi avrebbero dimostrato che, nel trapianto da vivente, la giovane età del ricevente sia un elemento importante nella predisposizione ad episodi di *non-compliance* (48, 49) Si ipotizza che alla base di tale atteggiamento possa esserci una forma di ribellione contro un senso di obbligo di gratitudine nei confronti del donatore oppure, in altri casi, l'erroneo convincimento di una minore necessità di farmaci quando si riceve un rene da donatore vivente, sottovalutandone le conseguenze.

Il ruolo degli operatori e l'impostazione dell'assistenza sanitaria pre- e post-trapianto rappresenta un punto chiave nelle dinamiche relazionali responsabili della *non-compliance* in tali pazienti. Il tradizionale approccio di *follow-up* al trapiantato, infatti, è comunemente orientato verso un modello di cura acuto ed unidisciplinare con uno stile comunicativo di tipo dominante più che essere indirizzato ad un modello di gestione multi-organico e volto alla visione della condizione patologica cronica nel suo complesso.

Sebbene una soluzione a questo problema possa essere rappresentato da un'attenta valutazione pre-trapianto, atta ad individuare i soggetti maggiormente predisposti, in realtà, allo stato attuale, non vi sono indagini di *screening* o indicatori predittivi ben codifica-

ti della futura aderenza alla terapia. Infatti, sono stati proposti numerosi test psicometrici validati, ma nessuno di essi si è dimostrato inequivocabilmente efficace.

Per ridurre il fenomeno di *non-compliance* dovrebbero essere implementati specifici programmi educazionali, comportamentali, anche di gruppo, con l'obiettivo di rendere consapevole il ricevente della responsabilità individuale al trapianto per se, all'importanza dell'aderenza ai protocolli terapeutici e al rafforzamento del rapporto di fiducia e di mutuo rispetto nei confronti del personale medico-sanitario. Inoltre, potrebbe essere utile, limitatamente ai pazienti ad alto rischio di cattiva *compliance*, l'attuazione di un programma di supporto psico-sociale mirato ad individuare eventuali e, spesso, occulte problematiche o fattori emergenti nel post-trapianto (stress, depressione, ostilità, difficoltà comportamentali).

B. Recidiva della malattia renale originaria

In ambito trapiantologico, il concetto di recidiva si riferisce alla documentata presenza sul *graft* della condizione patologica preesistente sugli organi nativi. Nella maggior parte dei casi il riscontro di proteinuria e/o di alterazioni funzionali del rene trapiantato rappresentano la base per il sospetto di una recidiva. La tipologia dei test diagnostici e il relativo *timing* di esecuzione possono variare a seconda del tipo di patologia e, pertanto, necessitano di un approccio diversificato (Tab. II). In aggiunta, sussistendo il sospetto, potrebbe rendersi necessaria una biopsia del *graft* per confermare la recidiva ed escludere altre cause responsabili delle anomalie evidenziate, utilizzando,

se necessario, molteplici approcci (microscopia ottica, immunofluorescenza, immunoistochimica ed elettronica) per raggiungere l'adeguatezza diagnostica (50).

MONITORAGGIO IMMUNOLOGICO

Oltre ai fattori non immunologici, i processi di allo-immunità, sia cellulare che umorale, possono contribuire al danno del rene trapiantato. Pertanto, il monitoraggio sequenziale post-trapianto della risposta immune donatore-specifica ha un ruolo importante nel riconoscere eventuali modificazioni dello stato immunologico del paziente, consentendo l'attuazione di decisioni terapeutiche tempestive ed individualizzate. Comunque, la mancanza di *biomarker* attendibili, facilmente utilizzabili e non invasivi, rappresenta un limite all'utilizzo delle attuali metodiche di valutazione della risposta allo-immune nella gestione routinaria e protocollare del paziente. Allo stato attuale, il monitoraggio immunologico post-trapianto si avvale di test che esplorano la reazione immune cellulo-mediata ed umorale (o anticorpale), generalmente attuate in seguito a specifiche indicazioni cliniche. In aggiunta, nel trapianto da vivente, vista la possibilità di reperire facilmente il materiale biologico del donatore, l'esecuzione di tali valutazioni risulta particolarmente più accessibile. Tra le metodiche attualmente impiegate per lo studio delle reazioni cellulo-mediate vi sono quelle che valutano la risposta globale dei linfociti CD4+ del ricevente, misurata come produzione di ATP dopo stimolo policlonale (*Cylex Immuknow*TM Assay) (51) e attraverso metodi di valutazione di *markers* solubili rilasciati dopo attivazione T cellulare (sCD30) (52). Inoltre, particolarmente utile nella valutazione di riceventi di trapianto da donatore vivente potrebbe essere l'IFN- γ Elispot, un test funzionale che studia la reattività cellulo-mediata donatore-specifica (53) attraverso la misurazione della produzione di Interferon- dai linfociti del ricevente una volta messi a contatto con le cellule mononucleate (deplete dei linfociti T), intere o frammentate, del donatore. Per la valutazione della risposta allo-immune di tipo umorale, vi sono metodi che rilevano e quantizzano gli anticorpi circolanti anti HLA e non-HLA, che possono essere preesistenti o svilupparsi *de novo* nel siero di riceventi di trapianto non sensibilizzati. Sebbene questi anticorpi possano essere donatore-specifici (DS) o non-donatore-specifici (NDS), il loro rilievo, anche in assenza di segni clinici di disfunzione d'organo, può predisporre ad un aumentato rischio di rigetto acuto e cronico con un successivo impatto negativo sulla sopravvivenza del *graft* (54). In aggiunta, nel trapianto di rene da donatore vivente, acquista particolare rilevanza la valutazione della risposta

umorale contro il donatore mediante esami periodici di *cross match* donatore-ricevente. Tale valutazione può essere effettuata attraverso diverse metodiche, con sensibilità e specificità variabili, tra cui: test di linfocitotossicità complemento dipendente (CDC) e metodi ELISA o a citometria a flusso con tecnologia Luminex non complemento-dipendenti (55). Questi approcci consentono un'analisi dettagliata delle specificità anticorpali verso antigeni HLA di Classe I e di Classe II. Non sono, poi, da sottovalutare metodiche di identificazione degli anticorpi anti-HLA non donatore-specifici (56), anche se il loro ruolo è tuttora da chiarire. Recentemente, sono stati descritti anticorpi diretti verso antigeni, codificati da geni polimorfici, correlati alla catena A e B dell'MHC-I (MICA e MICB, rispettivamente) largamente espressi sulle cellule epiteliali, endoteliali, sui fibroblasti, sulle cellule dendritiche ed assenti sui linfociti. Anche se importanti, in quanto potenzialmente responsabili di forme di rigetto e perdita progressiva della funzionalità dell'organo trapiantato (57), gli anticorpi diretti contro tali antigeni non sono rilevabili dalle comuni metodiche utilizzate per il *cross match*.

Si comprende, quindi, che, sebbene l'immunologia applicata al trapianto sia in continua evoluzione, vi è la necessità di ulteriori studi atti a standardizzare nuove metodiche in grado di monitorare la risposta immune, prevedere l'*outcome* del rene trapiantato e guidare gli operatori a pianificare strategie di intervento ed individualizzare i protocolli immunosoppressivi.

TEST DI VERIFICA

7) La ridotta compliance:

- Non compromette mai la funzione del trapianto da donatore vivente
- Non si verifica mai nel caso di trapianto da donatore vivente
- È sicuramente prevedibile nel pre-trapianto
- Può influenzare negativamente la funzione del trapianto da donatore vivente
- È più frequente nell'immediato post-trapianto.

8) Sono test funzionali per lo studio della reattività contro gli antigeni specifici del donatore:

- Lo studio dell'espressione dei geni per le citochine tramite l'analisi dei *microarray* sul materiale biotico o la quantificazione dell'mRNA urinario
- Lo studio dei pattern di espressione proteica delle cellule T attraverso l'analisi proteomica delle urine
- L'IFN-gamma ELISPOT
- La PRA
- La conta delle sottopopolazioni linfocitarie.

9) La determinazione degli anticorpi anti-HLA può essere effettuata tramite:

- a. Il saggio di citotossicità complemento-dipendente
- b. Il *cross match* in citofluorimetria
- c. HLA-Ag-ELISA
- d. Tecnologia LUMINEX
- e. Tutte le precedenti.

CONCLUSIONI

Il trapianto di rene da donatore vivente rappresenta un'importante e, talora, unica opzione per i pazienti con insufficienza renale cronica. La particolare delicatezza e l'eticità di tale procedura, programmabile in elezione, impongono, alle multidisciplinari figure professionali coinvolte, specifiche responsabilità nell'attuazione di appropriati programmi di selezione e preparazione dei potenziali riceventi nonché nello sviluppo di opportuni e, spesso, individualizzati piani di *management* post-trapianto, al fine di garantire

le maggiori probabilità di successo in termini clinico-riabilitativi e di qualità di vita.

RIASSUNTO

Gli obiettivi della preparazione pre-trapianto sono: a) assicurarsi che il trapianto sia tecnicamente possibile; b) assicurarsi che le chance di sopravvivenza del ricevente non siano compromesse dal trapianto; c) assicurarsi che la sopravvivenza del graft non sia limitata da una morte prematura; d) assicurarsi che le condizioni preesistenti non siano esacerbate dal trapianto; e) identificare misure da adottare per minimizzare eventuali complicanze peri- e post-operatorie; f) informare i pazienti dei possibili rischi e benefici del trapianto. Nel follow-up post-trapianto, particolare rilievo rivestono l'attenzione all'eventuale recidiva della patologia nefrologica di base, l'individuazione precoce e, se possibile, la prevenzione di episodi di non compliance ed il monitoraggio immunologico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15 (Suppl. 7): 1-85.
2. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 2 (Suppl. 1): 5-95.
3. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.2.1 Differential diagnosis of chronic graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 4-8.
4. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (Suppl. 15): S1-86.
5. Abecassis M, Adams M, Adams P, et al.; Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA* 2000; 284: 2919-26.
6. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008; 85 (12): 1745-54.
7. Osman Y, El-Husseini A, Sheashaa H, Amani M, Bakr MA, El-Din AB. Impact of Rh(D) blood group system on graft function and survival in live-donor kidney transplantation: a single-institution experience. *Transplantation* 2004; 78 (11): 1693-6.
8. Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 1997; 64 (10): 1473-5.
9. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58 (2): 491-9.
10. Chkhotua AB, Klein T, Shabtai E, et al. Kidney transplantation from living-unrelated donors: comparison of outcome with living-related and cadaveric transplants under current immunosuppressive protocols. *Urology* 2003; 62: 1002-6.
11. Talbot D, Givan AL, Shenton BK, Stratton A, Proud G, Taylor RM. The relevance of a more sensitive crossmatch assay to renal transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 552-5.
12. Panigrahi A, Deka R, Bhowmik D, Tiwari SC, Mehra NK. Immunological monitoring of posttransplant allograft sensitization following living related donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1336-9.
13. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJ. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 68: 2345-51.
14. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, Gjertson D, Gill JS, Cecka M. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (3): 541-52. Epub 2008 Jul 24.
15. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 357-63.
16. Glanton CW, Kao TC, Cruess D, Agodoa LY, Abbot KC. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003; 63 (2): 647-53.

17. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-9.
18. Wang AY, Lai FM, Yu AW, et al. Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 588-96.
19. Choy BY, Chan TM, Lo SK, Lo WK, Lai KN. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2399-404.
20. Moriyama T, Nitta K, Suzuki K, et al. Latent IgA deposition from donor kidney is the major risk factor for recurrent IgA nephropathy in renal transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19 (Suppl. 14): 41-8.
21. Odum J, Peh CA, Clarkson AR, et al. Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 309-12.
22. Lim EC, Chia D, Gjertson DW, Koka P, Terasaki PI. In vitro studies to explain high renal allograft survival in IgA nephropathy patients. *Transplantation* 1993; 55: 996-9.
23. Kim YS, Moon JI, Jeong HJ, et al. Live donor renal allograft in end-stage renal failure patients from immunoglobulin A nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 233-8.
24. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 1948-54.
25. Scheda FP, Cerullo G, Rossini M, Lanzilotta SG, D'Altri C, Manno C. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 453-60.
26. Nast CC, Ward HJ, Koyle MA, Cohen AH. Recurrence Henoch-Schönlein purpura following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 39-43.
27. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 564-5.
28. Baum MA, Stablein DM, Panzarino, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 328-33.
29. Stephanian E, Matas AJ, Mauer SM, et al. Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1992; 53: 755-7.
30. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. *Transplantation* 1997; 63: 1628-33.
31. Braun MC, Stablein DM, Hamiwka LA, Bell L, Bartosh SM, Strife CF. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2225-33. Epub 2005 May 11.
32. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035-50. Epub 2005 Feb 23.
33. Ducloux D, Rebibou JM, Semhoun-Ducloux S, et al. Recurrence of hemolytic-uremic syndrome in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Transplantation* 1998; 65: 1405-7.
34. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
35. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71 (1): 82-90.
36. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Pre-emptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 44-8.
37. Lentine KL, Brennan DC, Schintzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (2): 496-506. Epub 2004 Dec 22.
38. West JC, Napoliello DA, Costello JM, et al. Preoperative dobutamine stress echocardiography versus cardiac arteriography for risk assessment prior to renal transplantation. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl. 1): S27-30.
39. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 431-9.
40. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351 (27): 2795-804.
41. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742-7.
42. Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 619-25.
43. Chisholm MA. Issues of adherence to immunosuppressant therapy after solid-organ transplantation. *Drugs* 2002; 62: 567-75.
44. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77: 769-76.
45. Chisholm MA, Kwong WJ, Spivey CA. Associations of characteristics of renal recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. *Transplantation* 2007; 84: 1145-50.
46. Jindal RM, Joseph JT, Morris MC, Santella RN, Baines LS. Noncompliance after kidney transplantation: a systematic review. *Transplant Proc* 2003; 35: 2868-72.
47. Smith JM, McDonald RA. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 493-9.
48. Yavuz A, Tuncer M, Erdoğan O, et al. Is there any effect of compliance on clinical parameters of renal transplant recipients? *Transplant Proc* 2004; 36: 120-1.
49. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 381-90.
50. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (3): 800-7. Epub 2008 Feb 13.
51. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation* 2006; 82 (5): 663-8.
52. Giannoli C, Bonnet MC, Perrat G, et al. High Pretransplantation soluble CD30 levels: impact in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 2574-5.
53. Bestard O, Nickel P, Cruzado JM, et al. Circulating alloreactive T cells correlate with graft function in longstanding renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1419-29. Epub 2008 Apr 16.
54. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am J Transplant* 2007; 7: 864-71.
55. Gebel HM, Harris SB, Zibari G, Bray RA. Conundrums with FlowPRA beads. *Clin Transplant* 2002; 16 (Suppl. 7): 24-9.
56. Panigrahi A, Deka R, Bhowmik D, Tiwari SC, Mehra NK. Immunological monitoring of posttransplant allograft sensitization following living related donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1336-9.
57. Panigrahi A, Gupta N, Siddiqui JA, et al. Post transplant development of MICA and anti-HLA antibodies is associated with acute rejection episodes and renal allograft loss. *Hum Immunol* 2007; 68 (5): 362-7. Epub 2007 Feb 15.