

INCOMPATIBILITÀ HLA E TRAPIANTO DI RENE: UN PROBLEMA SENSIBILE



Dr. Fabrizio Grosjean

S.C. Nefrologia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Università di Pavia
Pavia
e-mail: fabrizio.grosjean@gmail.com

Il trapianto di rene rappresenta il trattamento di prima scelta per pazienti con ESRD, in quanto consente una maggiore sopravvivenza e una migliore qualità di vita rispetto al trattamento dialitico (1). Purtroppo, la disparità tra il numero di pazienti in lista d'attesa e l'effettiva disponibilità di organi rende pressante la necessità di strategie per ampliare il numero dei donatori. La donazione da vivente si pone in questa prospettiva come una grande risorsa; tuttavia, l'eventualità che il ricevente presenti una sensibilizzazione

agli antigeni HLA del donatore costituisce un grosso limite. Pregresse trasfusioni sanguigne, gravidanze e precedenti trapianti d'organo possono favorire una sensibilizzazione verso antigeni HLA e portare alla produzione di anticorpi anti HLA donatore specifici (DSAs). La presenza di DSAs e il riscontro di un *cross-match* positivo sono da considerare fattori di rischio per l'insuccesso del trapianto e pertanto, tradizionalmente, sono considerati una controindicazione. Al fine di superare questo limite sono stati messi a punto diversi protocolli di desensibilizzazione. Questi si avvalgono sia della rimozione fisica degli anticorpi preformati mediante plasmaferesi o immunoadsorbimento sia di farmaci in grado di interferire con la risposta immunitaria. In particolare, la somministrazione endovenosa di IgG (IVIg) si è rivelata in grado di neutralizzare anticorpi anti HLA, di aumentarne la *clearance* e di inibire la risposta immune complemento mediata. È stato poi osservato che la IVIG può indurre apoptosi dei linfociti B e inibire componenti della risposta immunitaria cellulare (2). Nonostante l'utilizzo di tali protocolli abbia consentito a un numero maggiore di pazienti di accedere al trapianto, la perdita dell'organo trapiantato e la mortalità rimangono superiori rispetto ai pazienti riceventi trapianto da donatore vivente HLA compatibile (3). Tuttavia, un recente studio di Montgomery et al. (4) ha messo in luce i vantaggi in termini di sopravvivenza che i pazienti sensibilizzati avrebbero nel ricevere un trapianto da donatore HLA incompatibile, dopo un'adeguata desensibilizzazione, rispetto all'eventualità di attendere ulteriormente un donatore compatibile. Nello studio sono stati inclusi 211 pazienti con PRA (*panel reactive antibody*) pari a circa l'80% e sottoposti a trapianto di rene da donatore vivente con incompatibilità HLA. Sostanzialmente, per ogni paziente incluso nello studio 5 pazienti in lista d'attesa trapianto con caratteristiche sovrapponibili sono stati utilizzati come controlli. I pazienti sono stati, quindi, sottoposti a un protocollo di desensibilizzazione con sedute di plasmaferesi e somministrazione di basse dosi di IVIG (100 mg/kg dopo ogni seduta) eseguite prima del trapianto e dopo in un numero variabile stabilito in base al livello iniziale di DSAs e alla risposta al trattamento. Prima del trapianto, i pazienti sono stati, inoltre, sottoposti a terapia immunosoppressiva con micofenolato mofetile (2 g al giorno), tacrolimus (livelli sierici mantenuti tra 8 e 12 ng/mL) e a terapia di induzione con daclizumab (1 dose 2 mg/kg + 4 dosi 1 mg/kg) o timoglobuline (1.5 mg/kg/die x 5 gg). Infine, ai pazienti è stato somministrato *desametasone* (100 mg nel corso dell'intervento e poi a scalare fino a 10 mg/die in 3 mesi). Al termine dello studio, la sopravvivenza dei pazienti trapiantati desensibilizzati (80.6% a 8 anni) era superiore rispetto al gruppo controllo, sia considerando in quest'ultimo solamente i pazienti rimasti in lista d'attesa durante tutto lo studio (30.5% a 8 anni) sia includendo quei pazienti che avevano ricevuto un trapianto da donatore HLA compatibile durante il *follow-up* (49.1% a 8 anni). Sebbene nello studio non vengano riportati dati relativi alle possibili complicanze a lungo termine legate all'importante immunosoppressione (infezioni, neoplasie) né all'effettiva sopravvivenza dell'organo, i risultati presentati confermano che l'utilizzo di protocolli di desensibilizzazione può rappresentare un vantaggio per quei pazienti che altrimenti pagherebbero in termini di ridotta sopravvivenza il difficoltà accesso al trapianto. Incoraggia, inoltre, la valutazione in tali protocolli di nuovi agenti terapeutici quali rituximab, bortezomib ed eculizimab (2) che potrebbero sia ridurre il rischio di perdita dell'organo trapiantato che la mortalità.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270: 1339-43.
2. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 922-36.
3. Haririan A, Nogueira J, Kukuruga D, et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer-term outcome. *Am J Transplant* 2009; 9: 536-42.
4. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; 365: 318-26.