

Fallimento di trapianto renale, rientro in dialisi e re-trapianto

E. Bertoni, C. Merciai, P. Becherelli, M. Salvadori

Nefrologia dei Trapianti e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Kidney transplant failure and retransplantation

Transplant failure is a more and more frequent cause of end stage renal failure and dialysis. Patient survival rate after graft failure is very varied according to different reports. Better survival is mainly a consequence of good continuum of care thanks to improved interaction between dialysis and transplant center. Diabetic and elderly patients, as well as patients affected by cardiovascular disease are the subjects at higher risk: if judged clinically adequate to enter the waiting list, they should be retransplanted as soon as possible.

Dialysis survival of patients with failed kidney transplant is strictly linked to adequate dialysis dose.

Second transplant survival rate is higher in the case of a living donor and if the first transplant survived longer. Good immunologic match is also a condition linked to higher graft and patient survival rate. High body mass index, smoking and severe cardiovascular comorbidity should be avoided.

Whether to keep low immunosuppression levels after first graft failure and whether to excise the failed kidney, even though it shows no clinical problems, are issues still under debate.

Low-dose immunosuppression is not recommended since it may result in higher rate of infectious and neoplastic diseases. The failed kidney should be removed not only in the case of clinical disease, but also when the retained failed kidney is associated with chronic flogosis, as shown by high C-reactive protein levels and erythropoietin resistance. (G Ital Nefrol 2006; 23: 471-9)

KEY WORDS: Retransplantation, Removal of failed graft, Outcome factors for retransplant

PAROLE CHIAVE: Retrapianto, Espianto del rene fallito, Fattori di outcome del retrapianto

Il trapianto renale è diventato in tutto il mondo la terapia di scelta per i pazienti con insufficienza renale terminale, migliorando sia la qualità di vita sia riducendone la mortalità. Sebbene la sopravvivenza del trapianto ad uno e tre anni continui a migliorare, il numero assoluto di organi che falliscono continua a crescere ogni anno a causa del numero crescente di pazienti trapiantati il cui rene sopravvive per breve tempo. In effetti, la sopravvivenza del trapianto a lungo termine non è sostanzialmente migliorata. Ad esempio negli Stati Uniti nel 2002 hanno iniziato dialisi 103.318 pazienti; di questi 4218 (4%) avevano un trapianto fallito; tale fenomeno ha mostrato un forte incremento numerico nel tempo (Fig. 1) (1).

Anche in Canada è stato stimato che ogni anno rientrano in dialisi per fallimento di un precedente trapianto circa 250-300 pazienti (2).

Come affrontare questo problema sempre più rilevante è argomento di sempre maggior rilevanza, anche perché mancano precise linee guida: infatti, molti punti chiave restano da chiarire:

- a) Chi si prende cura del paziente che sta perdendo l'organo: il centro trapianti o il centro nefrologico?
- b) La funzione del rene che sta fallendo deve in qualche modo essere mantenuta, magari a costo di una immunosoppressione seppure ridotta?
- c) Il rene fallito deve essere sempre rimosso o lasciato in sede se non ci sono complicanze?
- d) Quale è la migliore opzione dialitica per questi pazienti?
- e) Quando rimettere in lista il paziente per un secondo trapianto?
- f) Come preparare il paziente ad un nuovo trapianto?

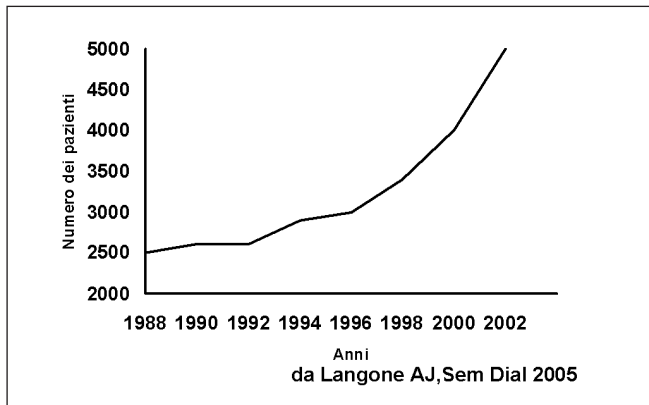


Fig. 1 - Pazienti che iniziano dialisi negli Stati Uniti per fallimento di trapianto.

Outcome del paziente con trapianto fallito ed outcome del re-trapianto

A questo proposito i dati non sono univoci.

Meier Kriesche et al. (3) e Gill et al. (4), analizzando i dati dell'USRDS hanno riportato sopravvivenze modeste per i pazienti con fallimento del trapianto. Gill ha seguito 4741 pazienti con fallimento del trapianto per una media di 15 mesi. Dopo un periodo di osservazione relativamente breve 1016 pazienti (21%) erano deceduti preva-

lentemente per cause cardiache o infettive. Pazienti a rischio particolarmente elevato erano gli anziani (RR=1.04 per anno), di sesso femminile (RR=1.31), di razza bianca (RR=1.94), con diabete (RR=1.76), con malattia vascolare periferica (RR=1.94), con malattia cardiaca congestizia (RR=1.26), fumatori (RR=1.35). Al contrario i canadesi riportano sopravvivenze buone, superiori a quelle dei pazienti che iniziano la dialisi per la prima volta.

In un recente lavoro Rao et al. (5) hanno analizzato nel *Canadian Organ Replacement Register* l'outcome di 25632 pazienti che avevano iniziato il trattamento dialitico sostitutivo fra il 1990 ed il 1998. In particolare hanno stratificato i pazienti in cinque categorie e confrontato l'outcome. I pazienti erano così rappresentati:

- a) Pazienti che iniziavano la dialisi
- b) Riceventi di trapianto renale da donatore cadavere
- c) Riceventi di trapianto da donatore vivente
- d) Pazienti che entravano in dialisi dopo fallimento del trapianto
- e) Pazienti che venivano ritrapiantati.

La mortalità fra i pazienti tornati in dialisi dopo la perdita del trapianto era approssimativamente uguale a quella dei pazienti che entravano in dialisi (HR=0.90), mentre l'HR per i pazienti che venivano re-trapiantati era significativamente ridotta rispetto ai pazienti che entravano in dialisi (HR=0.35; p<0.01) (Tab. I).

Lo stesso Autore ha trovato che il diabete era un forte fattore di rischio di mortalità fra i pazienti rientrati in dialisi dopo perdita del trapianto, sempre rispetto ai pazienti che entravano in dialisi (HR=3.71 vs HR=1.73). Nel gruppo dei pazienti con fallimento del trapianto, la malattia cardiovascolare (HR=1.66) e "altri gravi malattie" (HR=2.07) risultavano essere forti fattori di rischio per mortalità rispetto al gruppo di controllo (HR 1.33 versus 1.43 rispettivamente) (Tab. II).

TABELLA I - RR DI MORTALITA SECONDO IL TRATTAMENTO

Trattamento dell'uremia	RR	95% IC	P
Dialisi (rif.)	1	-	-
Trapianto da cadavere	0.25	0.22-0.29	<0.01
Trapianto da vivente	0.13	0.10-0.19	<0.01
Ritrapianto dopo fallimento di trapianto	0.35	0.19-0.66	<0.01
Dialisi dopo fallimento di trapianto	0.90	0.75-1.09	0.30

(Rao PS, NDT, 2005)

TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO DI MORTALITA PER PAZIENTI INCIDENTI IN DIALISI E DOPO FALLIMENTO DI TRAPIANTO

Fattori di rischio	Incidenti in dialisi		Dialisi dopo perditaTx	
	RR	95% IC	RR	95% IC
Malattia renale primitiva				
Diabete	1.73	1.61-1.86	3.71	2.03-6.78
Glomerulonefriti	1	-	1	-
Malattia policistica	0.74	0.65-0.85	0.91	0.42-1.96
Malattia vascolare	1.23	1.14-1.32	1.10	0.45-2.70
Altro	1.25	1.16-1.34	0.81	0.45-1.44
Comorbidità				
Malattia cardiovascolare	1.33	1.28-1.39	1.66	0.99-2.77
Tumori	1.25	1.17-1.33	0.67	0.15-2.99
Malattia polmonare	1.14	1.07-1.21	1.47	0.49-4.47
Malattia cerebrovascolare	1.23	1.16-1.31	0.90	0.30-2.69
Malattia vascolare periferica	1.24	1.17-1.31	0.56	0.23-1.38
Altre gravi patologie	1.43	1.35-1.51	2.07	0.87-4.95

(Rao PS, NDT, 2005)

Ojo et al. (6) ha analizzato l'outcome di 19208 pazienti con fallimento del primo trapianto renale. In un modello di regressione di Cox ha evidenziato che i principali fattori predittivi di morte erano il diabete mellito (RR=2.50) e l'età avanzata (RR=1.97 per età superiore ai 65 anni). Analizzando il RR di morte a seconda dell'outcome, ha osservato che rispetto ad un RR di 1 per i pazienti rientrati in dialisi e reinseriti in lista di attesa per un secondo trapianto, si aveva un RR di 1.67 dei pazienti non reinseriti in lista per trapianto. Osservava ancora un incremento ad un RR=1.32 nel primo mese post-trapianto, che si riduceva a 0.88 nei successivi 2 mesi e scendeva a 0.55 dopo il terzo mese. La presenza di una comorbidità come il diabete mellito aumentava enormemente il RR per ciascuna condizione osservata.

In un altro lavoro Rigden et al. (7) hanno identificato i diversi fattori che condizionano una migliore sopravvivenza del re-trapianto. A cinque anni sopravvivono meglio gli organi da donatore vivente (64% vs 50%), i riceventi con più di 20 anni di età (52% vs 45%), i re-trapianti fatti in pazienti il cui primo trapianto è sopravvissuto più a lungo (Fig. 2). Questo dato in particolare è confermato dai dati forniti dal Collaborative Transplant Study (8).

Test di verifica

1) Secondo i dati USRDS i pazienti incidenti annualmente in dialisi per trapianto fallito sono:

- Dallo 0 al 5%
- Dal 5 al 10%
- Dal 10% al 30%
- Dal 30% al 50%
- > 50%

2) Secondo il registro canadese quale è il fattore con rischio relativo per morte più elevato dopo fallimento del trapianto:

- La malattia cardiovascolare
- La malattia policistica
- Il diabete
- I tumori
- Le infezioni

3) Quale dei seguenti fattori non condiziona una migliore sopravvivenza del re-trapianto?

- Una più lunga sopravvivenza del primo trapianto
- Un donatore vivente
- L'età giovanile sotto i 20 anni
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

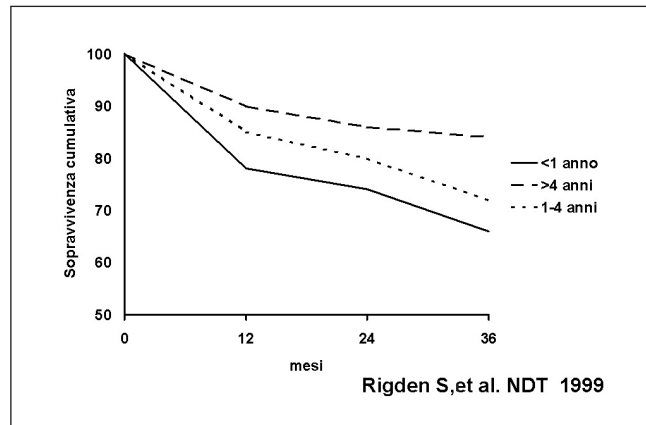


Fig. 2 - Sopravvivenza del secondo trapianto in rapporto alla sopravvivenza del primo.

Quando ritrapiantare

E innanzitutto legittimo chiedersi quale tipo di trattamento dialitico praticare al paziente dopo fallimento del trapianto. Poco infatti è conosciuto su quale sia la migliore opzione dialitica per i pazienti con fallimento di trapianto renale. Sasal ed al. (9) hanno trovato che pazienti con fallimento di trapianto che riprendono il trattamento dialitico sono a maggior rischio di complicanze ed hanno una più elevata morbilità in caso di dialisi peritoneale. Studi più recenti (10) non hanno confermato questi dati. Al contrario sembra che l'outcome dei pazienti che eseguono dialisi peritoneale dopo fallimento di trapianto sia almeno simile a quello dei pazienti che eseguono emodialisi.

Quando riprendere la dialisi in un paziente con fallimento del trapianto è un punto sul quale non c'è una unanimità di vedute. Infatti, il momento esatto di tornare in dialisi dopo fallimento del trapianto non è stato stabilito con certezza. Inoltre non c'è un accordo generale riguardo a questo tipo di pazienti, cioè se si deve rispettare le stesse linee guida relative ai pazienti uremici che entrano per la prima volta in dialisi. In genere pazienti che rientrano in dialisi per insufficienza renale cronica dovuta a perdita del trapianto, hanno una peggiore funzione renale e sono più anemici. Si ritiene che per questi pazienti sia necessario un più precoce indirizzo ai Centri Dialisi e una più accurata terapia con eritropoietina; in casi selezionati, si deve rimmetterli immediatamente in lista trapianto, magari anche prima dell'inizio del trattamento dialitico. Certamente il paziente deve essere in buone condizioni generali. In generale il re-trapianto prima viene fatto, meglio è. Questo soprattutto in presenza di gravi comorbidità come il diabete mellito. Dal lavoro di Ojo, già citato (6), emerge che nella coorte da lui osservata il re-trapianto si verificava prevalentemente nei primi 6 mesi per tutte le categorie di pazienti osservate. La Figura 3 mostra particolarmente bene l'aumento del RR (già descritto), quando il paziente non viene prontamente reinserito in

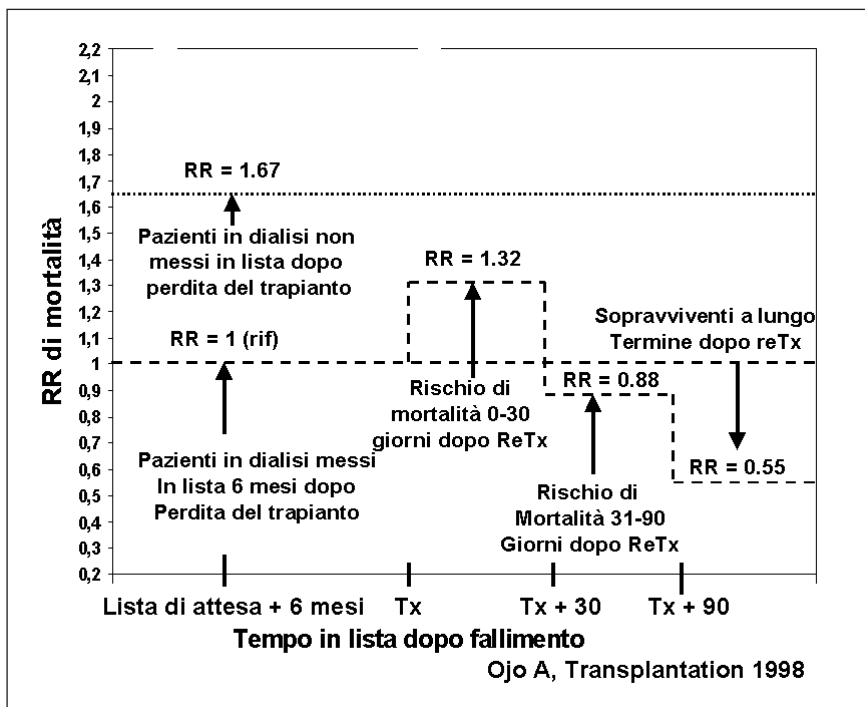


Fig. 3 - Rischio relativo di mortalità dopo perdita del primo trapianto renale, secondo il timing del secondo trapianto.

lista per trapianto. E pur vero che la mancata pronta reimmissione in lista può dipendere, oltre che dalla presenza di chiare comorbidità, dall'assenza di un adeguato "continuum of care". Talora esiste un iniziale rifiuto psicologico a riaffrontare il trapianto da parte del paziente, altre volte il ritardo nella reimmissione in lista può dipendere dalle difficoltà di rapporti fra Nefrologie e Centro Trapianti. Per i motivi sopra esposti, in genere, il paziente che ha tardato troppo il reingresso alla dialisi ha flogosi in atto e segni di malnutrizione.

Test di verifica

1) E ottimale retrapiantare:

- a. Prima del rientro in dialisi, se possibile
- b. Nei primi 6 mesi dal rientro in dialisi
- c. Oltre l'anno dal rientro in dialisi
- d. Solo quando si sono negativizzati gli anticorpi anti HLA
- e. Non esistono dati precisi

2) Quale dei seguenti fattori in genere non condiziona la reimmissione in lista di attesa:

- a. L'atteggiamento psicologico del paziente
- b. La perdita del trapianto per cause tecniche
- c. La presenza di gravi comorbidità
- d. Una condizione di malnutrizione
- e. Uno stato di flogosi cronica

3) Quale modalità di trattamento dialitico favorisce il retrapianto?

- a. L'emodialisi
- b. La dialisi peritoneale
- c. I trattamenti si equivalgono.

Come preparare per il nuovo trapianto

I pazienti con trapianto fallito sono particolarmente fragili e necessitano di una particolare attenzione.

Sono affetti da una morbilità decisamente più elevata rispetto ai pazienti che iniziano il trattamento dialitico per la prima volta e che non hanno precedentemente ricevuto trapianto. A questo proposito Arias et al. (11) in un'analisi che confrontava i pazienti con fallimento del trapianto con i pazienti che iniziavano il trattamento dialitico sostitutivo per la prima volta, ha osservato che il 57% dei primi necessitava ospedalizzazione nel primo anno rispetto al 29% dei secondi.

E inoltre anche stato documentato (11) che il numero dei giorni di ospedalizzazione è inversamente proporzionale al Kt/V settimanale (Fig. 4). Questo implica l'opportunità di eseguire dialisi ottimale ai pazienti con fallimento del trapianto.

Al fine di ridurre morbilità e mortalità in questi pazienti ed al fine di ottenere risultati ottimali da un secondo trapianto è particolarmente opportuno identificare e, se possibile correggere, i fattori non immunologici predittivi di decesso fra i pazienti con trapianto fallito. Da un'analisi condotta da Gill et al. (4) (Tab. III), condizioni di comorbidità che necessitano correzione sono il diabete, la patologia cardiaca, il fumo, il BMI e i parametri biochimici

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA III - SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI CON PERDITA DI TRAPIANTO RENALE: DIVERSA INCIDENZA DI FATTORI NON-IMMUNOLOGICI

	Tutti i pazienti N= 4741	Sopravvivenza no N=1016	Sopravvivenza si N=3725	p
Età della perdita del Tx (anni)	43±12	50±13	42±12	<0.01
Diabete	22%	38%	18%	<0.01
Insufficienza cardiaca	17%	29%	14%	<0.01
Malattia ischemica	12%	22%	9%	<0.01
Malattia vascolare periferica	8%	17%	5%	<0.01
Fumo	7%	9%	6%	0.01
BMI (kg/m ²)	25.1±7.3	24.6±6.6	25.2±7.4	<0.01
Uso di eritropoietina	35%	32%	36%	<0.01
Albumina sierica (g/dL)	3.3±0.6	3.1±0.6	3.4±0.6	<0.01
Ematocrito %	27.5±5.9	28.3±6.1	27.3±6.1	<0.01
Filtrato glomerulare residuo (mL/min)	8.4±3.9	9.7±4.8	8.0±3.7	<0.01

(Gill JS, Kidney Int 2002)

come l'albumina e l'ematocrito. All'analisi multivariata condotta con regressione di Cox tutti questi fattori si sono dimostrati significativi (Tab. IV). Nello studio un confronto di fattori non immunologici fra pazienti con fallimento del trapianto, che sopravvivono o che muoiono, mostra che i deceduti sono significativamente più anziani, di razza bianca, diabetici, con presenza di comorbidità, fumatori, con un *body mass index* significativamente più basso. Inoltre l'albumina sierica è inferiore fra i pazienti che muoiono.

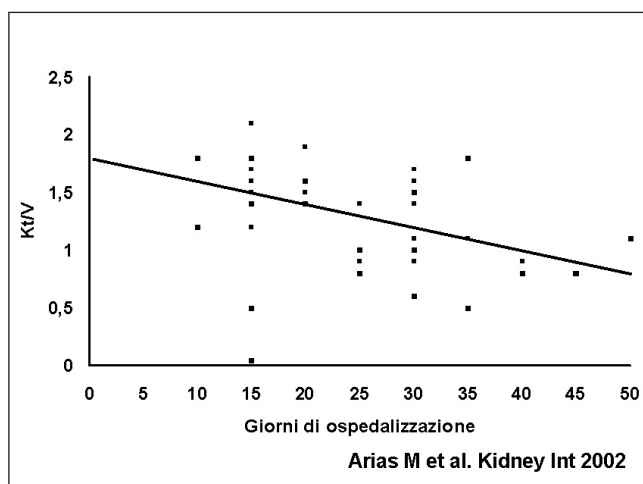
L'elevata mortalità, che diverse casistiche riportano dei pazienti che rientrano in dialisi dopo fallimento del trapianto, rispetto alla maggioranza dei pazienti incidenti "de novo" in dialisi, è paradossale anche perchè questi sono conosciuti da tempo come pazienti affetti da malattia renale cronica e ci si aspetterebbe, contrariamente a quanto avviene spesso, che questi pazienti, come particolari "early referral", venissero posti tempestivamente in dialisi e che le comorbidità venissero corrette prontamente (12).

Un punto controverso è se debba essere mantenuto un minimo livello di immunosoppressione che permetta di mantenere una diuresi residua così importante nei pazienti dializzati non trapiantati. Gregoor et al. (13) ha confrontato due gruppi di pazienti con trapianto fallito: nel gruppo A un certo livello di immunosoppressione veniva mantenuta allo scopo di ottenere una diuresi residua; nel gruppo B l'immunosoppressione veniva discontinuata. I pazienti che continuavano l'immunosoppressione avevano una più elevata incidenza di complicanze infettive per paziente/anno: 1.7 *versus* 0.51, $p<0.0001$. Questo valeva per infezioni virali (OR 7.7, $p=0.0002$), infezioni batteriche (OR 3.3, $p>0.0001$), ed in modo ancora più importante per infezioni opportunistiche (OR 45.3, $p<0.0001$). Il gruppo che manteneva immunosoppressione andava

TABELLA IV - FATTORI PREDITTIVI DI MORTALITÀ DOPO PERDITA DEL TRAPIANTO RENALE

	R.R.	95% IC	p
Età alla perdita del trapianto (per anno)	1.04	1.03-1.04	<0.01
Diabete	1.76	1.43-2.16	<0.01
Malattia vascolare periferica	1.94	1.54-2.43	<0.01
Insufficienza cardiaca	1.26	1.05-1.53	0.01
Fumo	1.35	1.01-1.81	0.04
Albumina sierica (per g/dL)	0.73	0.64-0.83	<0.01

(Gill JS, Kidney Int 2002)

**Fig. 4 - Ritorno in dialisi: correlazione fra giorni di ospedalizzazione Kt/V dell'urea.**

incontro più facilmente a morte non solo per patologia infettiva, ma anche per patologia cardiovascolare. Alla luce dei dati esposti non sembra opportuno mantenere immunosoppressione al fine di ottenere diuresi residua dal rene trapiantato. Gli Autori sottolineano anche che, nella loro esperienza, i rischi connessi all'espianto sono relativamente lievi in confronto ai rischi di una immunosoppressione protratta.

La possibilità di aumento nel siero degli anticorpi contro il panel dopo transplantectomia può comportare dei problemi, inoltre mantenere un'immunosoppressione a livelli bassi non sembra essere efficace nell'evitare la comparsa di tali anticorpi. Fra l'altro, al fine di ottenere un effettivo guadagno di vita si dovrebbe ottenere una diuresi residua di circa 20 litri la settimana (14).

Queste considerazioni ci portano a considerare la sospensione dell'immunosoppressione nel contesto di un modello di Markov. In un modello del genere (Fig. 5), la sospensione dell'immunosoppressione e quindi la riduzione del filtrato glomerulare, appare una decisione clinica da prendere alla luce delle possibili complicanze come neoplasie o infezioni, a cui un' immunosoppressione protratta espone.

Oltre al pericolo di mantenere l'immunosoppressione solo al fine di ottenere una diuresi residua, è oggetto di controversia se il rene trapiantato che ha perso la sua funzione debba essere o no rimosso (15). Gli svantaggi di lasciare un trapianto in sede sono i rischi di una immunosoppressione cronica con scarso beneficio per il paziente. Il rene che ha perso la funzione, lasciato in sede, è uno stimolo infiammatorio cronico che può compromettere l'efficacia di un trattamento dell'anemia con EPO e causarne resistenza. Un'altra considerazione deve essere riservata allo stimolo immunologico, da parte del rene trapiantato lasciato in sede, sulla produzione di anticorpi anti HLA. È stato, infatti, osservato che il livello di tali anticorpi sale dopo espianto. Un incremento di tali anticorpi potrebbe compromettere un *cross-match* negativo per un secondo trapianto. Per questo molti Centri Trapianto sospendono

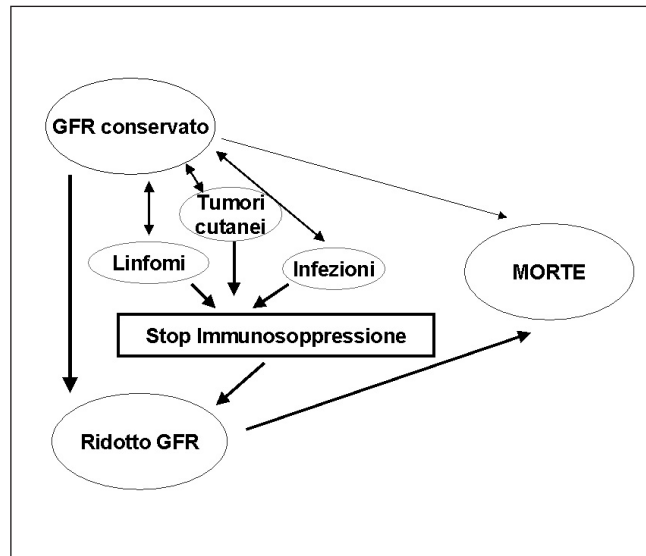


Fig. 5 - Algoritmo decisionale sulla sospensione dell'immunosoppressione secondo un "modello di Markov".

gli inibitori della calcineurina e gli agenti antiproliferativi al momento dell'espianto, mentre lo steroide viene ridotto lentamente nelle settimane successive alla nefrectomia.

Se il rene dà problemi clinici o realizza la cosiddetta condizione di "rigetto su rigetto", va indiscutibilmente rimosso il prima possibile. Il problema di eseguire o no nefrectomia sorge quando il rene non dà clinicamente fastidio. Dati recenti (16, 17) dimostrano in modo abbastanza chiaro che la persistenza del rene trapiantato, ancorché clinicamente silente, realizza una condizione di flogosi cronica per cui si realizza una resistenza all'eritropoietina, una riduzione del tasso di albuminemia ed un aumento della proteina C reattiva. Questa condizione di flogosi è sostanzialmente differente sia rispetto a quella dei pazienti che iniziano il trattamento dialitico senza essere mai stati trapiantati, sia a quella dei pazienti tra-

TABELLA V - PARAMETRI BIOCHIMICI IN PAZIENTI IN DIALISI CON PERDITA DEL TRAPIANTO E INCIDENTI IN DIALISI

	Nefrectomia del trapianto		Non nefrectomia del trapianto		Incidenti in dialisi	
	Base	6 mesi	Base	6 mesi	Base	6 mesi
N	29		14		121	
Età (anni)	43.8±13		59.6±12.3		62.9±13.8	
Hb (g/dL)	9.8±1.8	<u>12.7±1.1*</u>	11.6±1.5	<u>10.9±1.4*</u>	12.7±1.4	12.7±1.1
EPO dose (U/settimana)	8448±2599	<u>6925±3173*</u>	9954±6270	<u>12714±8693*</u>	6380±3706	6243±3652
Indice resistenza EPO	16.5±7.9	<u>9.9±5.5*</u>	15.1±11.8	<u>20.2±12.3*</u>	8.3±5.5	8.2±5.5
Ferritina (µg/L)	594±400	357±269	272±259	235±119	412±320	368±287
Albumina (g/dL)	3.1±0.7	<u>3.9±0.6*</u>	3.4±0.4	<u>3.3±0.4*</u>	3.8±0.4	3.7±0.3
PCR (mg/dL)	6.6±5.2	<u>0.9±0.5*</u>	3.1±4.2	<u>3.6±6.0*</u>	1.3±1.9	1.3±1.7

*p < 0.001

piantati, ma che sono stati nefrectomizzati per motivi clinici (Tab. V). Secondo gli stessi autori la presenza del rene trapiantato che ha terminato la sua funzione è assimilabile alla trombosi della protesi vascolare per emodialisi. In entrambe le condizioni si realizzerebbe una condizione di flogosi occulta necessitante la rimozione.

Un precoce ed elettivo espianto, nelle mani di una équipe chirurgica esperta è una sicura ed efficace terapia, sia per il trattamento, che per la prevenzione dello stato infiammatorio cronico associato ad un rene trapiantato che ha perso la sua funzione. Secondo una opinione diffusa, tutti i pazienti che rientrano in dialisi, dopo perdita del trapianto, dovrebbero essere attentamente valutati alla ricerca di segni di infiammazione cronica, quali resistenza all'eritropoietina, ipoalbuminemia, elevati livelli di ferritina, proteina C reattiva. Se questi segni sono presenti, la nefrectomia dovrebbe essere eseguita prima che si sviluppi la sintomatologia clinica.

Non c'è tuttavia un consenso unanime di come trattare questo problema. La nefrectomia del rene trapiantato è stata per lungo tempo indicata come opportuna nel caso di rigetto iperacuto e in caso di complicanze chirurgiche (18), mentre è rimasto controverso se nefrectomizzare i pazienti al di fuori di queste indicazioni. In alcuni centri è stata praticata nefrectomia di routine degli organi che avevano cessato di funzionare (19), in altri, trapianti asintomatici sono stati lasciati *in situ* e l'immunosoppressione è stata continuata (20). Non esistono fino ad oggi studi di confronto di questi due approcci.

Tuttavia non va dimenticato che anche la nefrectomia in un paziente ormai uremico, in dialisi, ha i suoi problemi clinici. Globalmente la nefrectomia del rene trapiantato è intervento più complesso e rischioso della semplice nefrectomia di un rene nativo. Complicanze chirurgiche sono descritte in circa il 4% dei casi (21).

Ma altri Autori hanno riportato morbilità più alte: Secin et al. hanno riportato una morbilità del 48,3%. Le complicanze emorragiche erano le più frequenti. La mortalità del 7% era dovuta soprattutto a sepsi. Quando la nefrectomia del rene trapiantato era praticata in urgenza era osservata statisticamente la più alta morbilità e mortalità (22).

Va anche detto che in letteratura non esistono dati esaustivi sull'argomento poiché spesso la nefrectomia del rene trapiantato è eseguita non presso il Centro Trapianti, ma presso altre chirurgie, per cui mancano dei *reports* completi.

L'embolizzazione del rene trapiantato è stata proposta come alternativa alla nefrectomia (23). Alcuni Autori riportano con l'embolizzazione una più bassa incidenza di complicanze rispetto alla nefrectomia (24, 25). Tuttavia un'attenta revisione della letteratura mostra che l'embolizzazione ha insuccesso numerose volte e non riduce la condizione di flogosi cronica indotta dal rene residuo.

In uno studio condotto su 192 pazienti retranspiantati in un unico centro (26) la sopravvivenza del retranspianto era decisamente peggiore nei pazienti che avevano eseguito nefrec-

tomia del primo trapianto. All'analisi multivariata fattori negativi per il successo del retranspianto erano la nefrectomia del primo trapianto, l'età anziana del donatore ed il lungo intervallo di tempo fra nefrectomia e retranspianto. Gli Autori attribuiscono questo fenomeno ad una sorta di sensibilizzazione immunologica dopo la nefrectomia.

Anche nell'esperienza di Sumrani et al. (27) la nefrectomia del trapianto prima del retranspianto era associata ad un significativo rialzo del livello di anticorpi citotossici preformati il 57% aveva un PRA > al 30%, rispetto al 33% di coloro che non erano stati sottoposti a nefrectomia del trapianto. Era osservata anche una più alta incidenza di necrosi tubulare nei retranspiantati sottoposti a precedente nefrectomia (63% vs 30%) e un *trend* ad una ridotta sopravvivenza del trapianto nel sottogruppo dei pazienti che avevano perso il primo trapianto entro il primo anno.

Al contrario altri Autori (28), pur osservando una maggiore incidenza di anticorpi preformati dopo nefrectomia del rene trapiantato, non riportano né incremento di necrosi tubulare, né maggiore incidenza di rigetto acuto né peggiore sopravvivenza dell'organo.

È stato abbondantemente documentato dal registro del CTS (8) che il *match* immunologico ha una notevole importanza sulla sopravvivenza del trapianto. Questo è vero in modo particolare nel retranspianto dove l'importanza del *match* immunologico è amplificata. Anche secondo i dati dell'UNOS (29) i pazienti sensibilizzati, come sono i soggetti che vanno incontro a retranspianto, richiedono reni altamente compatibili dal punto di vista immunologico; tali *match* sono ottenuti spesso ricorrendo allo scambio di organi fra diverse organizzazioni.

È frequente che in caso di retranspianto venga offerto un organo che ha antigeni a comune con quelli del precedente trapianto. In genere si ritiene che in questo caso esista una presensibilizzazione ed una memoria immunologica che sconsigliano di procedere a retranspianto con tali organi anche in caso di *cross-match* negativi. All'Università del Minnesota è stata confrontata la sopravvivenza di organi e pazienti di 87 retranspianti che condividevano uno o più antigeni col primo trapianto, con quelli di 333 retranspianti in cui non si verificava tale condizione (30, 31). La sopravvivenza dei reni e dei pazienti era sovrapponibile nei due gruppi.

Conclusioni

Il rientro in dialisi dopo fallimento di trapianto renale rappresenta un evento di rilievo, associato ad elevata mortalità e morbilità.

Diversi sono i fattori che condizionano tale fenomeno.

L'atteggiamento psicologico del paziente, che non accetta di buon grado il rientro in programma dialitico e ne ritarda l'inizio.

Un non adeguato rapportarsi fra Centro Trapianti e Nefrologia per cui spesso non si ha quel "*continuum of*

care” che sarebbe opportuno.

Restano poi non del tutto chiariti alcuni aspetti di particolare rilevanza clinica quale se fare o meno nefrectomia dell'organo che ha cessato la sua funzione e se mantenere una immunosoppressione a basso dosaggio al fine di favorire una diuresi residua.

Dati recenti fanno propendere che il rene che ha cessato la funzione, se lasciato *in situ*, determina assai spesso una condizione di flogosi cronica che si estrinseca con proteina C reattiva più elevata, resistenza all'eritropoietina, ipoalbuminemia, malnutrizione.

Per quanto riguarda il trattamento dialitico da eseguire dopo fallimento del trapianto, sia la dialisi peritoneale che l'emodialisi hanno *outcomes* analoghi. E comunque opportuno che la dose dialitica sia adeguata. Questo anche nell'ottica di una preparazione ad un nuovo trapianto. Infine, sempre per favorire un migliore *outcome* e la possibilità di un buon retrapianto, vanno identificati e, là dove possibile corretti, alcuni fattori di rischio quali l'eccessivo *body mass index*, il fumo, le co-morbidità cardiovascolari ed il diabete. Pazienti a rischio più elevato di retrapianto, andrebbero trapiantati rapidamente, nei primi sei mesi dopo ripresa della dialisi, o addirittura dovrebbero accedere alla possibilità del trapianto *preemptive*.

Test di verifica

1) Un rene clinicamente silente lasciato in sede dopo perdita di funzione può essere causa di:

- Anemia
- Flogosi cronica
- Riduzione di anticorpi linfocitotossici circolanti
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti

2) Quale dei seguenti fattori non immunologici ha scarsa rilevanza sulla sopravvivenza dei pazienti con perdita di trapianto:

- Il *Body mass index*
- Il diabete
- Il fumo
- L'età del primo donatore
- L'albumina sierica

3) L' immunosoppressione lasciata dopo rientro in dialisi determina:

- Flogosi
- Anemizzazione
- Aumento di mortalità per patologia infettiva
- Ritardo nell'immissione in lista per nuovo trapianto.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

Il fallimento di un precedente trapianto renale è causa sempre più frequente di ingresso in dialisi. I dati sull'*outcome* del paziente dopo fallimento di trapianto non sono univoci. La sopravvivenza sembra essere migliore dove viene garantita un "*continuum of care*", con adeguata integrazione fra Nefrologia e Centro Trapianti. Pazienti diabetici, anziani e con comorbidità cardiovascolari sono a maggior rischio. E prioritario trapiantare con rapidità pazienti affetti da tali condizioni.

La sopravvivenza di questi pazienti è particolarmente connessa ad una ottimale condotta dialitica con adeguato Kt/V.

La sopravvivenza di un secondo trapianto è documentata essere strettamente connessa ad alcune condizioni. Miglior sopravvivenza hanno i secondi trapianti eseguiti da donatore vivente, i casi in cui il primo trapianto è durato più a lungo, i trapianti con buon *match* immunologico. Condizioni da evitare sono un eccessivo *body mass index*, il fumo, le comorbidità cardiovascolari.

Argomenti tuttora controversi sono se mantenere un basso livello di immunosoppressione dopo fallimento del primo trapianto e se rimuovere il rene che ha terminato la funzione anche se clinicamente senza problemi.

Mantenere un basso livello di immunosoppressione, dopo il rientro in dialisi, non sembra raccomandabile perché favorisce sia la patologia infettiva che quella neoplastica.

Il rene che ha terminato la funzione va rimosso non solo se dà clinicamente fastidio, ma anche se condiziona in modo silente una condizione di flogosi cronica, rilevabile soprattutto da una più elevata proteina C reattiva e da una resistenza all'eritropoietina.

Indirizzo degli Autori:

Prof. M. Salvadori

Nefrologia dei Trapianti e Dialisi

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Viale Pieraccini, 18

50139 Firenze

e-mail: salvadorim@ao-careggi.toscana.it

Bibliografia

1. Langone AJ, Chuang P. The management of the failed renal allograft: an enigma with potential consequences. *Semin Dial* 2005; 18: 185-7.
2. Jassal SV, Yung D, Zhu N, et al. Return to dialysis after graft loss is not associated with dismal survival rates. *Am J Transpl* 2003; 3: S5 abstr 630-313.
3. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Death after graft loss: another end point for renal transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 3405-6.
4. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, et al. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002; 62: 1875-83.
5. Rao PS, Schaubel DE, Saran R. Impact of graft failure on patient survival in dialysis: a comparison of transplant-naïve and postgraft failure mortality rates. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 387-91.
6. Ojo AO, Wolfe RA, Agodoa LY, et al. Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effect of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* 1998; 66: 1651-9.
7. Rigden S, Mehls O, Gellert R. Factors influencing renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 566-9.
8. CTS.2006 <http://cts.med.uni-heidelberg.de/>
9. Sasal J, Naimark D, Klassen J, et al. Late renal transplant failure: an adverse prognostic factor at initiation of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 405-10.
10. De Jonge H, Bammens B, Lemahieu W, et al. Comparison of peritoneal dialysis and hemodialysis after renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1669-74.
11. Arias M, Escallada R, Martin De Francisco AL, et al. Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int* 2002; 80: S85-8.
12. Gill JS, Abichandani R, Khan S, et al. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2193-200.
13. Smak Gregoor PJH, Zietse R, van Saase JLCM, et al. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 2001; 15: 397-401.
14. Jassal SV, Lok CE, Walele A, et al. Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: results of decision analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 178-83.
15. Bennet WM. The failed renal transplant: in or out? *Semin Dial* 2005; 18: 188-9.
16. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2494-501.
17. Ayus JC, Achinger SG. At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant. *Semin Dial* 2005; 18: 180-4.
18. Sutherland D, Simmons R, Howard R, et al. Intracapsular technique of transplant nephrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 951-2.
19. Chiverton S, Murie J, Allen R, et al. Renal transplant nephrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 324-8.
20. Siberman H, Fitzgibbons T, Butler J, et al. Renal allografts retained in situ after failure. *Arch Surg* 1980; 115: 42-3.
21. Rosenthal JT, Peaster ML, Laub D. The challenge of kidney transplants nephrectomy. *J Urol* 1993; 149: 1395-7.
22. Secin FP, Rovegno AR, Brunet MR, et al. Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most appropriate time for graft removal: only non functioning transplants that cause intractable complications should be excised. *J Urol* 2003; 169: 1242-6.
23. Cofan F, Vilardel J, Gutierrez R, et al. Efficacy of renal vascular embolization versus surgical nephrectomy in the treatment of non functioning renal allografts. *Transplant Proc* 1999; 31: 2244-5.
24. Gonzalez-Satue C, Riera L, Franco E, et al. Percutaneous embolization of non functioning renal graft as therapeutical alternative to surgical transplantation. *Actas Urol Esp* 2000; 4: 319-24.
25. Atar E, Belenky A, Newman-Levin M, et al. Non functioning renal allograft embolization as an alternative to graft nephrectomy: report on 7 years experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 37-9.
26. Abouljoud MS, Deierhoi MH, Hudson FL, et al. Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60: 138-44.
27. Sumrani N, Delaney V, Hong JH, et al. The influence of nephrectomy of the primary allograft on retransplant graft outcome in the cyclosporine era. *Transplantation* 1992; 53: 52-5.
28. Douzdjian V, Rice JC, Carson RW, et al. Renal transplant: effect of primary allograft nephrectomy on early function, acute rejection and outcome. *Clin Transplantation* 1996; 10: 203-8.
29. McCune TR, Thacker LR, Blanton JW, et al. Sensitized patients require sharing of highly matched kidneys. *Transplantation* 2002; 73: 1891-6.
30. Farney AC, Noreen HJ, Sutherland DER, et al. Effect of re-exposure to mismatched major histocompatibility complex antigens on renal retransplant allograft survival. *Transplant Proc* 1993; 25: 213-4.
31. Farney AC, Matas AJ, Noreen HJ, et al. Does re-exposure to mismatched HLA antigens decrease renal re-transplant allograft survival? *Clin Transplantation* 1996; 10: 147-56.