

DA BERTINORO

Il Trapianto da vivente: nuove modalità e future direzioni



Elena Cremaschi¹, Umberto Maggiore¹

(1) *Struttura Semplice Trapianti di Rene Pancreas, UO Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma*

Corrispondenza a: Elena Cremaschi; UO Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma Via Gramsci 14, 43126 Parma; Fax:0521033185 Mail: elena.cremaschi@yahoo.com

Abstract

A causa della scarsa disponibilità di organi da donatore cadavere, il trapianto da donatore vivente sta rappresentando una risorsa crescente di organi per i pazienti con insufficienza renale terminale. La nefrectomia per via laparoscopica, attualmente la procedura chirurgica più diffusa, garantisce migliore risultato cosmetico, meno dolore, e più breve degenza ospedaliera rispetto alla tecnica chirurgica a cielo aperto, e pertanto rappresenta un incentivo a migliorare i tassi di donazione da donatore vivente.

Considerato che l'intervento chirurgico viene pianificato in anticipo, il trapianto da donatore vivente offre un'opportunità unica per superare le barriere immunologiche rappresentate dalla incompatibilità ABO e HLA. Sfortunatamente, al contrario di quella ABO, l'incompatibilità HLA (cioè trapianto nel ricevente con crossmatch in citotossicità e/o citofluorimetria positivo nei confronti del donatore) lascia tutt'oggi molte questioni irrisolte, che riguardano l'efficacia nel lungo termine, la sicurezza ed i costi degli attuali protocolli di trattamento.

Il trapianto in modalità incrociata rappresenta la soluzione ideale a superare le barriere immunologiche, dal momento che consente di evitare i costi e gli effetti collaterali associati al trapianto ABO- e HLA-incompatibile.

Il trapianto da donatore vivente rappresenta inoltre la condizione ideale per sviluppare protocolli per l'induzione della tolleranza. Infatti, un progresso drammatico in questa linea di ricerca, è stato ottenuto di recente con la pubblicazione dei risultati di un protocollo di trattamento apparentemente efficace e sicuro, che è in grado di indurre un chimerismo ematopoietico "high-level" e duraturo nei riceventi di trapianto renale da donatore vivente.

Parole chiave: protocolli di induzione della tolleranza, trapianto cross-over, trapianto da donatore vivente, trapianto renale ABO-incompatibile, trapianto renale HLA-incompatibile

Introduzione

Il trapianto di rene da donatore vivente è la migliore opzione terapeutica per i pazienti affetti da insufficienza renale terminale. È ben noto, infatti, che i reni prelevati da donatori viventi hanno sopravvivenza migliore rispetto a quelli prelevati da donatori cadaveri [1] (full text). D'altra parte, il trapianto renale stesso è nato come trapianto da donatore vivente. Il primo trapianto eseguito con successo, fu infatti realizzato da Joseph Murray il 23 Dicembre 1954 a Boston, tra due gemelli identici, mentre la possibilità di effettuare un trapianto tra due persone geneticamente dissimili (diverse per alloantigeni HLA) si realizzò solo successivamente, negli anni '60, grazie all'avvento della terapia immunosoppressiva antirigetto.

Considerato che praticamente la totalità dei trapianti da donatore vivente viene oggi realizzata tra coppie donatore-ricevente non geneticamente identiche, anche nel trapianto da vivente, come in quello da cadavere, la terapia immunosoppressiva deve essere proseguita per tutta la vita. Purtroppo, il trattamento immunosoppressivo è causa importante di morbidità del paziente e può essere esso stesso causa di disfunzione del graft. Infatti, l'aspettativa di vita del ricevente di trapianto renale, pur essendo di molto superiore a quella del paziente in trattamento dialitico, rimane nettamente inferiore a quella della popolazione generale [2] (full text).

È poi da sottolineare che la terapia antirigetto standard è completamente inefficace nei casi in cui il ricevente abbia già sviluppato, prima del trapianto, alloanticorpi citotossici rivolti contro l'HLA o il gruppo sanguigno del donatore (anticorpi detti "donatore-specifici"). La presenza nel siero del ricevente di tali anticorpi rappresenta infatti, tradizionalmente, una controindicazione assoluta a procedere al trapianto.

Tuttavia, il trapianto da vivente, la cui esecuzione contrariamente al trapianto da cadavere, può essere pianificata esattamente nel tempo, offre due opportunità uniche: da un lato consente di sviluppare strategie terapeutiche che consentano di superare le barriere rappresentate dagli anticorpi donatore-specifici, e dall'altro di sperimentare strategie terapeutiche che possano indurre la "tolleranza immunitaria", evitando perciò il ricorso all'immunosoppressione perenne.

Proprio la scarsità di reni da donatore cadavere, e la conseguente necessità di incrementare il pool di donatori viventi, ha dato negli ultimi anni un notevole impulso ad aprire nuove frontiere terapeutiche. Dall'altro lato, anche le innovazioni chirurgiche hanno favorito la crescente diffusione della donazione da vivente.

In questa rassegna verranno discussi i più recenti progressi e le nuove frontiere che riguardano la realizzazione del trapianto da donatore vivente.

Modalità chirurgiche per favorire la donazione vivente

La tecnica chirurgica della nefrectomia si è evoluta negli anni, dal tradizionale approccio lombotomico alla chirurgia laparoscopica basata su diverse opzioni mini-invasive e, talora, robotizzate [3].

Le procedure mini-invasive hanno comportato molti vantaggi per il donatore come minore morbidità, degenza più breve, recupero funzionale più rapido, oltre ad un miglior risultato estetico e minor dolore post-operatorio [3]. In particolare, la diffusione della pratica del prelievo del rene per via laparoscopica, ha rappresentato nel mondo un forte stimolo a far crescere il numero dei donatori disponibili a sottoporsi all'intervento di nefrectomia.

Modalità per superare la barriera dell'incompatibilità donatore-ricevente per la presenza di anticorpi donatore-specifici

Circa la metà dei donatori viventi altrimenti idonei vengono regolarmente esclusi per la presenza nel donatore di alloanticorpi HLA o ABO donatore-specifici [4].

Gli alloanticorpi HLA donatore-specifici si sviluppano generalmente a causa di un trapianto precedente, gravidanze o trasfusioni, e sono causa di rigetto iperacuto, anticorpo-mediato, o cronico a seconda del livello circolante e della capacità di attivare il complemento [5].

Essi vengono rilevati nel siero del ricevente attraverso tre indagini che, in ordine crescente di sensibilità (e decrescente di specificità) nella capacità che hanno di predire il rigetto acuto (Figura 1) anticorpo-mediato sono, rispettivamente, il cross-match in citotossicità (CDC, complement-dependent cytotoxicity) (Figura 2 A), il cross-match in citofluorimetria (Figura 2 B), e le indagini in fase solida (Luminex Single Antigen Bead) [5] (Figura 2 C). Contrariamente a quelli rivolti contro l'HLA, gli alloanticorpi contro il gruppo sanguigno sono naturalmente presenti in ogni soggetto. Pertanto la presenza nel ricevente di anticorpi donatore-specifici anti-A/B può essere dedotta dal semplice confronto col gruppo sanguigno del donatore: ad esempio, un ricevente di gruppo O ha anticorpi circolanti contro ogni donatore che sia di gruppo A, di gruppo B o di gruppo AB, mentre un ricevente di gruppo A ha anticorpi circolanti contro ogni donatore di gruppo B o di gruppo AB.

Di recente, sono state sviluppate tre nuove strategie per incrementare le possibilità di realizzare un trapianto da donatore vivente HLA- o ABO- incompatibile: il trapianto ABO-incompatibile, il trapianto HLA-incompatibile, e ed il programma di trapianto in modalità incrociata (Kidney Paired Donation).

Trapianto ABO-incompatibile

I primi trapianti ABO-incompatibili furono eseguiti negli anni '70 usando solo donatori A2 in pazienti in lista d'attesa di gruppo O oppure B, con l'utilizzo della sola immunosoppressione [6]. Il gruppo A2, contrariamente al gruppo A1, è infatti poco espresso sulle cellule del parenchima renale [7].

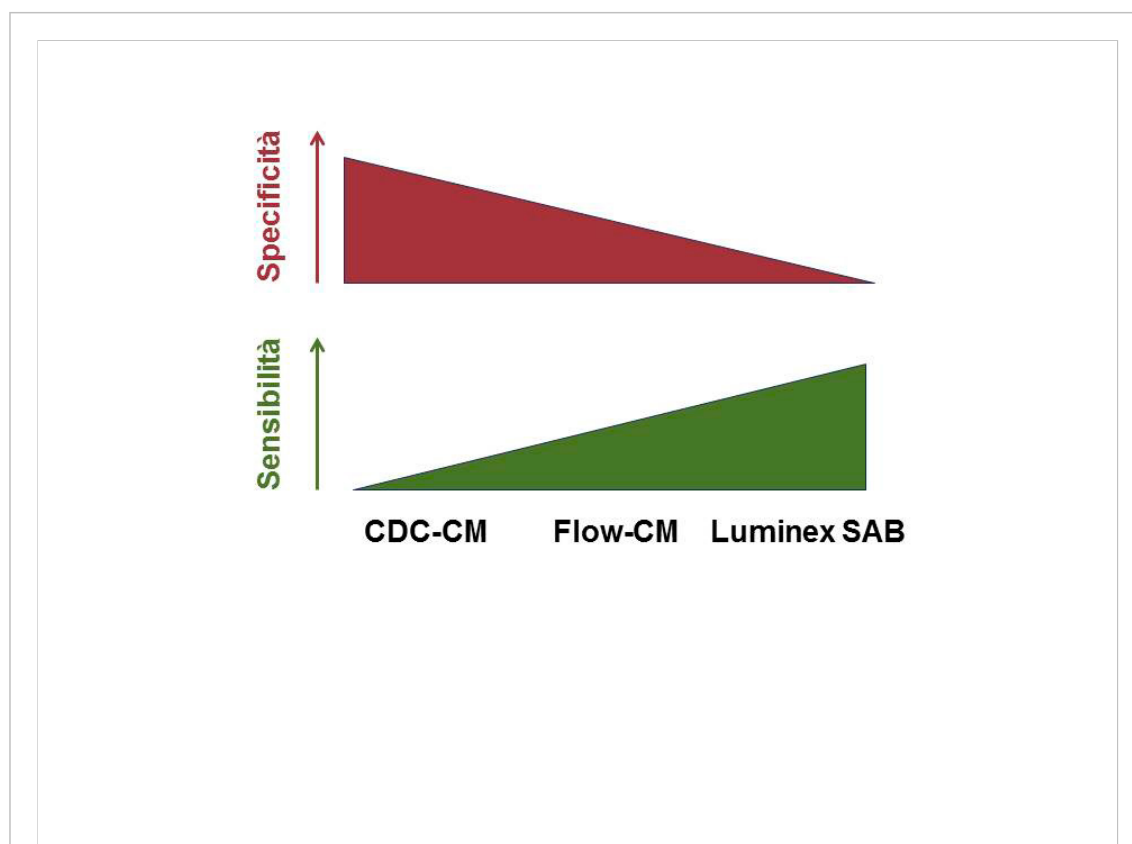


Figura 1.

Sensibilità e specificità delle diverse metodiche usate per la rilevazione degli anticorpi HLA donatore-specifici, nel predire il rischio di rigetto acuto anticorpo-mediato nel post-trapianto. Gli alloanticorpi HLA donatore-specifici vengono rivelati nel siero del ricevente. AMR, rigetto acuto anticorpo-mediato; CDC-CM, crossmatch in citotossicità; Flow-CM, crossmatch in citofluorimetria; Luminex SAB, indagine in fase solida (Luminex Single Antigen Bead)

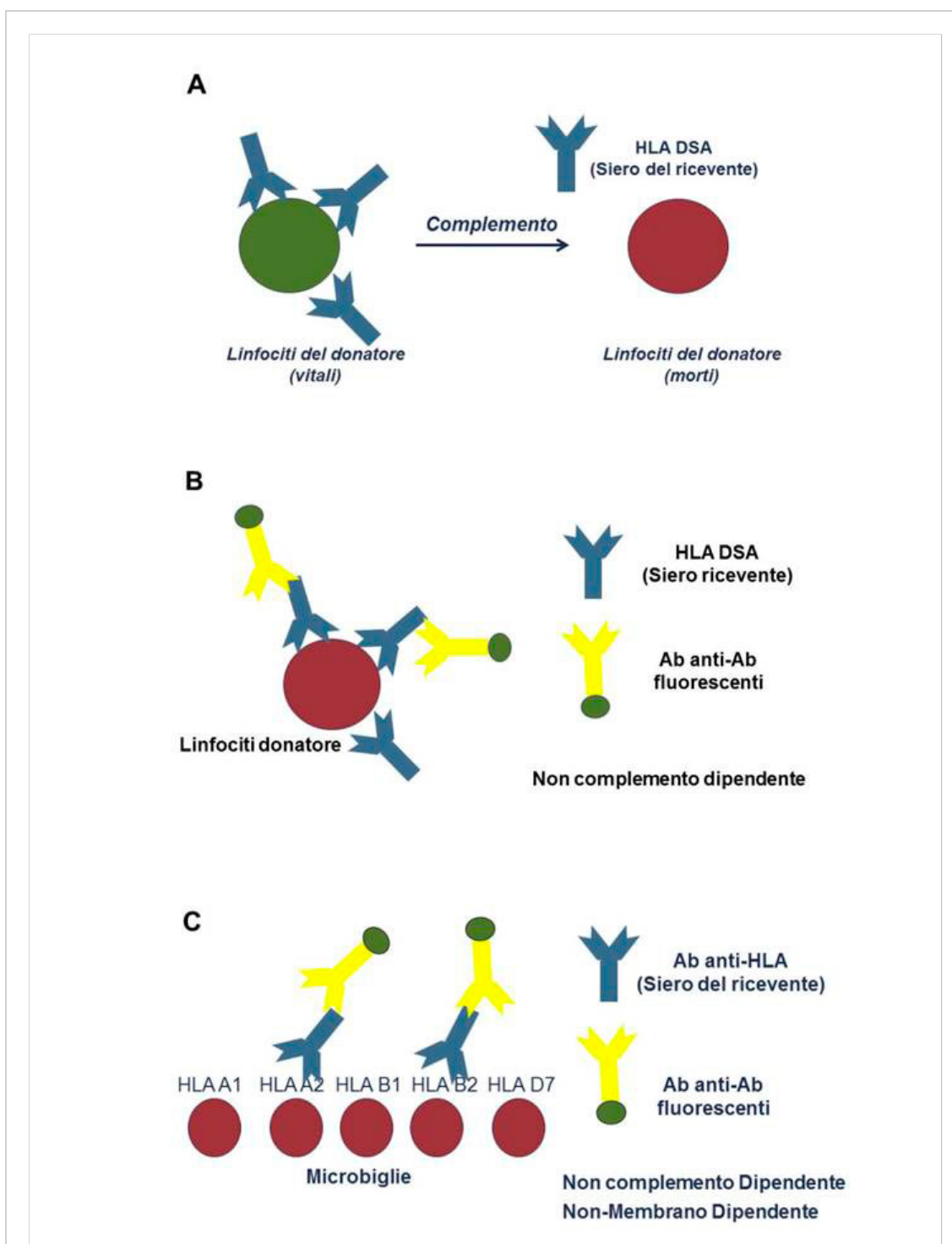


Figura 2.

A, Crossmatch in citotossicità: i linfociti T e B del donatore sono incubati in presenza del siero del ricevente e di complemento. Se nel siero del ricevente sono presenti anticorpi donatore-specifici (DSA) questi si legano alle cellule del donatore ed innescano la cascata del complemento che porta alla lisi cellulare.

B, Crossmatch in citofluorimetria: i linfociti del donatore sono incubati con il siero del ricevente con l'aggiunta di anticorpi fluorescenti che permettono la quantificazione dei DSA con il citofluorimetro ma richiede i linfociti del donatore. Questa tecnica rivela anche gli anticorpi che non legano il complemento.

C, Luminex-SAB: test in fase solida che utilizza microbiglie in polistirene, ognuna delle quali rivestita di fluorocromi di diversa intensità legati ad uno (antigene singolo) o più molecole HLA. L'aggiunta del siero del ricevente comporta in caso di presenza di anticorpi anti-HLA il loro legame con la biglia che esprime un determinato HLA. Successivamente vengono aggiunti anticorpi IgG marcati con ficoeritrina che andranno a legarsi agli anticorpi anti HLA già legati alle biglie. Il campione viene poi analizzato con un laser che permette di stabilire la

Fu tuttavia presto evidenziato che anche nel trapianto da donatore vivente A2-incompatibile poteva svilupparsi rigetto accelerato anticorpo-mediato [8] [9]. Infatti, il determinante del rischio di rigetto non è solo il tipo di incompatibilità (se A2, A1, o B) ma è anche, e soprattutto, il titolo anticorpale del ricevente. Il rationale su cui si fonda il trapianto ABO-incompatibile è infatti che bassi titoli di anticorpi contro il gruppo sanguigno non danneggiano il graft ma, piuttosto inducono, nell'arco di circa due settimane, l'instaurarsi del fenomeno dell'accomodamento [10].

L'accomodamento è la resistenza acquisita del graft al danno mediato da anticorpi [11] [12]. Nel 1982 Alexandre iniziò il primo studio su ampia scala allestendo un protocollo di desensibilizzazione che includeva ripetute sessioni di plasmateresi, splenectomia, trasfusioni di piastrine dal donatore, somministrazione endovenosa di trisaccaridi A o B in base all'incompatibilità A/B, oltre che all'induzione con siero antilinfocitario e una triplice immunosoppressione (steroidi, ciclosporina e azatioprina). Con questo schema la sopravvivenza del graft ad un anno era di circa il 75% [13]. Sulla scorta di questo successo, in Giappone, dove il programma di donazione da donatore cadavere è limitato da motivi religiosi, si avviò sin dal 1989 quello che è ad oggi il più ampio programma di trapianto renale da donatore vivente ABO-incompatibile mai realizzato. Tanabe e colleghi nel 1998 hanno riportato risultati favorevoli a breve e lungo termine in 67 trapianti trattati con plasmateresi a cascata, immunosoppressione con più farmaci, irradiazione renale (poi abbandonata) e, soprattutto, splenectomia [14]. La pratica della splenectomia, un fondamento della strategia terapeutica giapponese, ha rappresentato a lungo un ostacolo alla diffusione in altri paesi del trapianto ABO-incompatibile. Ciò accadeva malgrado che, all'inizio del nuovo millennio, i risultati nel lungo termine della casistica giapponese mostrassero che i trapianti da donatore vivente ABO-incompatibile hanno una sopravvivenza paragonabile a quella dei normali trapianti da donatore ABO-compatibile [15] (full text)

Tale protocollo prevedeva anche l'uso della plasmateresi standard seguita dalla somministrazione di basse dosi di globuline iperimmuni anti-CMV. Tale trattamento sostituiva la plasmateresi a doppia filtrazione usata in Giappone, e contrariamente a quanto fatto in Giappone, veniva proseguito di routine anche dopo il trapianto [16] (full text)

Sia nella casistica Giapponese che in quella statunitense, il trapianto da donatore vivente ABO-incompatibile, rispetto a quello ABO-compatibile, si associava però ad un eccesso di perdite del graft (almeno del 3%) che si verificava esclusivamente nel corso dei giorni immediatamente successivi al trapianto [15] (full text) [17]. L'impulso finale alla diffusione in Europa del trapianto ABO-incompatibile è derivato dai risultati della casistica svedese che per la prima volta mostravano risultati identici in termini di sopravvivenza del trapianto, di funzione renale, e di complicanze, rispetto al trapianto ABO-compatibile [18]. Tale protocollo differiva in vari aspetti da quello Giapponese e Statunitense. Ad esempio, l'afèresi terapeutica era fondata sull'immunoassorbimento selettivo degli anticorpi contro il gruppo sanguigno [19] (Figura 3). Il protocollo svedese si è diffuso, con varie modifiche, in molti paesi Europei, tra cui quelli scandinavi, la Germania, e la Gran Bretagna. Anche in Italia, dove il primo trapianto ABO-incompatibile è stato realizzato a Parma nel 2008, il trapianto ABO-incompatibile gode ormai di crescente popolarità tra i trapiantologi. Il problema del trapianto ABO-incompatibile sono i costi elevati. Tali costi sono inferiori a quelli della dialisi, ma comunque superiori a quelli del trapianto da donatore da vivente ABO-com-

specificità e l'intensità degli anticorpi antiHLA presenti nel siero del ricevente. Questa tecnica rivela anche gli anticorpi che non legano il complemento ma può rivelare anche quelli che non si legano alla superficie cellulare, in vivo.

DSA, anticorpi donatore specifici, Ab: anticorpi

patibile [20]. Essi possono però essere abbattuti modificando le strategie terapeutiche nei pazienti con bassi livelli iniziali di anticorpi anti-A/B [21] senza compromettere significativamente le chance di successo del trapianto.

Trapianto HLA-incompatibile

Storicamente, il trapianto da donatore vivente HLA-incompatibile, ha seguito la falsa riga del trapianto ABO-incompatibile (Figura 4). Alla Johns Hopkins University, nel 1998 fu iniziato infatti un programma di trapianto da donatore vivente ABO-incompatibile e donatore vivente HLA-incompatibile usando protocolli sostanzialmente simili [22] (Figura 5). I risultati dei trapianti HLA-incompatibili sono stati pubblicati di recente [23] (full text)

I pazienti sottoposti a trapianto HLA-incompatibile avevano una sopravvivenza migliore rispetto a quelli in dialisi in lista d'attesa per un trapianto standard HLA-compatibile, e quelli in dialisi non in attesa di trapianto²². Il beneficio del trapianto si osservava sia nei pazienti a minor rischio (anticorpi donatore-specifici evidenziabili solo alla metodica Luminex), che a quelli a rischio intermedio (anticorpi donatore-specifici evidenziabili anche al cross-match in citototofluorimetria), e persino in quelli a rischio molto elevato (anticorpi donatore-specifici evidenziabili anche al cross-match in citotossicità) [23] (full text) Tuttavia, tale protocollo si associava in quest'ultimo gruppo ad una mortalità precoce, di circa il 10%, che ci appare inaccettabile considerata l'età media di 44 anni dei riceventi [23] (full text) Inoltre, i gruppi di controllo in dialisi, benché fossero "matchati" per caratteristiche demografiche, cliniche e vari fattori di rischio, avevano una mortalità straordinariamente elevata, se paragonata a quella dei pazienti in dialisi in Europa [24]. Pertanto è assai incerto che il vantaggio

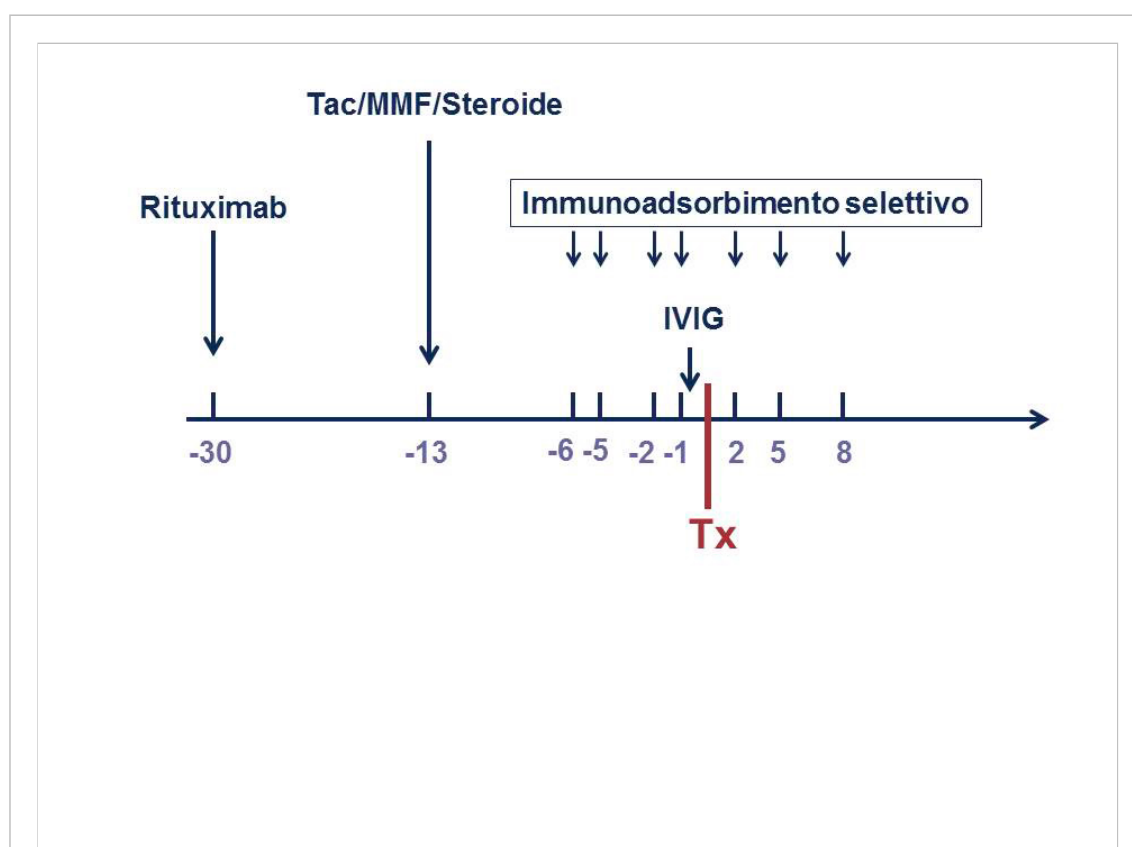


Figura 3.
Protocollo svedese per il trapianto renale da donatore vivente ABO-incompatibile
Tac, tacrolimus, MMF, micofenolato mofetile; IVIG, immunoglobuline (0.5g/Kg); Tx, trapianto

in termini di sopravvivenza del paziente del trapianto HLA-incompatibile documentato in quello studio sia generalizzabile ad altre realtà come quella Italiana. La mortalità elevata è da attribuirsi all'aggressività terapeutica di tali protocolli, che prevedono biopsie per protocollo e spesso ri-trattamenti ripetuti a base di rituximab, steroidi e plasmaferesi [25]. Infatti, al contrario di quanto accade per il trapianto ABO-incompatibile, gli anticorpi HLA tendono ad avere rebound frequente nel post-trapianto e a causare lesioni infiammatorie nel graft, anche a distanza di tempo dal trapianto. Gli interventi terapeutici messi in atto per contrastare questi fenomeni presentano, d'altra parte, alcuni effetti collaterali anche gravi quali anafilassi, emorragie e soprattutto infezioni anche fatali (6 casi nello studio) [23] (full text). Infine, nello studio di Montgomery et al [23] (full text) non erano riportati dati sulla funzione del graft. Recenti evidenze in letteratura sono, a tale proposito, scoraggianti. Bentall ha infatti dimostrato che il graft renale HLA-incompatibile ha una sopravvivenza che a 2 anni è del 30% inferiore rispetto ad un normale trapianto HLA-compatibile [26] (full text). Nella stessa casistica di Montgomery, i pazienti con crossmatch in citotossicità positivo, avevano un'incidenza di rigetto acuto, glomerulite e glomerulopatia da trapianto elevata, con ovvia ripercussione sulla sopravvivenza del graft nel lungo termine [24], dato confermato da un'ulteriore recente esperienza [27]. Il trapianto HLA-incompatibile con cross-match positivo sembra pertanto più sicuro se affrontato con strategie terapeutiche alternative, quali quelle basate sull'uso dell'eculizumab, un anticorpo monoclonale contro la frazione proteica del complemento C5, che ha dimostrato ridurre drasticamente l'incidenza di rigetto acuto nel ricevente con cross-match positivo [28] (full text). L'uso di eculizumab non è però dimostrato garantire buoni risultati anche nel lungo termine [29]. Inoltre, i costi di tale trattamento sono da considerarsi proibitivi per la maggioranza dei

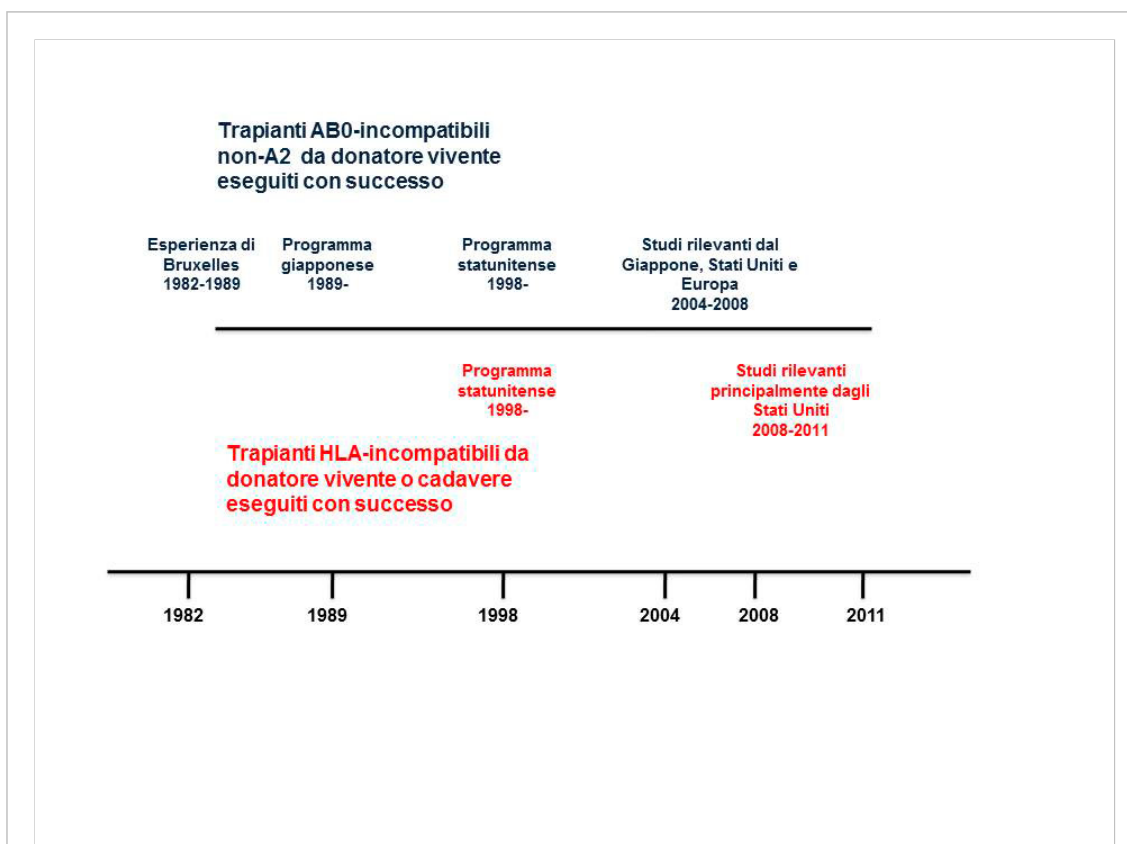


Figura 4. Andamento storico dei progressi del trapianto renale da donatore vivente ABO-incompatibile (in alto) e quello da donatore vivente HLA-incompatibile (in basso). Quest'ultimo è nato sulla falsa riga dei successi del trapianto ABO-incompatibile

Centri. Un'ulteriore strategia alternativa, fondata sull'uso dell'associazione rituximab e immunoglobuline ad alte dosi [30] (full text), si è dimostrata comunque inefficace nei pazienti con elevati livelli di anticorpi donatore-specifici [31] [32] ed appare pertanto più adatta al trapianto da cadavere nel soggetto a minor rischio immunologico.

Trapianto in modalità incrociata (Kidney Paired Donation)

Il trapianto in modalità incrociata consente di evitare i costi e gli effetti collaterali dei trapianti eseguiti in riceventi con anticorpi donatore-specifici. Il modo più semplice per effettuare questo tipo di trapianto prevede l'utilizzo di due coppie donatore-ricevente in cui il donatore della prima coppia dona il rene al ricevente della seconda coppia e viceversa (Figura 6). Normalmente, i trapianti sono effettuati simultaneamente per evitare che un donatore rifiuti il consenso alla donazione quando il proprio ricevente ha già ricevuto l'organo. Il concetto di trapianto in modalità incrociata è stato proposto da Rapaport negli anni '80 proprio con l'obiettivo di facilitare la possibilità di trapianto tra coppie con incompatibilità di gruppo reciproche (A-B e B-A) per poi essere esteso ad altre combinazioni di gruppo sanguigno e alle coppie con incompatibilità HLA [33]. Il primo trapianto in modalità incrociata è stato effettuato in Sud Corea nel 1991 e successivamente in Europa e negli Stati Uniti con un ritardo temporale dovuto a motivazioni legali ed etiche [34]. Nel 2004 in Olanda è stato istituito il primo programma nazionale di trapianti in modalità incrociata [35] e da lì si è diffusa la pratica anche in altri Paesi, primariamente in Gran Bretagna [36].

In ogni programma in modalità incrociata, le chance di trovare coppie idonee allo scambio di reni aumenta col numero di coppie iscritte [37] (full text)

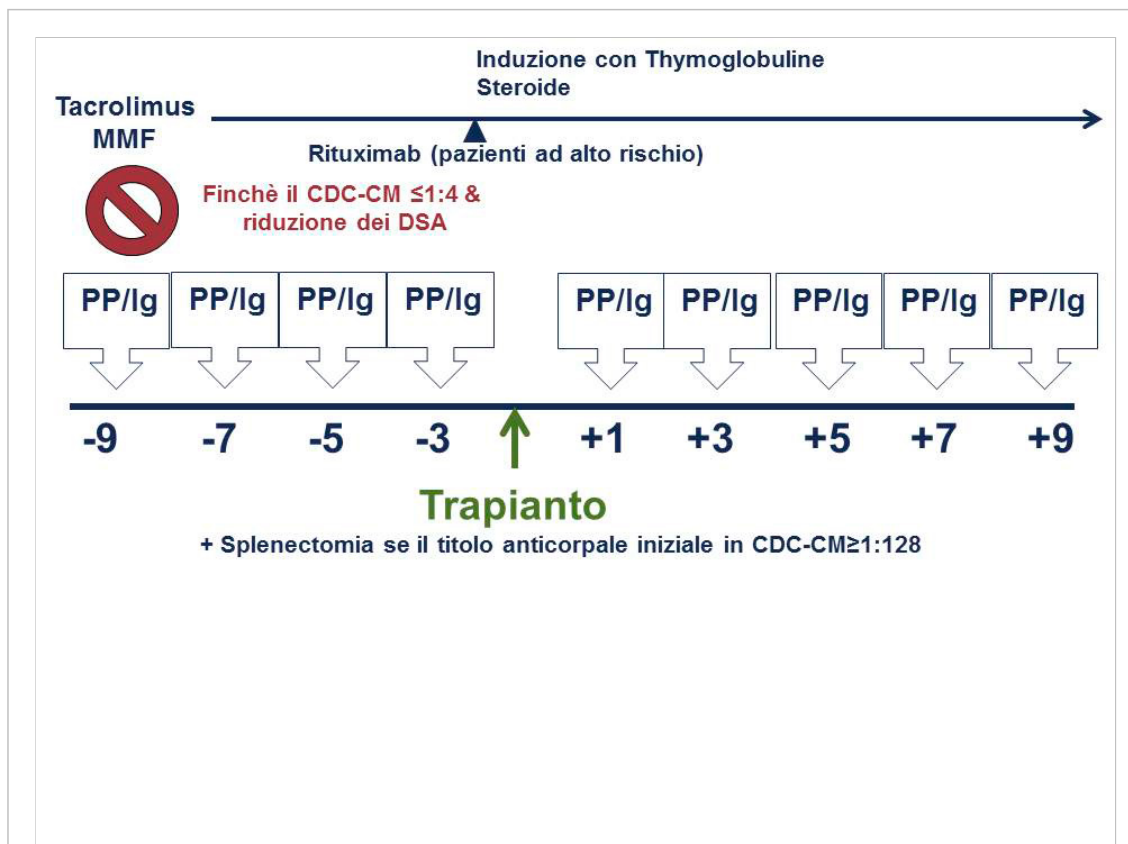


Figura 5.
Protocollo per il trapianto da donatore vivente HLA-incompatibile della Johns Hopkins University.

MMF, micofenolato mofetile; CDC-CM, crossmatch in citotossicità; DSA, anticorpi donatore specifici; PP: plasmaferesi; Ig: immunoglobuline a basse dosi (100 mg/kg)

Per massimizzare il numero di coppie iscritte i programmi sono pertanto tipicamente realizzati su scala nazionale. Negli ultimi anni vi è anche una crescente tendenza ad estenderli sul piano internazionale [38] (full text). Ne consegue che i programmi richiedono una stretta cooperazione tra diversi Centri trapianto ed un'organizzazione logistica spesso complessa. Siccome le coppie incompatibili provengono da Centri Trapianto diversi, si è posti di fronte alla scelta di quale modalità usare per fare pervenire il rene nella sede Ospedalaiera dove effettua il trapianto il ricevente, trovandosi costui in una località diversa rispetto a quella del donatore: se far viaggiare il donatore, evitando tempi di ischemia fredda per il graft, oppure spedire il rene prelevato, evitando le possibili conseguenze negative sul piano emozionale che derivano dall'allontanamento fisico dal proprio caro. Un'alternativa al semplice scambio simultaneo tra due o tre coppie, è rappresentata dalla realizzazione di scambi organizzati con procedure "a catena" o "a domino", cioè tra numerose coppie incompatibili (ad esempio 9-13 coppie) che, necessariamente, in alcuni casi devono avvenire in maniera non simultanea [39] (full text). La catena di trapianti viene iniziata da un donatore qualsiasi nei confronti di un ricevente di una coppia incompatibile, in modo che il donatore di questa coppia possa a sua volta donare al ricevente di un'altra coppia inserita nel programma e così via, fino a che il donatore dell'ultima coppia (detto "donatore-ponte") non viene lasciato in attesa di attivare una nuova catena di trapianti nel momento in cui un ricevente idoneo si iscrive al programma [39] (full text) (Figura 7). In accordo a questa modalità, nessun donatore, eccetto il primo, dona il suo rene prima che il proprio ricevente abbia ricevuto l'organo. Tuttavia, è sempre possibile che accada che il donatore-ponte, nel corso del periodo di attesa, cambi idea e ritiri il consenso alla donazione. Il rischio legato al ritiro del consenso alla donazione è eliminato se la prima donazione è "samaritana", cioè se essa av-

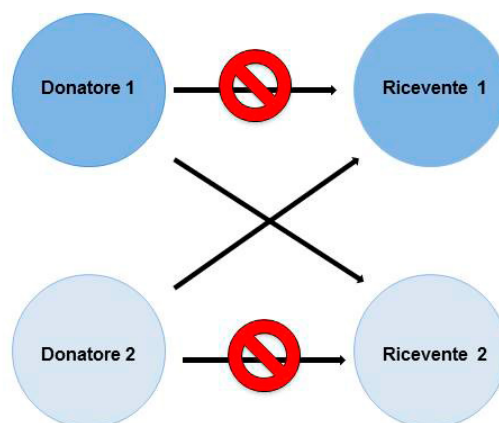


Figura 6.
Paired Kidney Donation. Due coppie donatore-ricevente tra di loro incompatibili si scambiano i reni in maniera tale che ciascun ricevente riceva un rene compatibile

viene da parte di una persona che è spinta alla donazione per semplici motivazioni altruistiche, senza cioè conoscere chi sarà il ricevente del proprio rene [39] (full text). I donatori samaritani possono ricevere una forte motivazione alla donazione altruistica come risultato della consapevolezza di innescare una lunga catena di trapianti per riceventi che altrimenti avrebbero scarse/nulle possibilità di ricevere un organo. Nei programmi in modalità incrociata l'allocazione è determinata generalmente da un software centralizzato che analizza tutte le possibili allocazioni in base ad un algoritmo predefinito³³ con criteri propri e diversi da un programma all'altro, ma che in generale punta a massimizzare il numero di scambi e la compatibilità. Non tutte le coppie incompatibili hanno la stessa chance di successo in un programma a modalità incrociata e questo dipende in prima istanza dal gruppo sanguigno ma anche dalla sensibilizzazione HLA dei pazienti [34]. Visto che la maggioranza dei donatori di gruppo 0 dona direttamente al suo ricevente a meno che non ci sia un cross-match positivo, i riceventi di gruppo 0 inseriti nel programma a modalità incrociata sono svantaggiati perché pochi sono i reni di gruppo 0 disponibili. Di conseguenza c'è una domanda maggiore di reni di gruppo 0 rispetto a quelli di gruppo A e B e, similmente, una maggiore richiesta di reni di gruppo A e B che di gruppo AB. Pertanto i riceventi di gruppo 0 con donatori di gruppo A sono spesso avviati al trapianto ABO-incompatibile anche nei paesi dove è attivo un programma in modalità incrociata. Il secondo motivo di squilibrio tra le coppie inserite nel programma è dovuto alla sensibilizzazione del ricevente. I pazienti altamente sensibilizzati sono in svantaggio in quanto possono attingere da un numero limitato di donatori.

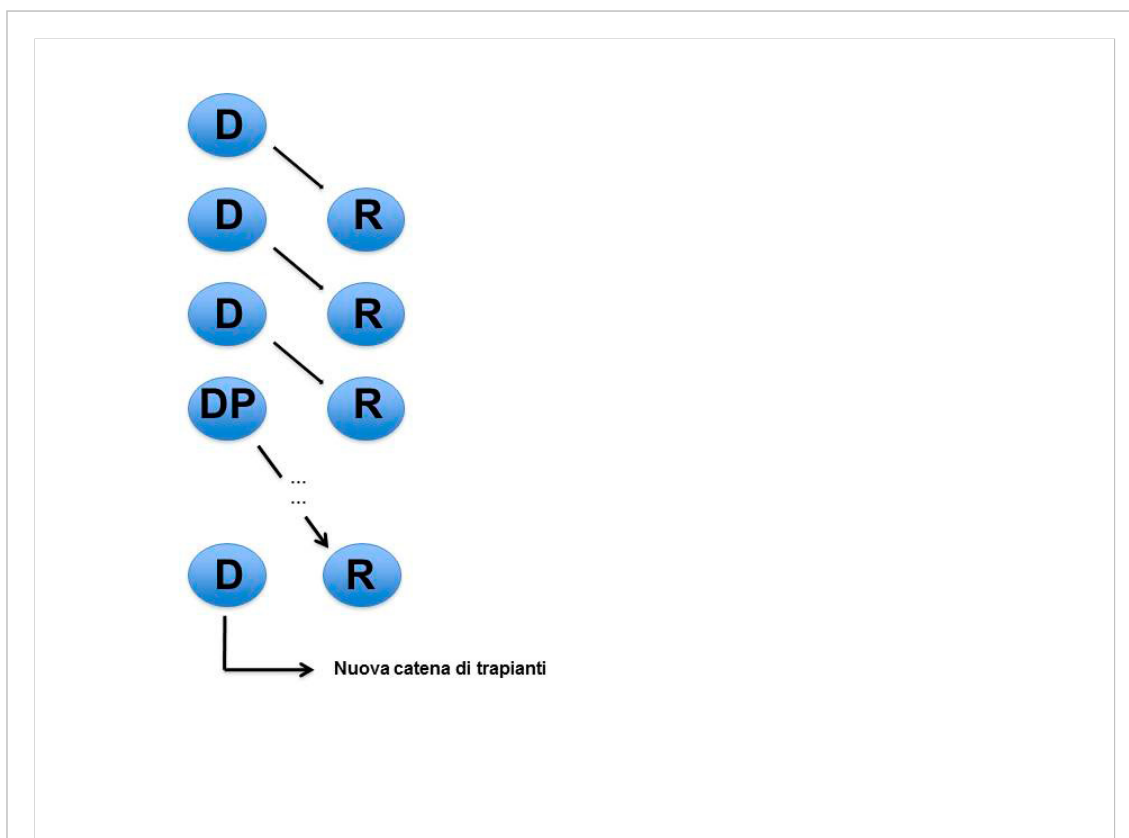


Figura 7.

Paired Kidney Donation a catena ("Domino") in cui non tutti gli scambi avvengono in maniera simultanea. La catena di trapianti viene iniziata da un donatore qualsiasi nei confronti di un ricevente di una coppia incompatibile, in modo che il donatore di questa coppia possa a sua volta donare al ricevente di un'altra coppia inserita nel programma e così via, fino a che il donatore dell'ultima coppia (detto "donatore-ponte") non viene lasciato in attesa di attivare una nuova catena di trapianti nel momento in cui un ricevente idoneo si iscrive al programma. D, donatore; R, ricevente, DP, donatore "ponte"

In Italia la prima esperienza di trapianto di rene da donatore vivente in modalità incrociata è stata eseguita nel 2005 presso il Centro Trapianti di Pisa [40]. Dal 2006, il trapianto in modalità incrociata è un programma Nazionale, istituito attraverso un registro unico nazionale delle coppie gestito dal Centro Nazionale Trapianti (www.trapianti.salute.gov.it). Le coppie sono proposte dai singoli centri trapianto in base a dei criteri di ammissione che sono l'incompatibilità di gruppo, la presenza nel ricevente di anticorpi anti-HLA verso il donatore e il crossmatch positivo. La valutazione dell'idoneità alla donazione e al trapianto è regolata da un protocollo Nazionale che prevede una valutazione psicologica e immunologica avvallata dalla sede Centrale. Il prelievo dell'organo è eseguito simultaneamente e, se le coppie sono tra loro geograficamente distanti, il protocollo prevede che sia il donatore a spostarsi nella sede del ricevente, il tutto in anonimato. Di recente, il Centro Nazionale Trapianti ha stretto un accordo per iniziare un programma di Kidney Paired Donation con la Spagna. Tale accordo prevede l'uso del software spagnolo, e prevede che sia l'organo e non il donatore, a viaggiare nella sede del ricevente.

Frontiere per evitare il trattamento immunosoppressivo perenne: l'induzione della tolleranza immunitaria

Il trapianto da vivente è un contesto ideale per sperimentare i protocolli di induzione della tolleranza immunitaria. La tolleranza immunitaria è quella condizione per cui il sistema immunitario del ricevente non sviluppa una reazione immunitaria contro gli alloantigeni del donatore, pur mantenendo intatta la capacità di rispondere a qualunque altro antigene. Non associandosi a rischio di rigetto, la tolleranza immunitaria consente di eliminare l'uso di farmaci antirigetto senza correre il rischio di deterioramento funzionale del graft, ed è pertanto stata a lungo considerata come il "Santo Graal" del trapianto.

Di recente sono stati pubblicati i risultati di un protocollo per induzione della tolleranza nel ricevente di un trapianto renale da donatore vivente da parte del Chicago Memorial Hospital [41] ([full text](#)). Tale studio rappresenta un importante passo avanti nella ricerca sui protocolli di induzione della tolleranza nella pratica clinica.

In generale, le strategie terapeutiche che mirano ad indurre la tolleranza possono essere indirizzate ad indurre una tolleranza "centrale" oppure una tolleranza "periferica". Il processo di tolleranza centrale ha luogo nel timo, e si realizza attraverso l'eliminazione delle cellule T reattive nei confronti di antigeni self, prima che queste raggiungano lo stadio di cellule mature. La tolleranza periferica invece si sviluppa dopo che le cellule T mature entrano nei tessuti periferici e nei linfonodi, ed avviene ad opera di cellule cosiddette "regolatrici" che causano "downregulation" dei linfociti maturi alloreattivi e reattivi contro il self.

Il metodo classico per indurre una tolleranza centrale è fondato sull'indurre nel ricevente il chimerismo misto ematopoietico che consiste nella coabitazione, nello stesso ricevente, di cellule dendritiche provenienti sia dal donatore che dal ricevente. Esse migrano nel timo causando la delezione dei cloni T-cellulari reattivi sia nei confronti delle cellule self che di quelle del donatore [40]. Nel lavoro del Chicago Memorial Hospital, gli autori sono riusciti ad indurre la tolleranza centrale usando cellule staminali ematopoietiche ottenute dallo stesso donatore del rene, non "matchato" per HLA [42]. Comunque, non vi è niente di nuovo in questo approccio. Infatti, esistono molti esempi in letteratura di pazienti che, dopo aver ricevuto con successo un trapianto di midollo osseo non "matchati" per HLA, finiscono per trovarsi ad avere un compartimento ematopoietico costituito per il 100% da cellule del donatore ("chimerismo completo"), e sono pertanto in grado di accettare un rene dallo stesso donatore senza necessità di assumere terapia immunosoppressiva (sono diventati "tolleranti"). Tuttavia, per ottenere il chimerismo ematopoietico, è necessario un trattamento

tossico mieloablativo, con conseguente rischio di complicanze letali (ad esempio, la graft versus host disease, GVHD), che sono normalmente inaccettabili in un ricevente di trapianto renale. Questi protocolli erano infatti originariamente motivati dalla presenza nel ricevente di condizioni ematologiche maligne. La ricerca più recente si è invece focalizzata sull'indurre un chimerismo ematopoietico misto e la tolleranza al trapianto ricorrendo alle nuove e meno rischiose strategie terapeutiche non-mieloablativo. Il primo di tali tentativi, avvenuto con successo, è stato realizzato al Boston Massachusetts General Hospital [43] ([full text](#)).

Tale protocollo era basato sul trapianto simultaneo di midollo osseo e rene usando una strategia terapeutica non-mieloablativa. Purtroppo però, il chimerismo è stato poi perso in tutti i pazienti, e la perdita del chimerismo è stata accompagnata da una pericolosa leakage syndrome associata ad insufficienza renale acuta, nota come "Engraftment Syndrome". Ciononostante nel 70% (7 di 10) dei pazienti l'immunosoppressione era stata sospesa del tutto e 4 sono rimasti liberi da rigetto nel lungo termine [43] ([full text](#)).

Il protocollo del Chicago Memorial Hospital differisce da quello del Massachusetts General Hospital in vari aspetti: non fa ricorso ad anticorpi depletanti le cellule T e B, ma usa invece farmaci citodepletanti come la fludarabina e la ciclofosfamida nel post-trapianto; l'origine delle cellule staminali ematopoietiche è periferica (con alte dosi di cellule CD34-positive), invece che di provenienza dal midollo osseo; le cellule sono infuse dopo il trapianto anziché prima. Ma l'apparente maggiore novità di questo protocollo è che l'infusione cellulare è arricchita di "cellule tollerogeniche", le cosiddette "Facilitating Cells" cioè una mistura di cellule rappresentate prevalentemente, anche se non esclusivamente, da precursori di cellule dendritiche plasmocitoidi.

I risultati sorprendenti di questo studio sono di duplice natura: primo, molti pazienti (60% dei 15 riportati) hanno ottenuto un chimerismo ematopoietico duraturo, che peraltro era di "alto livello" col compartimento ematopoietico costituito del tutto o quasi del tutto da cellule del donatore; secondo, il chimerismo duraturo si è instaurato senza che si verificassero temuti effetti collaterali quali la GVHD e la Engraftment Syndrome [42].

Considerato che gli Autori dimostrano, attraverso una serie di studi di monitoraggio immunologico, che il chimerismo T-cellulare duraturo è l'unico vero marcatore che identifica lo stato di tolleranza immunitaria [42], il protocollo del Chicago Memorial Hospital può essere considerato come il primo che sia stato in grado di indurre tolleranza immunitaria nella pratica clinica. Attualmente, secondo il protocollo, la terapia immunosoppressiva può essere sospesa del tutto solo nei pazienti che dimostrano di aver sviluppato un chimerismo T-cellulare duraturo.

Vanno comunque sottolineati alcuni punti deboli di questo protocollo: è necessario un follow-up più lungo e un maggior numero di pazienti (rispetto ai 15 riportati), prima di poter realmente ritenere basso il rischio di sviluppare GVHD (considerato l'alto livello di chimerismo sviluppato da questi pazienti), e il rischio di sviluppare malattie autoimmuni. Inoltre, la composizione e la preparazione dell'infuso cellulare arricchito di "Facilitating Cells" non è stata rivelata del tutto, perché coperta da brevetto. Questo ha impedito la riproduzione e conferma dei risultati dello studio da parte di altri gruppi di lavoro.

Conclusione

Il trapianto da vivente sta avendo un forte impulso a causa della carenza di donatori cadavere. La diffusione del trapianto da vivente è oggi favorita dalla pratica del prelievo per via laparoscopica. Il trapianto da vivente, oltre ad offrire garanzie di successo maggiori ri-

spetto al trapianto da cadavere, offre l'opportunità di superare barriere al trapianto un tempo considerate insormontabili. Il problema legato all'incompatibilità di gruppo sanguigno è, ad esempio, da considerarsi ormai largamente superato, al contrario di quello rappresentato dagli anticorpi HLA, per i quali, purtroppo, non esistono ancora protocolli sicuri e facilmente attuabili nella pratica clinica. Il trapianto in modalità incrociata rappresenta concretamente la strategia più efficiente su cui bisogna investire in futuro per superare il problema della barriera immunologiche senza incorrere nei costi eccessivi, e nei rischi associati ai trapianti incompatibili per anticorpi [44] (full text). Il trapianto da vivente offre anche l'opportunità di mettere appunto protocolli per l'induzione della tolleranza. Di recente un grosso passo avanti è stato compiuto nello sviluppo di un protocollo efficace e sicuro per l'induzione della tolleranza nei riceventi di trapianto renale da donatore vivente.

Bibliografia

- [1] Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU et al. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011 Mar;11(3):450-62 (full text)
- [2] Dickinson DM, Arrington CJ, Fant G et al. SRTR program-specific reports on outcomes: a guide for the new reader. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008 Apr;8(4 Pt 2):1012-26 (full text)
- [3] Piros L, Langer RM Laparoscopic donor nephrectomy techniques. *Current opinion in organ transplantation* 2012 Aug;17(4):401-5
- [4] Karpinski M, Knoll G, Cohn A et al. The impact of accepting living kidney donors with mild hypertension or proteinuria on transplantation rates. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Feb;47(2):317-23
- [5] Fuggle SV, Martin S Tools for human leukocyte antigen antibody detection and their application to transplanting sensitized patients. *Transplantation* 2008 Aug 15;86(3):384-90
- [6] Rydberg L, Breimer ME, Samuelsson BE et al. Blood group ABO-incompatible (A2 to O) kidney transplantation in human subjects: a clinical, serologic, and biochemical approach. *Transplantation proceedings* 1987 Dec;19(6):4528-37
- [7] Breimer ME, Mölne J, Nordén G et al. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. *Transplantation* 2006 Aug 27;82(4):479-85
- [8] Hanto DW, Brunt EM, Goss JA et al. Accelerated acute rejection of an A2 renal allograft in an O recipient: association with an increase in anti-A2 antibodies. *Transplantation* 1993 Dec;56(6):1580-3
- [9] Pins MR, Saidman SL, Cosimi AB et al. Accelerated acute rejection of an apparent A2 renal allograft in an O recipient: report of a case with flow cytometric analysis. *Transplantation* 1997 Apr 15;63(7):984-8
- [10] Ichimaru N, Takahara S Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nature clinical practice. Nephrology* 2008 Dec;4(12):682-92
- [11] Bach FH, Ferran C, Hechenleitner P et al. Accommodation of vascularized xenografts: expression of "protective genes" by donor endothelial cells in a host Th2 cytokine environment. *Nature medicine* 1997 Feb;3(2):196-204
- [12] Lynch RJ, Platt JL Accommodation in renal transplantation: unanswered questions. *Current opinion in organ transplantation* 2010 Aug;15(4):481-5
- [13] Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplantation proceedings* 1987 Dec;19(6):4538-42
- [14] Tanabe K, Takahashi K, Sonda K et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998 Jan 27;65(2):224-8
- [15] Takahashi K, Saito K, Takahara S et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004 Jul;4(7):1089-96 (full text)
- [16] Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004 Aug;4(8):1315-22 (full text)
- [17] Montgomery JR, Berger JC, Warren DS et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012 Mar 27;93(6):603-9
- [18] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L et al. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S44-7
- [19] Genberg H, Kumlien G, Wennberg L et al. Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2010 Oct;43(2):231-5
- [20] Schnitzler M, Machnicki G ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically "compatible"? *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2):168-9

- [21] Barnett AN, Manook M, Nagendran M et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014 Feb;27(2):187-96
- [22] Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatric transplantation* 2004 Dec;8(6):535-42
- [23] Montgomery RA, Lonze BE, King KE et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *The New England journal of medicine* 2011 Jul 28;365(4):318-26 (full text)
- [24] Huber L, Naik M, Budde K et al. Desensitization of HLA-incompatible kidney recipients. *The New England journal of medicine* 2011 Oct 27;365(17):1643; author reply 1644-5
- [25] Sharif A, Kraus ES, Zachary AA et al. Histologic phenotype on 1-year posttransplantation biopsy and allograft survival in HLA-incompatible kidney transplants. *Transplantation* 2014 Mar 15;97(5):541-7
- [26] Bentall A, Cornell LD, Gloor JM et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013 Jan;13(1):76-85 (full text)
- [27] Riella LV, Safa K, Yagan J et al. Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. *Transplantation* 2014 Jun 27;97(12):1247-52
- [28] Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011 Nov;11(11):2405-13 (full text)
- [29] Raghavaiah S, Gandhi M, Cornell L et al. "Spontaneous" reduction in donor Specific allo-antibody (DSA) after positive cross match kidney transplantation (+XMkTx) is associated with improved histology. *Am J Transplant* 2013; 13: 323.
- [30] Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *The New England journal of medicine* 2008 Jul 17;359(3):242-51 (full text)
- [31] Vo AA, Peng A, Toyoda M et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010 May 15;89(9):1095-102
- [32] Lobashevsky AL, Higgins NG, Rosner KM et al. Analysis of anti-HLA antibodies in sensitized kidney transplant candidates subjected to desensitization with intravenous immunoglobulin and rituximab. *Transplantation* 2013 Jul 27;96(2):182-90
- [33] Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplantation proceedings* 1986 Jun;18(3) Suppl. 2):5-9
- [34] Glorie K, Haase-Kromwijk B, van de Klundert J et al. Allocation and matching in kidney exchange programs. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014 Apr;27(4):333-43
- [35] de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ et al. A flexible national living donor kidney exchange program taking advantage of a central histocompatibility laboratory: the Dutch model. *Clinical transplants* 2008;:69-73
- [36] Johnson RJ, Allen JE, Fuggle SV et al. Early experience of paired living kidney donation in the United Kingdom. *Transplantation* 2008 Dec 27;86(12):1672-7
- [37] Bingaman AW, Wright FH, Murphey CL et al. Kidney paired donation in live-donor kidney transplantation. *The New England journal of medicine* 2010 Sep 9;363(11):1091-2 (full text)
- [38] Connolly JS, Terasaki PI, Veale JL et al. Kidney paired donation--the next step. *The New England journal of medicine* 2011 Sep 1;365(9):868-9 (full text)
- [39] Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *The New England journal of medicine* 2009 Mar 12;360(11):1096-101 (full text)
- [40] Barsotti M, Boggi U, Tregnaghi C et al. [Living donor kidney transplant: the crossover modality]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2009 Jul-Aug;26(4):488-98
- [41] Leventhal J, Abecassis M, Miller J et al. Chimerism and tolerance without GVHD or engraftment syndrome in HLA-mismatched combined kidney and hematopoietic stem cell transplantation. *Science translational medicine* 2012 Mar 7;4(124):124ra28 (full text)
- [42] Leventhal J, Abecassis M, Miller J et al. Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by donor stem cell infusion: durable chimerism predicts outcome. *Transplantation* 2013 Jan 15;95(1):169-76
- [43] Kawai T, Sachs DH, Sykes M et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *The New England journal of medicine* 2013 May 9;368(19):1850-2 (full text)
- [44] Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Jun 6; (full text)