

Il donatore di rene vivente anziano

Silvio Sandrini, Francesca Valerio

U.O. di Nefrologia, ASST Spedali Civili di Brescia

Corrispondenza a:

Silvio Sandrini
UO Nefrologia
ASST Spedali Civili di Brescia
Piazza Spedali Civili, 1
25125 Brescia
Email: sandrini.silvio@libero.it
Tel: +39 0303995645



Silvio Sandrini

ABSTRACT

In questi anni, il trapianto di rene da donatore vivente è diventato una opzione terapeutica possibile anche per molti anziani con ESRD. In questi casi, il loro donatore sarà spesso parimenti anziano. Questo comporta un processo di selezione più complesso.

Donatore anziano definisce una età ≥ 65 anni. In questi donatori, il filtrato glomerulare (FG) minimo accettabile per la donazione diminuisce con l'aumentare dell'età, ma secondo le linee guida KDIGO dovrebbe essere sempre > 60 ml/min/1,73m². Le linee guida inglesi accettano anche 55 ml/min/1,73m². Dopo donazione, anche nell'anziano si osserva sia un aumento del volume del rene residuo con aumento del FG di circa 20%. Questo permette di mantenere un FG stabile nel tempo, senza un aumentato rischio di ESRD. Il rischio di morte associato alla donazione è risultato superiore a quello dei donatori più giovani ma inferiore a quello associato ad una colecistectomia

La sopravvivenza del rene trapiantato è risultata inferiore a quella da donatore più giovane ma uguale o superiore a quella da donatore "standard" deceduto.

Per la valutazione del FG vengono suggerite le note formule come CKD-EPI o MDRD. Tuttavia, la clearance della creatinina, sebbene poco considerata dalle linee guida, nell'anziano può risultare perfino più affidabile, ed è ancora largamente utilizzata.

La selezione del donatore richiede molti altri accertamenti. Nell'anziano, a differenza che nel giovane, può risultare difficile distinguere tra uno esito patologico o parafisiologico. Per interpretare correttamente queste condizioni è necessaria grande esperienza e competenza che solo centri trapianto con alto volume di attività possono garantire.

PAROLE CHIAVE: donatore vivente, donatore anziano, trapianto di rene.

Introduzione

Da alcuni anni, il trapianto di rene da donatore vivente è in progressiva crescita anche in Italia. I dati del SIT (Sistema Informativo Trapianto) documentano 191 trapianti da donatore vivente effettuati nel 2010, aumentati a 302 nel 2015. Oggi, il trapianto da donatore vivente rappresenta il 20% di tutti i trapianti di rene effettuati in un anno in Italia. Una percentuale che tutti auspichiamo possa crescere nei prossimi anni.

Aumentare l'attività di trapianto da donatore vivente implicherà, in futuro, valutare sempre più coppie "marginali", che richiederanno particolare competenza nell'applicare le raccomandazioni ed i suggerimenti contenuti nelle Linee Guida. Quello che si spera non accada è che, in presenza di coppie non conformi allo "standard" usuale, la donazione venga sconsigliata dal chirurgo, o ancor peggio dal nefrologo, sulla base di vecchi preconcetti o per scarsa conoscenza del problema. È fuori di dubbio che il trapianto da donatore anziano, vivente, sarà tra le problematiche che ci troveremo ad affrontare in un prossimo futuro, visto il costante invecchiamento dei nefropatici incidenti in dialisi.

Nel 2017, il gruppo SIN-SITO, nel corso della riunione primaverile annuale tenutasi a Bergamo, ha elaborato le raccomandazioni cliniche riguardanti i criteri di selezione del donatore vivente. Nell'affrontare il problema dell'età del donatore, viene semplicemente affermato che l'età anagrafica, di per sé, non rappresenta una controindicazione alla donazione. In realtà, questa affermazione lascia aperti molti interrogativi, a cui il nefrologo deve assolutamente dare una risposta. Tra questi: quando giudicare troppo anziano un donatore, una volta escluso il parametro "età anagrafica", ed in questo contesto, come valutare la funzione renale, quale valore minimo di filtrato glomerulare accettare, quali criteri di esclusione applicare in presenza di comorbidità lievi, come ipertensione arteriosa, alterazione del metabolismo glucidico, proteinuria etc. In questi casi, il quesito che dobbiamo porci è se a queste complicanze si debba dare lo stesso "peso" che attribuiremmo se fossimo in presenza di un soggetto giovane. Altra possibile domanda riguarda la sicurezza del donatore, e cioè se sia giustificato o meno proporre la nefrectomia ad un soggetto di 70 o più anni, quali rischi possa incorrere durante e dopo la donazione, e se il rene prelevato possa garantire una sufficiente durata ed una buona funzione.

L'età del donatore "anziano"

L'età anagrafica per definire "anziano" un donatore è compresa tra i 60-65 anni. In realtà, in questi casi, l'età da considerare dovrebbe essere quella biologica, ma anche questo parametro non è di facile definizione. Negli ultimi anni sono stati proposti diversi tests con lo scopo di misurare la fragilità del soggetto, ma purtroppo non ci sono studi che abbiano validato questi tests anche per la donazione di rene. Ritornando all'età anagrafica, dato comunque oggettivo, seppure con i noti limiti, il numero di soggetti "anziani" utilizzati per la donazione rappresenta una percentuale variabile da paese a paese, in base alle politiche locali. Ad una percentuale olandese del 21,8% si contrappone quella americana del 1,5%, o quella Canadese del 5,8%. Dal registro americano (SRTR), tra il 1990-2010, su 97.782 donatori viventi, solo 219 (0,2%) erano di età compresa tra i 70-84 anni (1). Questo dato conferma una certa ritrosia ad utilizzare questa categoria di soggetti, anche in paesi dove il trapianto da donatore vivente è molto consolidato. Comunque, considerato l'allungamento della speranza di vita e le migliorate condizioni generali dei soggetti "anziani", è possibile che una politica a favore delle donazioni da soggetti "anziani" trovi in futuro maggiori adesioni rispetto agli ultimi 20 anni.

La funzione renale del donatore anziano

Il primo aspetto che il nefrologo ed il chirurgo si trovano ad affrontare in presenza di un donatore anziano riguarda quale funzione renale giudicare idonea per la donazione. I valori da utilizzare non possono ovviamente essere uguali a quelli applicati per i soggetti più giovani. A questo proposito, le linee guida inglesi, confrontando il valore di filtrato glomerulare (FG) misurato con EDTA-Cr⁵¹ in 428 donatori, prima e dopo donazione, hanno elaborato un grafico che riporta il valore minimo di FG accettabile per la donazione in base all'età del soggetto. Da questo grafico risulta che in un soggetto di 70 anni, il FG medio atteso è di 77 ml/min/1,73 m², ed il minimo accettabile per la donazione di 60 ml/min/1,73 m². In un soggetto di 80 anni, il minimo accettabile risulterebbe invece di 53 ml/min/1,73m². Nell'esperienza inglese, nessun donatore di 80 anni ha avuto, dopo donazione, un FG < a 37,5 ml/min/1,73m² (2). Diversamente, le linee KDIGO indicano nel valore di 60 ml/min/1,73m², il valore minimo di FG da accettare in presenza di un soggetto anziano. Un altro aspetto pratico da affrontare riguarda la modalità per calcolare la funzione renale in questa categoria di soggetti. Secondo le raccomandazioni espresse dal documento della SITO-SIN e da tutte le linee guida internazionali, non si dovrebbe considerare il valore della creatinemia ma il valore del FG, stimato con la formula CKD-EPI 2009, oppure ricorrere alla misurazione del FG con clearance di sostanze esogene come lo iohexolo, l'acido etilendiaminotetracetico (EDTA) marcato con Cr⁵¹, l'acido dietilentraminopentacetico (DTPA) marcato con Tc⁹⁹. Il calcolo della clearance della creatinina viene giudicato l'ultima alternativa alle precedenti, perché ritenuto insicuro per il rischio di errori nella raccolta della diuresi delle 24 ore. A mio giudizio, la clearance della creatinina può invece rappresentare una affidabile e facile alternativa alle precedenti modalità suggerite, difficili da applicare in molti ospedali, e spesso richiedenti tempi di risposta molto lunghi. Sappiamo che i donatori di rene sono soggetti molto motivati e molto collaboranti, e questo li rende assolutamente affidabili, anche per la raccolta della diuresi. Inoltre, non possiamo dimenticare che il calcolo del FG con le note formule disponibili è meno affidabile nei soggetti anziani a causa di una massa muscolare spesso ridotta. Da un recente sondaggio effettuato negli USA presso 72 centri trapianto di rene, ben il 70% dei centri utilizzava anche la clearance della creatinina per valutare la funzione renale del donatore, il 20% l'MDRD ed il 10% l'equazione CKD-EPI. (3). In uno studio del 2010, è stata riportata la funzione renale di donatori viventi, suddivisi in più coorti, in base all'età anagrafica al momento della donazione. Il numero di donatori di età compresa tra i 70-77 anni era molto basso (n=11), maggiore il numero di soggetti con età compresa tra i 60-69 anni (n=92). La coorte più numerosa riguardava soggetti con età compresa tra 40-49 anni (n=392). I donatori giovani e meno giovani presentavano uno stesso valore di creatinemia ma un valore di FG misurato con lo iotalamato di 90±12 ml/min /1,73 m² nella coorte di 60-69 anni, decisamente inferiore al valore di 103±15 ml/min /1,73 m² presente nella coorte più giovane. Nei donatori con età >70 anni il valore di FG era di 86±11 ml/min/1,73 m². Comunque, in tutti i casi il FG è stato considerato compatibile con la donazione (4).

Funzione renale dopo donazione

Ma quali rischi di ESRD corre un soggetto anziano dopo donazione? Questo è un problema che merita di essere affrontato con attenzione. Molti ritengono che la condizione di monorene acquisito sia di per sé causa di una importante iperfiltrazione glomerulare, che possa comportare una rapida progressione verso la ESRD, specie nel soggetto anziano. In realtà il problema non sta proprio in questi termini. Molti studi hanno documentato che durante i primi tre mesi dopo la donazione si osserva un incremento del FG mediamente del 20%, associato ad una ipertrofia renale compensatoria, compresa tra il 20-30%. Studi di fisiopatologia nell'uomo hanno documentato che l'incremento del FG è in gran parte da attribuire ad un aumentato flusso

plasmatico renale più che ad una iperfiltrazione glomerulare (5, 6). Aumentata è risultata anche l'escrezione tubulare degli elettroliti per il raggiungimento di un nuovo equilibrio glomerulo-tubulare. Inoltre, è necessario specificare che il FG di 40-50 ml/m/1.72m², che noi osserviamo dopo donazione, non può essere considerato come fosse una insufficienza renale cronica tradizionale, poiché il rene superstite risulta "sano" e quindi seguirà un percorso di invecchiamento fisiologico come si osserva nella popolazione generale (7). Ricordo che oggi c'è accordo nel ritenere che l'eventuale incremento di rischio di ESRD dipende soprattutto dalla comparsa di altre comorbidità, come diabete, infezioni, ipertensione arteriosa, obesità etc... In uno studio che ha confrontato l'andamento clinico di soggetti giovani e meno giovani dopo donazione, la funzione renale, pur risultando inferiore nei meno giovani, ha mostrato un andamento del tutto sovrapponibile a quello dei più giovani, nel corso di un periodo di osservazione che ha avuto una mediana 5.5 anni. In questo studio, dopo 5 anni dalla donazione, nessun donatore anziano aveva un GFR < 30 ml/min/1,73m², la percentuale di ipertesi era del 10% vs 6.6% (nei più giovani) e la percentuale di proteinuria era del 4.7% vs 3.9 % nei più giovani. Tutte queste differenze non risultavano ovviamente significative (8). Quindi questo studio, come molti altri, confermano che dopo una donazione di rene, nel soggetto anziano si avrà una funzione renale inferiore rispetto al donatore più giovane, ma con decorso clinico sovrapponibile. Infine, se consideriamo che una delle principali cause di ESRD dopo donazione è la comparsa di comorbidità tardive, difficili da prevedere al momento della valutazione, è facile comprendere quanto più rischiosa sia la donazione in un soggetto giovane piuttosto che in un soggetto più anziano. Infatti sarà molto più difficile che un soggetto di 60 o più anni, giudicato idoneo alla donazione, sviluppi, dopo donazione, nuove comorbidità metaboliche o cardiovascolari capaci di portarlo alla ESRD nell'arco dei 15-20 anni di vita media prevista.

Il rene del donatore anziano

In uno studio di 1203 donatori viventi con biopsia renale al momento della donazione, la sclerosi glomerulare era presente in percentuale crescente con l'età del soggetto, raggiungendo il 58% nel gruppo di età compresa tra i 60-69 anni, ed il 73% nel gruppo di 70-77 anni. La sclerosi glomerulare si associava ad una minore FG, che comunque, al momento della donazione risultava sempre superiore a 80 ml/min/1.73m². In questo studio, la sclerosi glomerulare non ha rappresentato un ostacolo alla donazione, ed il giudizio di idoneità è stato espresso solo sulla base della clinica e non della istologia renale basale (4). Ricordo che la biopsia renale non viene mai utilizzata per lo studio del donatore, eccetto in casi particolari, comunque indipendenti dall'età anagrafica del soggetto.

La sopravvivenza del rene donato

Molti studi hanno considerato questo aspetto con risultati non sempre sovrapponibili. La sopravvivenza del rene da donatore vivente anziano è risultata talvolta inferiore rispetto a quella ottenuta con reni da donatori giovani, ma la differenza sembra ridursi fino a scomparire per i trapianti effettuati dopo il 2000 (9). Comunque, i risultati sono pari o superiori a quelli ottenuti con reni da donatori deceduti, classificabili nella categoria "standard" (10). Ancora una volta i risultati migliori si sono ottenuti con trapianti da "old for old", rispetto al trapianto da "old for young" (11). Tuttavia, in assenza di altri donatori, anche la donazione da anziano a giovane deve essere considerata una opzione vantaggiosa (12). Nel donatore anziano, l'obesità è risultata un importante fattore di rischio rispetto alla sopravvivenza del rene donato (13), e quindi deve essere attentamente considerata nel processo di valutazione.

La sopravvivenza del donatore

La mortalità del donatore, nei primi tre mesi dopo la nefrectomia è calcolata pari allo 0,03% (12). Percentuale confermata da più casistiche. L'età del donatore, l'ipertensione arteriosa e la razza nera sono spesso risultati i principali fattori di rischio. Una analisi più dettagliata ha documentato una mortalità pari a 3 decessi ogni 10.000 donatori, per una età < 60 anni, e di 6,6 decessi ogni 10.000 per età ≥ 60 anni (12). Questo valore risulta comunque inferiore a quello associato ad una colecistectomia, che risulta di 18 decessi ogni 10.000 pazienti. Nel medio lungo termine, la mortalità del donatore ≥ 60 è pari a 16,6 decessi ogni 10.000 donatori, decisamente superiore al valore di 7,4 decessi ogni 10.000 donatori, registrato tra i più giovani, ma questa differenza è ampiamente giustificata.

Altri aspetti clinici

Sappiamo che il giudizio di idoneità del donatore non si ferma allo studio della funzione renale ma prevede molte altre indagini volte ad escludere la presenza di comorbidità anche subcliniche, potenzialmente più frequenti nei soggetti anziani. Mi riferisco all'ipertensione arteriosa, alla micro-ematuria, alla intolleranza glucidica, alla albuminuria, alla calcolosi, all'obesità, alla cardiopatia ischemica etc. Per tutte queste problematiche esistono Linee Guida internazionali che ci indirizzano nella decisione e valutazione del soggetto. Tuttavia le Linee Guida oggi disponibili si riferiscono sempre ad una popolazione generale "standard" e mai a soggetti anziani che invece, a causa di specifiche peculiarità biologiche, possono essere considerati una popolazione a sé stante. Quindi, sorge spontaneo chiedersi se il rispetto rigido delle Linee Guida debba essere applicato anche in presenza di soggetti anziani, oppure se sia possibile un approccio più elastico, che consideri i dati clinici anche alla luce dei cambiamenti fisiologici legati all'invecchiamento. In altre parole, in presenza di un soggetto anziano, è possibile alzare leggermente il limite di accettabilità del rischio della donazione? Su questo punto non ci sono pareri univoci, tuttavia sarà sicuramente una problematica che verrà affrontata nel prossimo futuro, visto il crescente ruolo che questa categoria di soggetti avrà in questo ambito. Andare oltre i dettami rigidi delle Linee Guida, pur nel rispetto della sicurezza del donatore, richiede però grande esperienza da parte sia del nefrologo che del chirurgo. È evidente che questa decisione potrà essere presa solo da professionisti che lavorano in Centri Trapianto con un alto indice di attività. Da qui nasce un quesito spinoso, perché di non facile soluzione. Mi chiedo se sia corretto che la gestione della donazione, intesa come idoneità o meno alla procedura, venga gestita anche da Centri di limitata esperienza, sicuramente poco inclini a qualsiasi cambiamento. Forse potrebbe essere utile creare delle "second opinion" in grado di affrontare i casi più delicati e difficili. Ricordo che una scarsa competenza in un ambito delicato come la donazione di rene da vivente può comportare la perdita di donazioni altrimenti possibili, con evidente danno al sistema trapianti ma soprattutto al potenziale ricevente.

BIBLIOGRAFIA

1. Berger JC, Muzaale A.D., James N, et al. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc. Nephrol* 2011; 6:2887-2893
2. United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Third Edition, May 2011. Posted on www.bts.org.uk & www.renal.org
3. Brar A, Jindal RM, Abbott KC et al. Practice patterns in evaluation of living kidney donors in united network for organ sharing-approved kidney transplant centers. *Am J Nephrol.* 2012; 35:466-73 survey?
4. Rule AD, Amer H, Cornell LD et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010; 152:561-7
5. Lenihan CR, Busque S, Derby G et al. Longitudinal study of living kidney donor glomerular dynamics after nephrectomy. *J Clin Invest* 2015; 125:1311-1318
6. Mueller TF and Luyckx VA. The natural history of residual renal function in transplant donors. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1462-1466
7. Barri YM, Parker III T, Daoud Y and Glasscock RJ. Definition of chronic kidney disease after uninephrectomy in living donors: what are the implications? *Transplantation* 2010; 90:575-580
8. Dols LFC, Kok NFM, Roodnat JJ et al. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *Am J Transplant* 2011; 11:737-742
9. Iordanous Y, Seymour N, Young A et al. for the donor nephrectomy outcomes research (DONOR) network. Recipient outcomes for expanded criteria living kidney donors: the disconnect between current evidence and practice. *Am J Transplant* 2009; 9:1558-1573
10. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch G et al. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am Journal Kidney Dis.* 2008; 52:541-552
11. Berger JC, Mazaale AD, James N et al. Living kidney donor ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc nephrol* 2011; 6:2887-2893
12. Houtmant M, Lerat L, Karam G. Donation from old living donors: how safe is it? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2010-1014
13. Kaya DF, Sayin B, Saglam H et al. Obesity and loss of kidney function: two complications to face for older living kidney donors. *Experimental and Clinical Transplantation* 2017; Suppl 1:136-138