

III SESSIONE POSTER TRAPIANTO

Venerdì, 10 Ottobre 2008 – ore 14.15-15.20

INFEZIONE ACUTA HIV DA DONATORE CADAVERE INFETTO (HIV MULTIRE-SISTENTE) IN PAZIENTE SOTTOPOSTO A TRAPIANTO RENALE: GESTIONE E FOLLOW-UP

Zanazzi M¹, Bertoni E¹, Rosso G¹, Ambu S², Borchì B², Leoncini F², Salvadori M¹
¹U.O. Nefrologia e Trapianti, Ospedale Careggi, Firenze; ²U.O. Malattie Infettive, Ospedale Careggi, Firenze

I donatori HIV-seropositivi non vengono tradizionalmente utilizzati e anche la sieropositività del ricevente è stata a lungo considerata una controindicazione assoluta al trapianto d'organo, sino all'introduzione della terapia antiretrovirale che ha permesso un netto miglioramento della morbilità e mortalità dei pazienti infetti da HIV e che ha condotto ad una rivalutazione della possibilità di successo nell'esecuzione dei trapianti d'organo in questi pazienti. Negli Stati Uniti alcuni trial hanno dimostrato che ad 1-2 anni la sopravvivenza dell'organo e del paziente è paragonabile alla popolazione trapiantata HIV negativa. In Europa, l'esperienza dei pazienti HIV-infetti, trapiantati renali risulta ancora molto limitata.

Riportiamo il caso di una paziente di 27 anni, affetta da insufficienza renale cronica da glomerulonefrite cronica istologicamente non accertata, in trattamento emodialitico sostituito da circa dieci mesi, sottoposta a trapianto renale da donatore cadavere nel febbraio 2007.

Ottima ripresa della diuresi con rapido e progressivo incremento della capacità depurativa da parte dell'organo trapiantato. Lo schema immunodepressivo utilizzato, dopo induzione con steroide ed inibitore del recettore per l'IL2 e.v., è stato un triplice trattamento con ciclosporina, micofenolato mofetile e corticosteroidi.

Ad una settimana dal trapianto, è stato riconosciuto che il donatore cadavere era affetto da HIV e pertanto è stato intrapreso trattamento antiretrovirale con LOPINAVIR/RIT; LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA; ENFUVIRTIDE. Rilevate resistenze farmacologiche del ceppo HIV isolato, la terapia antiretrovirale è stata sostituita con TMC 114 e TMC 125 in avanzata fase di sperimentazione, associati a ENFUVIRTIDE e LAMIVUDINA.

Il decorso clinico è stato complicato dall'insorgenza di diabete mellito post-trapianto, trombosi venosa profonda, polmonite da CMV, osteoporosi marcata.

A dodici mesi dal trapianto le condizioni generali della paziente risultano buone, con funzione renale stabile (creatininemia pari a 0.6 mg/dl, clearance della creatinina endogena delle 24 ore pari a 84 ml/min., proteinuria delle 24 ore pari a 108 mg), senza rilievo di episodi di rigetto acuto; il trattamento corticosteroidico è stato progressivamente ridotto, come da pratica locale ed il range terapeutico della ciclosporinemia basale è stato mantenuto nei primi mesi post-trapianto a valori compresi tra 250 e 400 ng/ml e dal quarto mese a valori di 150-200 ng/dl; ottimo il compenso viro-immunologico: l'HIV-RNA risulta < a 50U/ml da circa cinque mesi, con CD 4+ stabilmente superiori a 600/mmc.

61

LA PERDITA DI FUNZIONE RENALE È ASSOCIATA A PEGGIORE QUALITÀ DI VITA NEI SOGGETTI TRAPIANTATI DI RENE

Saracino A¹, Gollo I², Di Noia I², Caldane MG², Santarsia G³, Procidia C³, Latorraca A¹, Gaudiano V¹

¹U.O. Centro Regionale Trapianti, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera; ²U.O. Psicologia sociale e del lavoro, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera; ³U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera

Introduzione. La valutazione della qualità di vita (QDV) è divenuta negli ultimi anni una importante misura di outcome in molti campi della medicina ed in particolare modo nel settore trapiantologico. Diversi fattori sono riconosciuti essere in grado di migliorare la QDV nei soggetti trapiantati di rene: il vivere in famiglia o l'essere impegnati in attività lavorativa, così come l'assenza di inibitori delle calcineurine o di steroidi nella terapia immunosoppressiva, si associano a miglioramento della QDV.

Scopi. Scopo dello studio è stato quello di valutare se anche il livello di funzione renale fosse in grado di influenzare la QDV nei pazienti trapiantati di rene.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati 128 pazienti trapiantati di rene e 102 soggetti con insufficienza renale cronica (IRC) in terapia conservativa. I due gruppi differivano perché i pazienti trapiantati erano stati tutti sottoposti ad emodialisi cronica prima del trapianto, mentre i pazienti con IRC non avevano mai avuto esperienza di dialisi. Sia il gruppo dei pazienti trapiantati che il gruppo di controllo è stato ulteriormente diviso in altri due sottogruppi in base al valore di clearance della creatinina (ClCr) inferiore o superiore a 60 ml/min. In tutti i pazienti la QDV è stata valutata attraverso l'SF-36, un questionario che esplora 8 indicatori di salute: attività fisica (AF), ruolo fisico (RF), dolore fisico (DF), salute in generale (SG), vitalità (VT), funzione sociale (FS), ruolo emotivo (RE) e salute mentale (SM).

Risultati. Il gruppo dei pazienti trapiantati e quello controllo risultavano paragonabili per età, sesso, valori di pressione arteriosa, condizioni socio-demografiche e livello di funzione renale. Anche la QDV risultava soddisfacente e paragonabile nei due gruppi.

Nel gruppo dei trapiantati, i pazienti con ClCr>60 ml/min avevano migliori risultati in sette delle otto categorie valutate con l'SF-36 (AF, RF, DF, SG, VT, RE, SM), rispetto ai soggetti con ClCr<60 ml/min. Veniva, inoltre, documentata una correlazione positiva fra ClCr e le seguenti variabili dipendenti: AF (p=0.0004), RF (p=0.008), DF (p=0.01), SG (p=0.0001), VT (p=0.03) e SM (p=0.02). L'analisi della regressione multipla confermava, infine, la significativa dipendenza di AF, RF, SG, VT e RE rispetto ai valori di ClCr.

Nel gruppo dei pazienti con IRC, viceversa, la QDV risultava sovrapponibile fra soggetti con ClCr>60 ml/min e soggetti con ClCr< 60 ml/min, così come nessuna correlazione veniva dimostrata fra ClCr e ciascuna delle otto categorie valutate con l'SF-36.

Conclusioni. I dati del nostro studio sembrano suggerire che il grado di funzione renale può negativamente condizionare la QDV nei soggetti trapiantati di rene: tale condizionamento non sembra essere legato ad un effetto diretto della malattia renale, ma è probabilmente legato al timore di rientrare in dialisi da parte di quei pazienti che hanno già vissuto tale difficile esperienza prima del trapianto.

63

PROTEINURIA DOPO TRAPIANTO ASSOCIATA A TERAPIA CON EVEROLIMUS. PRINCIPALI CARATTERISTICHE BASATE SU UN APPROCCIO INTEGRATO DI PROTEOMICA

Bertoni E¹, Musante L², Ghiggeri GM², Larti A¹, Rosso G¹, Rosati A¹, Rastaldi MP³, Gusmano R², Salvadori M¹

¹U.O. Nefrologia e Trapianti, Ospedale Careggi, Firenze; ²U.O. Laboratorio di patofisiologia dell'uremia, Istituto G. Gaslini, Genova; ³Ricerca Malattie Renali, Fondazione G. D'Amico, Milano

Introduzione. La proteinuria è spesso descritta nei pazienti trattati con inibitori del segnale di proliferazione (PSI), poco è tuttavia conosciuto sulle sue caratteristiche e sui suoi meccanismi patogenetici.

Scopo. È stato quello di caratterizzare la proteinuria indotta da Everolimus e di verificare se questa proteinuria era legata all'apoptosi delle cellule renali.

Pazienti e metodi. Riportiamo le caratteristiche cliniche, patologiche e di laboratorio di 27 riceventi di trapianto renale, trattati con Everolimus come immunosoppressione di base e seguiti per almeno 6 mesi. La proteinuria è stata caratterizzata con un approccio integrato di proteomica (valutazione quantitativa, elettroforesi bidimensionale, MALDI-TOF, western blot). L'apoptosi delle cellule renali è stata determinata sulle biopsie renali mediante anticorpi anti-caspasi 3.

Risultati. La proteinuria si è sviluppata in tutti i pazienti eccetto 2, fin dall'inizio, persistendo nel tempo. Dopo 6 mesi la funzione renale era normale in tutti. Durante il periodo di osservazione 3 pazienti hanno sviluppato una proteinuria nefrosica (>3gr/24 ore); 9 una proteinuria di grado intermedio (1-3 gr/24 ore) e 16 proteinuria fra 0.2 e 1 gr/24ore. La maggior parte dei pazienti ha sviluppato proteinuria entro 30 giorni dal trapianto. Proteinuria mista tubulo-glomerulare è stata trovata sia nei pazienti con proteinuria elevata che in quelli con proteinuria modesta con presenza di albumina, IgG, beta 2 microglobulina, alfa 1 microglobulina e catene lambda libere. Tutte le urine erano inoltre caratterizzate dalla presenza di inibitori delle proteasi come alfa 1 antitripsina e alfa 1 chimositripsina, e da prodotti della degradazione tubulare, mai identificati in precedenza in altre malattie tubulari. Infine le urine in range nefrosico non contenevano frammenti di albumina e alfa 1 antitripsina che sono normalmente presenti nelle urine nefrosiche. L'analisi delle biopsie renali ha dimostrato gradi variabili di apoptosi tubulare. Solo in casi di grave proteinuria l'apoptosi era anche a carico dei podociti.

Conclusioni. La proteinuria è spesso associata a disfunzione del rene trapiantato. Nella nostra casistica Everolimus causa proteinuria anche nei pazienti trapiantati "de novo". La proteinuria si presenta precocemente dopo trapianto, successivamente si riduce e non sembra causare disfunzione renale almeno nel breve termine. Questa è la prima descrizione, a nostra conoscenza, di proteinuria indotta da Everolimus, caratterizzata con un approccio proteomico. La composizione delle proteine urinarie riflette danni strutturali caratterizzati da apoptosi diffusa delle cellule dell'epitelio tubulare e, in modo più limitato, anche dei podociti.

62

OTTIMIZZAZIONE DELLO SCREENING DEL CARCINOMA RENALE DEI RENI NATIVI DOPO TRAPIANTO RENALE

Zanazzi M¹, Di Maria L¹, Rosati A¹, Rosso G¹, Larti A¹, Audice N¹, Guidoni L², Filocamo T², Nicità G², Bertoni E¹, Salvadori M¹

¹U.O. Nefrologia dei Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Clinica Urologica, Università di Firenze, Firenze

Introduzione. L'aspettativa di vita dopo trapianto renale è nettamente migliorata. Fra le cause di morte con rene funzionante le neoplasie post-trapianto occupano un ruolo rilevante. I carcinomi renali (RCC) a carico dei reni nativi sono fra le neoplasie più frequenti. Le Linee Guida Nazionali ed Internazionali non hanno ancora stabilito la frequenza ottimale per lo screening del carcinoma renale.

Scopo. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza e la prognosi di RCC nei pazienti trapiantati e l'ottimale frequenza di screening.

Pazienti e metodi. Il nostro studio osservazionale è stato condotto su 694 pazienti trapiantati renali dal 1991 al 2007. Tutti i pazienti trapiantati sono sottoposti a ecografia addominale di controllo due volte l'anno.

Risultati. Sono stati riscontrati 10 pazienti con neoplasia renale a carico del rene nativo (1.6%). Si trattava di neoformazioni diagnosticate all'esame ecografico e confermate in tutti i casi dalla TAC di dimensioni inferiori a 2.5 cm. Le dimensioni ecografiche medie erano di 2.1 cm (range 1.8-2.5 cm). L'età media dei pazienti al momento della diagnosi era 45 anni (range 38-57) ed il tempo medio intercorso tra il trapianto e la diagnosi era di 61.8 mesi (range 12-156). In tutti i casi è stata effettuata una nefrectomia radicale. Tre pazienti sono deceduti per patologia cardiovascolare. Sette pazienti sono vivi senza segni di recidiva della neoplasia o metastasi dopo un lungo follow-up di 100.2 mesi (range 51-204).

Conclusioni. I nostri dati indicano che dopo trapianto renale, un esame ecografico dovrebbe essere eseguito di routine ogni sei mesi, per un riscontro precoce di eventuali neoplasie specie se di piccole dimensioni (inferiore a 3 cm), con un'attenzione particolare ai pazienti affetti da malattia cistica acquisita dell'uremico. Questo permette di curare in via definitiva una patologia altrimenti mortale. Risultano sicuramente necessarie nuove e più dettagliate Linee Guida delle maggiori Società Internazionali.

64

IL SIROLIMUS INDUCE REGRESSIONE DELL'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA NEI PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE

Amidone M¹, Paoletti E¹, Cassottana P², Gherzi M¹, Marsano L¹, Massarino F¹, Cannella G¹
¹Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova; ²Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova

Introduzione. La persistenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è associata a ridotta sopravvivenza dei pazienti ricevuti trapianto di rene (RTR). Esistono segnalazioni in letteratura che la terapia immunosoppressiva possa influenzare il comportamento di tale IVS. Il sirolimus (SRL) si è dimostrato efficace nel ridurre l'IVS nel modello animale, mentre non sono attualmente disponibili dati sull'uomo.

Scopi. Questo studio non randomizzato e controllato è stato condotto per valutare gli effetti del SRL sul comportamento della massa ventricolare sinistra (MVS) di pazienti RTR.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati 41 RTR sottoposti a trapianto di rene singolo da donatore deceduto, non diabetici, di età compresa fra 25 e 66 anni, inizialmente in trattamento con anti-calcineurici (CNI), micofenolato mofetile (MMF) e steroide. Tredici soggetti affetti da disfunzione cronica del trapianto (CAD) documentata istologicamente sono stati sottoposti a conversione CNI→SRL, mentre 28 soggetti confrontabili per età, sesso ed età del trapianto hanno proseguito il regime immunosoppressivo standard con CNI e hanno costituito il gruppo di controllo. Tutti i pazienti hanno proseguito la restante terapia immunosoppressiva con steroide e MMF. Ogni paziente è stato sottoposto a determinazione della MVS mediante ecocardiografia a inizio trattamento e dopo 12 mesi. Sono stati inoltre valutati almeno due volte al mese la pressione arteriosa, l'esame emocromocitometrico, gli usuali indici biochimici, i "trough levels" dei farmaci immunosoppressivi e la proteinuria su raccolta urinaria delle 24 ore. Sono stati utilizzati farmaci anti-ipertensivi che non agiscono sul sistema renina-angiotensina con l'obiettivo di ottenere valori di pressione arteriosa (PA) ≤ 130/80 mmHg.

Risultati. I dati sono stati analizzati secondo i criteri della "intention-to-treat analysis". A inizio osservazione non erano presenti differenze significative tra i due gruppi relativamente ai dati demografici e clinici, fatta eccezione per valori significativamente più elevati della creatinina serica nel gruppo in SRL rispetto ai controlli. I principali parametri ecocardiografici non erano differenti e anche la prevalenza di IVS era simile nei due gruppi. Nell'arco di 12 mesi non si sono osservate significative variazioni nei due gruppi per quanto riguarda il comportamento della pressione arteriosa (differenza tra gruppi -3±5 mmHg, p=0.6 per la PA sistolica; -2±3 mmHg, p 0.6 per la PA diastolica), mentre la MVS si è ridotta significativamente solo nel gruppo in SRL (differenza tra i gruppi 8.5±2.3 g/m², p<0.001) come conseguenza di una riduzione degli spessori parietali del setto interventricolare e della parete posteriore ventricolare sinistra, osservati solo nel gruppo in

(segue)

FATTORI DI RISCHIO PER UNA RITARDATA RIPRESA FUNZIONALE (DGF) DEL RENE TRAPIANTATO

Giraudi R¹, Meucci M⁴, Fop F¹, Turello E³, Giacometti R², Roggero S², Dolla C¹, Stratta P³, Segoloni G¹, Amoroso A²

¹Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto, A.O.U. "San Giovanni Battista" di Torino, Torino; ²Centro Regionale Trapianti Regione Piemonte-Valle d'Aosta, A.O.U. "San Giovanni Battista" di Torino, Torino; ³S.C.D.U. Nefrologia e Trapianto, Università Piemonte Orientale; ⁴S.C. Rianimazione e Sala Urgenze, Osp. Regionale Valle d'Aosta

Introduzione. La DGF, intendendo con questo termine la necessità di dialisi nella prima settimana di trapianto renale (rTx), è una complicanza frequente dell'immediato post trapianto renale; in letteratura la sua incidenza risulta del 10-40% e può dipendere sia da fattori correlati al donatore che dipendenti dal ricevente.

Scopo. L'individuazione di linee di condotta da attuare nella fase di pre-trapianto e durante la fase di mantenimento del potenziale donatore nelle Rianimazioni, per facilitare l'immediata ripresa funzionale del rene stesso.

Materiali e metodi. Studio retrospettivo in cui sono stati analizzati tutti i rTx - 1073 - effettuati tra il 01/01/2000 e il 31/12/2006 presso il Centro Trapianto di Torino e il Centro Trapianto di Novara; partendo dall'incidenza di DGF (323/1073, 30%), abbiamo analizzato le possibili correlazioni con le caratteristiche cliniche e demografiche dei rispettivi donatori (donTx) e con il loro mantenimento nelle Unità di Terapia Intensiva. L'insorgenza di DGF è stata correlata con i seguenti parametri donTx: età, sesso, causa di morte, durata di permanenza in UTI, BMI, anamnesi (ipertensione e diabete), indici di funzionalità renale, PA, PVC, uso di amine, durata dell'ischemia fredda e infine lo score istologico (per donTx con età >50 aa). Nei riceventi, la DGF è stata correlata con: l'età anagrafica, il sesso, il BMI, le caratteristiche immunologiche, la durata del ricovero e infine con la sopravvivenza del rene e del paziente.

Risultati. Nella nostra casistica la sopravvivenza del rene e del paziente sono entrambe correlate significativamente con la DGF. Nel donatore, i fattori di rischio sono risultati essere: l'età (60.3±13.1 anni nei trapianti con DGF vs 46.8±18.2 anni in quelli senza, p<0.05) il BMI dei donatori di sesso femminile (27.2±5 vs 23.3±3.7, p<0.05), la causa di morte encefalica (causa cerebrovascolare vs trauma cranico), la storia anamnestica (ipertensione: 58.3% vs 28.8%, p<0.05), il valore del Cockcroft (84.4±37.6 vs 99.1±39.5, p<0.05) e lo score istologico (2.4±1.1 vs 2.2±1.2, p<0.05). Nei riceventi: l'età (54.1±10.7 anni nei trapianti con DGF vs 48.5±12.9 anni in quelli senza), il BMI dei riceventi di sesso femminile (24.1±3.9 vs 22.4±3.6) i giorni di ospedalizzazione (31.8±30.6 vs 19.2±30.6), il tasso di anticorpi linfocito-tossici storici/attuali (rispettivamente di 15.3±24.9% vs 11.8±23.2% e 5.8±17.1% vs 3.2±12.0%), e il numero di trapianti (se n° tx = 1, DGF 29%, se n° tx > 1, DGF 41%, p<0.05). Per quanto riguarda il

(segue)

SRL. L'IVS è regredita in 12/13 (92%) pazienti in SRL e solo in 11/28 (39%) controlli (p=0.002).

Conclusioni. La conversione da CNI a sirolimus si associa a significativa regressione dell'IVS nei RTR. Questo è il primo studio che dimostra tale effetto del SRL nell'uomo, indipendentemente dagli effetti emodinamici legati al controllo della pressione arteriosa, suggerendo un possibile ruolo antagonista del SRL su fattori non emodinamici in grado di favorire la proliferazione cellulare a livello miocardico.

65

mantenimento del donatore in UTI, è risultata significativa la mancata infusione di amine vasoattive durante il periodo dell'osservazione. Infine, come già segnalato in letteratura, la durata dell'ischemia fredda incide significativamente sull'insorgenza di DGF (19.4 ± 4.9 ore vs 18.1 ± 5.2).

Conclusioni. Il trattamento del donatore in morte encefalica deve rispettare le indicazioni presenti in letteratura per ottimizzare la perfusione d'organo, soprattutto se: età del donatore > 54 aa [RR(DGF)=3.4], decesso per causa cerebrovascolare [RR(trauma(DGF)=3.9), anamnesi positiva per HTA [RR(DGF)= 3.5], donatori con Cockcroft < 87 mg/dl [RR(DGF)=1.7]. L'utilizzo di amine come supporto per il mantenimento della stabilità emodinamica e per una corretta perfusione tissutale sembra avere un effetto protettore nei confronti della DGF. Il tempo di ischemia fredda, è significativamente correlato alla DGF: in base alla nostra casistica non si dovrebbero superare le 18 h.

66

RUOLO DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C SULL'ACCESSO AL TRAPIANTO RENALE

Di Napoli A¹, Di Lallo D¹, Petrosillo N², Di Giulio S³, per il Registro Dialisi del Lazio Laziosanità, Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio di Roma, Roma; ²Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Spallanzani di Roma, Roma; ³U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. San Camillo-Forlanini di Roma, Roma

Introduzione. Alcuni studi hanno valutato il ruolo dell'infezione al virus dell'epatite C (HCV) del ricevente sull'esito di un trapianto renale. Invece, pochi studi hanno investigato sulla relazione tra infezione all'HCV e accesso a un trapianto renale.

Lo scopo dello studio era analizzare l'impatto di una positività sierologica al virus dell'HCV all'inizio della terapia renale sostitutiva sulla probabilità di ricevere un trapianto renale.

Metodi. La fonte dei dati era rappresentata da tutti gli 8977 pazienti che hanno iniziato una dialisi cronica, notificati al Registro Dialisi del Lazio (RDL) dal 1995 al 2006. Lo status HCV Ab era stato definito usando test ELISA e RIBA di terza generazione. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo per stimare l'incidenza cumulativa di trapianto, per status HCV Ab all'inizio della terapia dialitica cronica, usando il metodo di Kaplan-Meier. Attraverso un modello multivariato di Cox abbiamo stimato l'azard ratio (HR) di trapianto dei soggetti HCV Ab positivi rispetto agli HCV Ab negativi. Sono stati esclusi dall'analisi 3676 soggetti deceduti durante la terapia dialitica senza ricevere un trapianto, per evitare un rischio competitivo.

Risultati. Nel periodo 1995-2006, il 7.7% dei soggetti entrati in dialisi cronica era HCV Ab positivo; la proporzione di trapiantati era più elevata tra i soggetti HCV Ab negativi che HCV Ab positivi (15.7% vs. 10.2%, $p=0.005$). I pazienti HCV positivi passavano più tempo in dialisi prima di un trapianto rispetto agli HCV negativi (media: 39.7 vs. 31.9 mesi). L'incidenza cumulativa di trapianto, per status HCV, nel periodo 1996-2005 è significativamente diversa tra i due gruppi (log-rank test, $p=0.001$): dopo 5 anni in dialisi [HCV-0.20 (IC95% 0.19-0.22) vs. HCV+ 0.12 (IC95% 0.08-0.17)]; dopo 12 anni in dialisi [HCV- 0.28 (IC95% 0.26-0.30) vs. HCV+ 0.26 (IC95% 0.16-0.41)]. Si è osservata una probabilità minore di essere trapiantato per un soggetto HCV positivo (HR 0.61; IC95% 0.43-0.87) e di entrare in lista d'attesa per un trapianto (HR 0.71; IC95% 0.51-0.98) rispetto a soggetti HCV negativi, tenendo conto di età, sesso, nefropatia di base, presenza di diabete, livello di ematocrito, livello di albumina, grado di autonomia personale.

Conclusioni. I risultati del nostro studio confermano che un soggetto HCV Ab positivo ha una probabilità minore di accedere a un trapianto di rene. Attualmente i pazienti sottoposti alla terapia pre-trapianto per l'infezione all'HCV mostrano una prognosi eccellente in termini di funzione epatica e di esiti complessivi simili ai riceventi di trapianto renale HCV negativi. Pertanto, poiché è noto che i pazienti HCV positivi hanno una mortalità in dialisi più elevata dei soggetti HCV negativi, è necessario che l'infezione da HCV sia trattata sin dall'inizio della dialisi cronica, per evitare un ritardo nell'ingresso in lista d'attesa e nel ricevere un trapianto di rene.

67

EFFETTI METABOLICI DEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON TACROLIMUS IN PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE: FOLLOW-UP DI SEI ANNI

Palmiero G¹, Polichetti G², Perfetti A², Sabbatini M¹, Tarantino G³, Gentile A², Basile V², Kadilli I², Federico S¹, Capone D²

¹Cattedra di Nefrologia, Sezione dei Trapianti Renali, Facoltà di Medicina, Università Federico II di Napoli, Napoli; ²Dipartimento di Neuroscienze, Area Funzionale di Farmacologia Clinica, Facoltà di Medicina, Università Federico II di Napoli, Napoli; ³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Epatologia in Medicina Interna, Facoltà di Medicina, Università Federico II di Napoli, Napoli

Introduzione. L'uso dei farmaci immunosoppressori nei protocolli terapeutici per i pazienti trapiantati di rene (KTR) ha migliorato la sopravvivenza sia del paziente che dell'organo trapiantato. Sfortunatamente, questi agenti farmacologici hanno effetti collaterali; infatti, ciclosporina, sirolimus ed everolimus sono responsabili di iperlipidemia mentre gli steroidi di diabete.

Scopi. In questo studio sono stati investigati gli effetti metabolici del trattamento a lungo termine con tacrolimus (T) in KTR.

Metodi. Sono stati arruolati 17 pazienti (pts) in trattamento con T ed osservati per un periodo di sei anni. Prima del trattamento con T (basale) e dopo 3 mesi (3m), 6m, 12m, 18m, 24m, 36m, 48m, 60m e 72m sono stati misurati i seguenti parametri biochimici ematici: colesterolo totale (TC), trigliceridi (TG), lipoproteine ad alta densità (HDL-C), lipoproteine a bassa densità (LDL-C), lipoproteine a densità molto bassa (VLDL-C). I 17 pts erano anche in trattamento con altri immunosoppressori (steroidi, 17 pts, azatiopirina, 6 pts e micofenolato mofetile, 7 pts). Altri farmaci in grado di modificare i parametri biochimici osservati non sono stati somministrati. Inoltre, in tutti i pts è stata monitorata la funzionalità renale ed epatica. Tutti i valori sono stati espressi in mg/dL e riportati come medie±deviazioni standard. I valori ottenuti durante il trattamento con T sono stati comparati con il valore basale usando il test ANOVA per misure ripetute. Le correlazioni tra i valori dei parametri biochimici considerati e la dose o i livelli ematici di T sono state valutate con il test dell'analisi della regressione lineare. Valori di $p<0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. Per tutti i parametri biochimici considerati, non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i valori osservati ai tempi investigati e il corrispondente valore basale (Tab. I). Inoltre, non vi era nessuna correlazione significativa tra tutti i parametri biochimici e i livelli ematici o le dosi di T. Nessuna significativa variazione della funzionalità renale ed epatica è stata osservata durante il trattamento con T.

(segue)

LIVELLO DI ISTRUZIONE DEL PAZIENTE E PROBABILITA' DI RICEVERE UN TRAPIANTO RENALE NEL LAZIO

Di Napoli A, Di Lallo D, Valle S, Chicca S, Giarrizzo ML, per il Registro Dialisi del Lazio Laziosanità, Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio di Roma, Roma

Introduzione. Il tasso di trapianto renale nel Lazio è molto più basso di quello di regioni del nord Italia o di altri paesi industrializzati, come Spagna e Stati Uniti. Alcuni studi hanno osservato differenze nella probabilità di essere inseriti in lista d'attesa e nel ricevere un trapianto renale, legate a fattori socio-demografici, quali il sesso, l'etnia, il reddito. Il livello di istruzione, come indicatore dello status socio-economico, può rivelare altri fattori, associati a risorse individuali e sociali del paziente che concorrono ad individuare come candidato al trapianto. L'obiettivo di questo studio era valutare l'effetto del livello di istruzione del paziente sull'accesso al trapianto renale tra i soggetti entrati in dialisi cronica nel Lazio.

Metodi. Tutti i 3677 pazienti di età 19-64 anni, incidenti in dialisi cronica dal 1-1-1995 al 31-12-2006, notificati al Registro Dialisi del Lazio (RDL), sono stati arruolati e seguiti fino al momento del trapianto o del decesso; 509 soggetti sono stati poi esclusi dall'analisi, perché giudicati non idonei al trapianto dai nefrologi. Con il metodo di Kaplan-Meier si è confrontata l'incidenza cumulativa del trapianto tra differenti livelli di istruzione (elementare/media inferiore, media superiore, laurea). Si è valutato l'effetto del livello di istruzione sull'accesso a un trapianto renale con un modello di regressione multivariata di Cox, aggiustato per età, sesso, nefropatia di base, presenza di diabete, stato HCV, tipo di dialisi, livello di ematocrito e di albumina, grado di autonomia personale.

Risultati. Un totale di 750 pazienti (23.6%) ha ricevuto un trapianto renale nei 12 anni successivi all'inizio della terapia renale sostitutiva. Si è osservata una più elevata probabilità di incidenza cumulativa di trapianto per persone laureate (0.43; IC95%=0.35-0.52) o diplomate (0.51; IC95%=0.46-0.56) rispetto a persone con titolo di studio fino alla media inferiore (0.27; IC95%=0.24-0.30). L'analisi multivariata di Cox ha mostrato che il livello di istruzione era un determinante indipendente del ricevere un trapianto: HR=1.63 (IC95%=1.38-1.93) per pazienti diplomati e HR=1.88 (IC95%=1.50-2.36) per quelli laureati, rispetto a pazienti con titolo di studio fino alla media inferiore.

Conclusioni. Il presente studio mostra che il livello di istruzione è un importante determinante della probabilità di ricevere un trapianto renale, anche tenendo conto di fattori demografici, clinici e assistenziali. Poiché il RDL non raccoglie informazioni sul tempo trascorso in lista di attesa per un trapianto, non ci è stato possibile valutare il possibile ruolo di questo fattore. Comunque, è motivo di riflessione per la sanità pubblica il fatto che in Italia, dove il Sistema Sanitario Nazionale garantisce i trapianti renali senza alcun costo per i pazienti, l'assenza di barriere economiche non basta a ridurre le differenze nell'accesso verso un trattamento salva-vita per persone con più basso titolo di studio.

68

Tabella I - Parametri biochimici (mg/dL) riscontrati prima e durante il trattamento con tacrolimus

PARAMETRI	Basale	3m	6m	12m	18m
TC	187.4±38.1	181.3±33.3	181.1±38.7	183.7±33.9	179.9±36.5
TG	133.0±44.9	124.8±43.7	130.2±31.0	129.4±36.5	127.4±36.8
HDL-C	44.8±8.6	45.4±7.5	41.8±6.0	42.7±5.2	44.4±6.2
LDL-C	116.0±37.0	110.7±30.1	112.7±37.2	114.9±32.3	111.9±33.3
VLDL-C	26.6±8.9	25.4±9.5	26.1±6.3	25.9±7.2	26.2±7.4
GLUCEMIA	97.8±33.4	89.8±14.1	91.8±11.2	94.1±21.8	92.2±17.5
	24m	36m	48m	60m	72m
TC	180.2±31.6	182.7±33.0	174.6±36.9	174.5±35.8	167.2±31.9
TG	123.6±33.8	126.2±28.8	135.5±53.1	133.3±43.3	125.9±41.2
HDL-C	44.2±5.5	42.9±4.5	50.0±11.3	47.2±8.0	46.7±8.5
LDL-C	111.4±29.3	113.3±31.1	100.5±33.2	100.8±31.1	99.5±26.7
VLDL-C	25.1±6.4	25.3±5.9	27.4±11.0	26.8±8.8	24.5±7.0
GLUCEMIA	93.2±16.0	101.4±28.5	96.9±22.6	104.9±27.8	99.0±25.3

Conclusioni. I risultati del presente studio dimostrano che il trattamento a lungo termine con T non modifica i parametri biochimici investigati e tale evidenza è confermata anche dall'assenza di un effetto dose-dipendente. Pertanto T rappresenta una valida opzione terapeutica in KTR ad alto rischio cardiovascolare.

69

IMPATTO DELL'IPEROMOCISTEINEMIA E DEI POLIMORFISMI DELLA METILENTETRAIDROFOLATO REDUTTASI (MTHFR) C677T E A1298C SUL DANNO ATEROSCLEROTICO NEL PAZIENTE CON TRAPIANTO DI RENE

Massimetti C¹, Brescia F², Napoletano I¹, Muratore M.T³, Fazio S⁴, Natoni F⁴, Pessina G⁴
¹Centro di Riferimento Regionale Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo;
²Radiologia, Ospedale Belcolle, Viterbo; ³Laboratorio Analisi, Ospedale Belcolle, Viterbo;
⁴Laboratorio per la Diagnostica Molecolare delle Emapatie, Ospedale Belcolle, Viterbo

Introduzione. Nel paziente con trapianto di rene (Rtx) la morbilità cardiovascolare (CV) è elevata, rimanendo la principale causa di mortalità in questi pazienti (pz). L'iperomocisteinemia (Hcy) è un fattore di rischio indipendente per malattie CV ed è frequente nei pz in dialisi, tuttavia la si ritrova non raramente anche nell'Rtx. Il meccanismo di sviluppo dell'iperomocisteinemia nell'Rtx non è ben chiaro. Numerosi lavori scientifici descrivono una forte associazione tra il polimorfismo 677TT della metilentetraidrofolatoreduttasi (MTHFR), la concentrazione plasmatica di Hcy e le malattie CV nella popolazione generale.

Scopo. Valutare se esiste un'associazione significativa tra iperomocisteinemia, polimorfismi genetici della MTHFR ed entità del danno CV nel paziente con Rtx.

Pazienti e metodi. Sono stati valutati 62 pz per: presenza dei polimorfismi MTHFR C677T e A1298C, livelli di CaT, PO4, PTH, colesterolo, HDL, LDL, Hcy, acido folico, vitamina B-12, proteina C-reattiva (PCR) e valori di CICr (MDRD). Tutti i pz venivano sottoposti ad ecografia B-mode delle arterie carotidi (C) bilateralmente per la misurazione dello SMIC (mm).

Risultati. Dallo studio è emerso che lo SMIC è correlato con l'età ($r=-.551$, $p<.000$), con l'età dialitica ($r=-.272$, $p<.05$), con i livelli di Hcy ($r=-.285$, $p<.05$) e di Ca x P ($r=-.300$, $p<.05$). I livelli di Hcy, PO4, Ca x P e PTH sono significativamente correlati con la CICr ($r=-.646$, $p<.000$; $r=-.495$, $p<.000$; $r=-.390$, $p<.01$; $r=-.467$, $p<.000$; rispettivamente). I livelli di acido folico correlano con quelli di Hcy ($r=-.301$, $p<.05$). Lo studio dei polimorfismi genetici dell'MTHFR ha mostrato per la mutazione C677T una frequenza dei genotipi CT (37/62 = 60%) e TT (14/62 = 22%) significativamente più elevata rispetto alla popolazione generale mentre per la mutazione A1298C ha mostrato per i genotipi AC e CC una frequenza sovrapponibile a quella della popolazione generale. Non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa tra i polimorfismi C677T e A1298C ed i valori di SMIC ed Hcy. In particolare ai genotipi 677CT e 677TT corrispondono, se pur non a livello significativo, livelli di Hcy più elevati (23.7±10.8 vs 21.3±12.5), livelli di acido folico più bassi (4.3±3.1 vs 5.6±5.1) e valori di SMIC più elevati (1.16±.55 vs 0.93±.52 mm) a parità di funzione renale [Cr 1.8±.7 vs 1.8±1.3 mg/dl e CICr 48±19 vs 55±22 ml/m²].

Conclusioni. La maggior frequenza dei polimorfismi 677CT e 677TT nella popolazione in esame rispetto alla popolazione generale potrebbe indicare un possibile ruolo di questa

(segue)

70

CONVERSIONE DA INIBITORI DELLA CALCINEURINA A SIROLIMUS NEI TRAPIANTATI RENALI: EFFETTI SULLA PROTEINURIA E SULLA FUNZIONALITÀ RENALE

Montanaro D, Gropuzzo M, Vallone C, Tulissi P, Berbecar D, Giacomini A, Sabatino S, Baccarani U, Adani G.L, Lorenzin D
 Dipartimento Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Udine

Scopo. Scopo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti della conversione da inibitori della calcineurina (ICN) a Sirolimus (SRL) nei trapiantati renali (RTR).

Pazienti e metodi. In 30 RTR abbiamo seguito l'andamento della proteinuria /die (UP) e della creatinemia (SCR) nei 12 mesi susseguenti la conversione da ICN a SRL. La mediana del tempo intercorso tra il trapianto e lo switch era di 66 mesi (range 6-164). Il motivo della conversione farmacologica era stato un aumentato rischio neoplastico (pregresse neoplasie, stati pre-cancerosi) in 15 casi (Gruppo A), una nefropatia cronica da trapianto (CAN) in 8 casi (Gruppo B) ed una nefropatia cronica da ICN in 7 (Gruppo C). In questi ultimi due gruppi il tipo di nefropatia era stato biotipicamente diagnosticato prima della conversione. Una proteinuria indotta dallo switch (PSI) fu definita la comparsa di una UP patologica (> 500 mg/die) non riscontrabile prima della conversione (PSI *de novo*) o un incremento >100% di una UP preesistente.

Risultati. Prima dell'introduzione del SRL nei gruppi A e C non risultavano UP >500 mg/die (range 100-280) mentre in tutti i RTR del gruppo B la UP era >0.5 g/die (range 0.6-1.4). Dopo la conversione una PSI *de novo* comparve in 5 RTR del gruppo A (di cui 2 nel range nefrosico) e 2 nel gruppo C (di cui 1 nefrosica).

Nel gruppo B una PSI si manifestò in 3 RTR (di cui 2 nefrosiche).

Nel complesso il 70% delle PSI si manifestò entro i primi 3 mesi dalla conversione e l'80% entro 6 mesi.

In 3 RTR che avevano sviluppato una PSI nefrosica, la sospensione del SRL produsse una riduzione significativa della proteinuria che però rimase a valori superiori a quelli pre-conversione.

All'analisi multivariata di Cox il numero di mesi intercorsi tra il trapianto renale e lo switch e i livelli ematici dell'SRL risultarono fattori predittivi indipendenti di comparsa di PSI [OR 1.6, $p<0.03$ e OR 1.4, $p<0.04$, rispettivamente].

Rispetto ai valori pre-conversione la SCR al dodicesimo mese risultò invariata nei tre gruppi singolarmente considerati e anche considerando tutti i 30 RTR (1.96 +/- 0.6 vs 2.01 +/- 0.8 mg/dl). La SCR si incrementò nel 47% dei RTR mentre nei restanti casi si ridusse o rimase stabile. All'analisi multivariata predittori indipendenti di incremento della SCR risultarono il tempo intercorso tra il trapianto e la conversione e la comparsa di una PSI [OR 1.5, $p<0.04$ e OR 1.4, $p<0.05$, rispettivamente].

(segue)

71

mutazione nella eziopatogenesi del danno CV nell'Rtx. Tuttavia i nostri risultati non mostrano una chiara correlazione tra i polimorfismi C667T e A1298C della MTHFR con i livelli di Hcy e l'entità del danno CV. L'associarsi con il genotipo CT e TT di livelli tendenzialmente più bassi di acido folico e più elevati di Hcy suggerirebbe in questi casi una più frequente supplementazione di acido folico che nell'Rtx si è dimostrata utile nel ridurre i livelli di Hcy e la progressione del danno CV.

Conclusioni. Lo switch da ICN a SRL si associa frequentemente alla comparsa di una proteinuria *de novo* o ad un notevole peggioramento di una preesistente. Tale effetto indesiderato si manifesta precocemente dopo la conversione. Fattori di rischio sono l'età trapiantologica e i livelli ematici di SRL. La comparsa di una proteinuria o il suo incremento dopo la conversione a SRL si associa a peggioramento della funzione renale. Nel loro complesso questi risultati suggeriscono che nella patogenesi della proteinuria post-conversione da ICN a SRL giochino un ruolo, oltre che fattori emodinamici, anche un effetto diretto del m-TOR inibitore.

L'USO DELLA RETE RENIFORME IN VICRYL (R.R.V.) NEL TRAPIANTO RENALE: ESPERIENZA MONOCENTRICATaitoli F¹, Bertinetto P¹, Lasaponara F², Giraudi R¹, Quercia A¹, Brettoni P³, Ferrando U², Segoloni G¹¹SCU Nefrologia Dialisi Trapianto, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino; ²U.O.A. Urologia 3, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino; ³Chirurgia Vascolare 1, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino

Introduzione. Durante il trapianto renale talora si verificano sanguinamenti anche di grave entità, di origine extra-anastomotica che possono essere dovuti a rottura parenchimale o a gravi lesioni capsulo-parenchimali. Non sempre la sutura delle lesioni è sufficiente a garantire una completa emostasi: l'uso della R.R.V. consente una compressione esterna continua che favorisce la cessazione del sanguinamento. Tale materiale, adatto per forma e dimensioni al rene, è composto da un copolimero sintetico, assorbibile completamente in un paio di mesi mediante idrolisi per degradazione ad acido glicolico e lattico ed assicura la stabilizzazione e la compressione del tessuto renale, favorendo l'emostasi mediante la formazione di una pseudo capsula.

Scopi. Valutare l'utilità dell'applicazione della R.R.V. in caso di importanti e gravi lesioni parenchimali del graft, sia al momento del trapianto renale che nella correzione di quelle che si instaurano successivamente.

Pazienti e metodi. Tra il 16/09/1996 ed il 14/04/2007 presso il nostro Centro sono stati eseguiti 1090 trapianti (1 rene-cuore, 13 rene-fegato, 22 rene-pancreas, 76 doppio rene, 978 rene singolo) per un totale di 1166 organi utilizzati. In 28 casi si è ricorsi all'uso della R.R.V. per ottenere il controllo locale del sanguinamento parenchimale e per prevenire l'espansione e la frammentazione dei reni, che si dimostravano assai friabili e fragili. Caratteristiche dei pazienti: 25 trapianti rene singolo, 1 doppio trapianto renale e 2 combinati rene-pancreas. Età 58.46 +/- 10.08 anni, M:F= 17:11, età al trapianto 52.31 +/-10.92 anni, durata trapianto 6,15 +/- 3.18 anni. La R.R.V. è stata applicata 22 volte al momento del trapianto: in 17 casi per gravi lesioni capsulo-parenchimali da trauma o da difficoltoso prelievo effettuato in altra sede, in 5 per rottura del rene e 6 volte durante l'intervento di revisione reso necessario per una tardiva lesione parenchimale: in 3 casi entro le prime 36 ore, negli altri dopo 3, 6, 15 e 60 giorni. Le lesioni tardive erano rappresentate da 6 per trombosi della vena renale ed uno, dopo 2 mesi, per fistola urinosa da necrosi parenchimale.

Risultati. Durante il follow-up (3 mesi - 9 anni) la funzionalità renale si è mantenuta del tutto soddisfacente, si sono verificati 4 decessi e 3 rientri in dialisi per cause non correlate al posizionamento della R.R.V.

Conclusioni. Riteniamo del tutto soddisfacenti i risultati ottenuti utilizzando la R.R.V. in caso di importanti e gravi lesioni parenchimali del graft, sia al momento del trapianto renale, sia nella correzione di quelle che si instaurano successivamente al trapianto stesso. L'utilizzo di questo presidio, al fine di preservare il rene trapiantato, ha consentito di ottenere una buona funzionalità renale in tutti i pazienti che presentavano una rottura parenchimale del graft.

72

erano stati violatori di protocollo durante il core. Complessivamente 223 pazienti (111 nel gruppo Upper e 112 nel gruppo Standard) hanno preso parte all'estensione. Nel gruppo Upper e in quello Standard le dosi medie di EVR a 12 mesi erano 2.1±1.2 e 1.38±0.7 mg/die, quelle di CsA 1.38±0.7 e 1.71±0.6 mg/kg/die. I livelli ematici di EVR (CO) erano rispettivamente 8.3±2.8 e 6.8±2.7 ng/mL, quelli di CsA (C2) 332.7±152 e 468.4±199 ng/mL.

Durante la fase di estensione (12 mesi) non si sono osservati decessi o perdite del trapianto. Un paziente nel gruppo Standard e 4 nel gruppo Upper hanno avuto un BPAR, con un'incidenza cumulativa di BPAR a 12 mesi del 14.9% nel gruppo Upper e 15.0% nel gruppo Standard.

La funzione renale a 12 mesi è risultata sovrapponibile nei due gruppi, con una CrCl (Cockcroft e Gault) di 61.3±22.1 mL/min nel gruppo Upper 62.5±20.7 mL/min nel gruppo standard (NS), in miglioramento rispetto al 6° mese (rispettivamente 58.5±19.4 e 61.2±18.6 mL/min).

Un paziente nel gruppo Standard (iperplasia gengivale) e 8 pazienti nel gruppo Upper (aumento creatinemia in 2 pazienti; pancreatite; anemia; edema agli arti inferiori/arthralgia; infezione vie urinarie; mucosite/afiosi orale; ascesso addominale) hanno interrotto il trattamento con i farmaci in studio per eventi avversi.

Conclusioni. L'associazione di EVR con dosi basse/molto basse di CsA è efficace e ben tollerata e consente il mantenimento di un'eccellente funzione del rene trapiantato a 12 mesi. Nel follow-up a 12 mesi non si sono evidenziate differenze tra i due gruppi in merito alla funzione renale e all'incidenza di BPAR. Tuttavia nel gruppo Upper EVR una proporzione maggiore di pazienti (7.2% Vs 0.9%) ha interrotto il trattamento per eventi avversi tra il 6° e il 12° mese.

EVEROLIMUS IN BASE AI LIVELLI EMATICI (8-12 NG/ML) IN ASSOCIAZIONE A CICLOSPORINA A DOSE MOLTO BASSA: FOLLOW-UP A 12 MESI DELLO STUDIO EVERESTSalvadori M¹, Scolari MP², Bertoni E¹, Citterio F³, Rigotti P⁴, Cossu M⁵, Dal Canton A⁶, Tisone G⁷, Albertazzi A⁸, Pisani F⁹, Gubbio G¹⁰, Piredda G¹¹, Busnach G¹², Sparacino V¹³, Goepel V¹⁴, Messa P¹⁵, Berloco P¹⁶, Montanaro D¹⁷, Veroux P¹⁸, Federico S¹⁹, Bartzaghi M²⁰, Corbetta G²⁰

¹Nefrologia Trapianti e Dialisi, Policlinico di Careggi, Firenze; ²U.O. Nefrologia e Dialisi, Centro Trapianti di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Istituto di Clinica Chirurgica, Policlinico Gemelli, Roma; ⁴Centro Trapianti Rene e Pancreas, Clin. Chirurgica III, Ospedale Policlinico, Padova; ⁵Div. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale Civile SS. Annunziata, Sassari; ⁶U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Policlinico S. Matteo, IRCCS, Pavia; ⁷Centro Trapianti, Chirurgia Generale I, Ospedale S. Eugenio, Roma; ⁸S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto, AO Universitaria Policlinico, Modena; ⁹UO di Trapianti d'Organo, Ospedale Civile S. Salvatore, l'Aquila; ¹⁰Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; ¹¹Div. Nefrologia e Dialisi, AO G. Brotzu, Cagliari; ¹²S.C. Nefrologia e Dialisi e Terapia Medica del Trapianto Renale, AO Niguarda Ca' Granda, Milano; ¹³Nefrologia con Trapianti, AO Civico e Benfratelli, Palermo; ¹⁴Renal Transplant Unit, S. Bortolo Hospital, Vicenza; ¹⁵Nephrology and Renal Transplant Unit, IRCCS De Marchi and Policlinico Foundation, Milan; ¹⁶Clinica Chirurgica II, Umberto I University Hospital, Rome; ¹⁷Renal Transplant Unit, S. Maria della Misericordia Catania Hospital, Udine; ¹⁸Vascular Surgery and Transplant Unit, Policlinico Hospital, Catania; ¹⁹Renal Transplant Unit, University Hospital "Federico II", Napoli; ²⁰Medical Department, Novartis Farma SpA, Origgio, Varese

Introduzione. Lo studio Everest, condotto su 285 pazienti con trapianto di rene *de novo* (97.5% da donatore deceduto) ha dimostrato che l'associazione di everolimus (EVR) a livelli ematici più elevati (8-12 ng/mL) e ciclosporina (CsA, Neoral) a dosi molto basse (C2 < 400 ng/mL, gruppo Upper) ha consentito una bassa incidenza di rigetto acuto confermato istologicamente (BPAR), una elevata clearance della creatinina (CrCl) e una migliore sopravvivenza renale a 6 mesi, in confronto a EVR a dosi standard (C0 3-8 ng/mL) e basse dosi di CsA (gruppo Standard).

Scopi. Il presente studio esamina i risultati del follow-up a 12 mesi dello studio Everest.

Pazienti e metodi. Tutti i pazienti che hanno completato lo studio core (N=252) sono stati considerati per l'inserimento nello studio di estensione. I livelli di everolimus sono stati monitorati localmente con Immuknow Seradyn (FPIA).

Risultati. Sono stati esclusi dallo studio di estensione 29 pazienti (11.5%): 3 (1.1%) non hanno firmato il consenso, 4 (1.4%) avevano controindicazioni all'inserimento nell'estensione, 20 (7.0%) avevano precedentemente interrotto il trattamento in studio e 2 (0.7%)

(segue)

INSULINO-RESISTENZA E CALCIFICAZIONI VASCOLARI DELLA MEDIA E DELL'INTIMA: STUDIO ECOGRAFICO IN SOGGETTI NON DIABETICI CON TRAPIANTO RENALE

Marinelli A, Baudena G, Ferrazzano MT, Fabozzi GM, Franceschelli L, Della Grotta F U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti di Anzio-Nettuno, Anzio, Roma

Introduzione. Le calcificazioni vascolari, espresse come lesioni a carico dell'intima (aterosclerosi) e come deposizione di calcio nella tunica media (arteriosclerosi), sono di frequente riscontro nell'insufficienza renale cronica e nel diabete, incidendo in modo significativo sulla mortalità cardiovascolare. In questi scenari, l'insulino-resistenza sembra giocare un ruolo chiave.

Scopo. Scopo del lavoro è stato quello di valutare in una piccola popolazione di soggetti trapiantati non diabetici, l'associazione tra calcificazioni arteriose e fattori di rischio cardiovascolari.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 38 riceventi (28M/10F, età media 49aa±11) con funzione renale stabile e trapianto da almeno 1 anno (79 mesi±58, mediana 64 mesi). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad ecografia B-Mode delle arterie femorali comuni per la ricerca di placche calcifiche. Le arterie femorali superficiali, poplitee e tibiali sono state valutate per lo studio delle calcificazioni della media, considerando il reperto positivo ove queste presenti in modo diffuso o parziale.

Risultati. La calcificazione della media (16/37) era correlata significativamente con l'età dialitica (87 mesi±64 vs. 31±18 p<0.0001), con l'insulinemia (13.3±6.3 vs. 8.4±3.1 p<0.01) e l'insulina-resistenza espressa come Homa-index (3.14±1.86 vs. 2±0.87 p<0.03).

I soggetti con aterosclerosi femorale (17/38) erano di maggiore età (58±5 aa vs. 41±5, p<0.0001) e presentavano valori significativamente maggiori (p<0.001) di glicemia basale a digiuno (102 mg/dl±19 vs. 87±8), di emoglobina glicosilata (5.7±0.6 vs. 5.1±0.6) e di trigliceridi (177 mg/dl±84 vs. 112±33). In accordo con i criteri dell'American Diabetes Association (ADA 2008) 9/17 soggetti vs. 1/21 avevano una glicemia alterata a digiuno > 100 mg/dl. Le placche calcifiche erano assenti nei trapiantati con età inferiore ai 45 anni. Tra i gruppi non vi erano differenze riguardo al sesso, all'indice di massa corporea (IMC), alla funzione renale stimata e alla terapia immunosoppressiva.

Conclusioni. Anche se effettuato su un campione esiguo, questo studio evidenzia il ruolo del diabete subclinico nella patogenesi delle calcificazioni vascolari; in particolare, nelle calcificazioni della media, identifica nell'insulina e nell'insulino-resistenza possibili nuovi fattori inducenti.

Indipendentemente dall'esecuzione di un test da carico di glucosio, che rappresenta attualmente il "gold standard" per la diagnosi di diabete, i nostri risultati evidenziano come lesioni aterosclerotiche siano presenti anche con minime alterazioni glicemiche. D'altronde, prima della comparsa di un diabete conclamato, sicuramente c'è una fase variabile di latenza e un'associazione tra età anagrafica e alterazioni del metabolismo glucidico è ampiamente riportata nella popolazione generale. Il riconoscere pertanto uno stadio di pre-diabete in cui già possono essere presenti lesioni vascolari, potrebbe permettere di intervenire precocemente.

73

74

L'ISCHEMIA-RIPERFUSIONE (I-R) NEI PAZIENTI TRAPIANTATI CON RITARDATA RIPRESA FUNZIONALE (DGF) INDUCE UNA RISPOSTA IMMUNE DI TIPO Th1Loverre A¹, Verrietti R¹, Zaza G¹, Rossini M¹, Melchiorre R¹, Castellano G¹, Dittono P², Battaglia M², Crovace A³, Schena F.P¹, Grandaliano G¹¹U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari; ²U.O.C. di Urologia e Trapianto di rene, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari; ³Sezione di Chirurgia Veterinaria, DETO, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari

Introduzione. Nel trapianto renale, il danno da ischemia-riperfusion (I-R) rappresenta l'evento patogenetico chiave della ritardata ripresa funzionale del graft (DGF). La DGF è una forma di insufficienza renale acuta associata ad un aumento del rischio di rigetto acuto. Vi sono sempre maggiori evidenze sul ruolo della risposta immunitaria adattativa nella patogenesi del danno renale indotto dall'I-R, sebbene il ruolo del bias Th1/Th2 in questa condizione sia ancora dibattuto. **Scopo.** Valutare il bias Th1/Th2 nei pazienti trapiantati con DGF e in un modello sperimentale animale di danno renale indotto dall'I-R.

Pazienti e metodi. I linfomonociti periferici sono stati isolati da pazienti trapiantati con una immediata ripresa funzionale (EGF) (n=10) e con DGF (n=10), prima (T0) e 24 ore dopo il trapianto di rene (T24). I livelli di espressione genica di T-bet (Th1) e GATA-3 (Th2) sono stati valutati mediante RT-PCR. L'infiltrato leucocitario e l'espressione di T-bet e Gata-3 sono stati valutati mediante immunostochimica nelle biopsie renali di pazienti con DGF (n=40) e con danno tubulare acuto tossico (n=10). Infine, l'I/R è stata indotta in 6 maiali clampando l'arteria renale per 30 min. In questo modello l'espressione di T-bet e GATA-3 è stata valutata, mediante immunostochimica, prima dell'ischemia (T0) e 24 ore dopo la ripersione (T24).

Risultati. A livello periferico, prima del trapianto renale, il rapporto dell'espressione genica T-bet/GATA-3 era comparabile nei due gruppi di pazienti con EGF e DGF. Dopo 24 ore, i pazienti con DGF presentavano un significativo incremento di questo rapporto rispetto ai pazienti con EGF (798±346 vs 288±147%, p<0.001). A livello tissutale i pazienti con DGF presentavano un significativo aumento di cellule CD4⁺ (8.0±5.1 vs 2.6±2.1 cell/hpf, p=0.04) e CD8⁺ (10.8±6.7 vs 4.0±2.0 cell/hpf, p=0.02) infiltranti l'interstizio, rispetto al gruppo controllo. Anche a livello tissutale, il rapporto tra cellule T-bet+/GATA-3+ era significativamente aumentato nella DGF rispetto al gruppo controllo (3.5±1.8 vs 1.1±0.9 cell/hpf, p=0.005). Questo risultato era confermato nel modello animale. Infatti, a T24, il rapporto T-bet/GATA-3 era significativamente aumentato (T0 2.5±0.9 vs T24 8.1±3.6 cell/hpf; p=0.02) rispetto al T0.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che i pazienti trapiantati con DGF presentano una risposta immunitaria prevalentemente di tipo Th1 sia a livello periferico sia a livello tissutale. Questo evento, che come suggerito dal modello animale, è dovuto all'I-R, potrebbe rappresentare un collegamento tra DGF e rigetto acuto.

75

NEOPLASIE NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE: UN RARO CASO DI SINDROME DI MUIR-TORRE (MTS)Mattei P.L¹, Beltram E¹, Boer E¹, Bosco M¹, Martone M¹, Milutinovic N¹, Viel A², Pastrello C², Colonna A³, Melato M³, Boscutti G¹¹SOC Nefrologia e Dialisi ASS 2 "Isontina" Gorizia, Gorizia; ²Centro Riferimento Oncologico, IRCCS SOC Oncologia Sperimentale 1 Aviano, Pordenone; ³Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica ASS 2 "Isontina" Gorizia, Gorizia

La Sindrome di Lynch [carcinoma (K) coloretale non polipoide ereditario, endometriale ed altre neoplasie] è la più frequente causa genetica di K del colon. Si caratterizza per instabilità microsatellitare del DNA neoplastico dovuta a difetto di geni implicati nella riparazione del DNA (Mismatch Repair: MMR) MLH1, MSH2, MSH6. Se a questo quadro si associano neoplasie sebacee della cute (epiteliomi, adenomi, carcinomi) e/o cheratocantomi si parla di MTS; essa è correlata perlopiù a difetti dei geni MLH1 e MSH2; tuttavia sono riportate 3 famiglie con mutazione del gene MSH6, a espressione più tardiva e con maggior varietà di tipi neoplastici.

Il caso. Maschio di 54 anni trapiantato di rene nel 1999 per IRC di n.d.d. con ipertensione arteriosa severa; terapia di induzione e di mantenimento con steroidi e Ciclosporina A. Nel 2007 rimozione di neoformazioni della fronte, della regione lombare e cavo ascellare che istologicamente risultavano rispettivamente un epitelioma e due K sebacei. Nell'ipotesi di MTS eseguiva: EGDS negativa e colonscopia positiva per lesione sessile del traverso compatibile con adenoma tubulo-villoso con trasformazione carcinomatosa; ne seguiva resezione colica.

L'analisi del DNA genomico, da tessuto neoplastico congelato, con PCR-sizing di sequenze mono-nucleotidiche (BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27) evidenziava alta instabilità di tutti i microsatelliti. Lo studio immunostochimico su tessuto fissato ed incluso per la ricerca di MLH1 ed MSH2 risultava positivo, negando un difetto di questi geni. L'analisi del DNA genomico, isolato da leucociti periferici, con tecnica di PCR-sequenziamento dei singoli esoni e degli introni circostanti evidenziava la mutazione c.2150_2153 del TGAG (delezione di 4 nucleotidi) nel gene MSH6. Tale mutazione provoca uno slittamento della cornice di lettura dell'mRNA, con conseguente sintesi di un polipeptide accorciato e riveste significato patogenetico per una aumentata suscettibilità allo sviluppo di neoplasie, in particolare a localizzazione colica. La terapia immunosoppressiva potrebbe aver amplificato questo difetto di riparazione del DNA e spiegare le multiple lesioni neoplastiche; per tale motivo abbiamo sostituito l'inibitore della Calcineurina con un inibitore m-TOR.

La madre e la sorella del paziente avevano subito interventi di rimozione rispettivamente di adenoK con aspetti mucinosi e cellule ad anello con castone del colon e di adenoK mucinoso dell'endometrio infiltrante l'utero. È in corso l'analisi genetica dei geni MMR della madre; la sorella è risultata portatrice della stessa mutazione.

(segue)

L'ISCHEMIA/RIPERFUSIONE (I/R) RENALE INDUCE L'ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO (C) ATTRAVERSO LA VIA CLASSICA E QUELLA DELLE LECTINEMelchiorre R¹, Loverre A¹, Castellano G¹, Rossini M¹, Montinaro V¹, Divella C¹, Dittono P², Palazzo S², Battaglia M², Crovace A³, Schena F.P¹, Grandaliano G¹¹UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DETO, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari; ²UOC di Urologia e Trapianto di rene, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari; ³Sezione di Chirurgia Veterinaria, DETO, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari

Introduzione. La ritardata ripresa funzionale (DGF) del rene trapiantato è associata ad una ridotta sopravvivenza a lungo termine del graft. La necrosi tubulare acuta che sottende la DGF è legata al danno da I/R a cui è esposto il graft dal momento del prelievo a quello dell'impianto. È ormai noto che l'attivazione del sistema del C svolge un ruolo chiave nella patogenesi del danno renale da I/R. Numerosi studi in modelli sperimentali murini hanno dimostrato che l'I/R del rene induce l'attivazione del sistema del C attraverso la via alternativa, mentre dei meccanismi alla base di questo evento non vi sono informazioni nell'uomo ed in altri modelli sperimentali animali.

Scopo. Valutare il ruolo della via classica e delle lectine nell'attivazione del C, sia nei pazienti trapiantati con DGF sia in un modello suino di danno da I/R.

Materiali e metodi. Per tale studio sono state utilizzate biopsie renali di pazienti con DGF (n=41), che non mostravano segni di rigetto acuto, eseguite 7-10 giorni dopo il trapianto, e di pazienti trapiantati (n=7) con una normale funzione e morfologia renale. Inoltre, l'I/R è stata indotta in 6 maiali clampando l'arteria renale sin. per 30'. Sono stati effettuati prelievi biopsici multipli, prima dell'induzione dell'ischemia (T0), dopo 15' (T15), 30' (T30), 60' (T60) e 24 ore (T24) di ripersione. La presenza di depositi di C4d (marker di attivazione sia della via classica sia di quelle delle lectine) è stata valutata mediante immunostochimica. Mentre l'attivazione del C5b-9 (complesso di attacco alla membrana) e la co-localizzazione del C4d/C1q [via classica] e C4d/MBL (via delle lectine) sono state analizzate mediante microscopia confocale.

Risultati. Nel 35% delle biopsie renali di pazienti con DGF, a differenza del gruppo controllo, sono stati rinvenuti depositi diffusi di C4d a livello interstiziale, e depositi focali a livello dei capillari peritubulari e glomerulari. Questi dati sono stati confermati nel modello animale di I/R. Infatti, dopo aver dimostrato una significativa deposizione di C5b-9 tempo dipendente, (T0 4.2±0.70, T15 16.93±4.21, T30 17.58±4.36, T60 19.16±4.00, T24 9.71±3.36; p=0.0004), abbiamo rilevato anche la presenza del C4d. Un aumento tempo-dipendente nei depositi di C4d è stato osservato dopo la ripersione con un picco al T30 (T0 3.05±1.74, T15 11.57±5.85, T30 13.08±7.22, T60 10.08±4.81, T24 0.53±0.56; p=0.01). Nel modello animale il C4d era localizzato prevalentemente a livello dei capillari peritubulari. Infine, il C4d co-localizzava con il C1q e con MBL a livello dei capillari peritubulari sia nei pazienti con DGF sia nel modello suino dopo 30' di ripersione.

Conclusioni. Questi risultati dimostrano che l'I/R a livello renale induce l'attivazione del C attraverso la via classica e delle lectine sia in pazienti con DGF che nel modello sperimentale suino di I/R.

76

Storicamente i test genetici delle famiglie con MTS non includevano l'analisi del gene MSH6, oggi viene consigliato la ricerca di questo gene nelle famiglie con MTS che sono MSH2 ed MLH1 mutazione negativi. Si raccomanda, inoltre, di eseguire indagini endoscopiche in pazienti che presentano neoplasie sebacee della cute e/o cheratocantomi in particolare nei pazienti in terapia immunosoppressiva.

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOSTOICHIMICA DELL'INFILTRATO TUBULO-INTERSTIZIALE (TI) E GLOMERULARE (G) NEI PAZIENTI TRAPIANTATI RENALI CON DISFUNZIONE CRONICA DEL GRAFT (CAD)

Rossini M, Divella C, Loverre A, Schena A, Maiorano A, Gesualdo V, Zaza G, Grandaliano G, Schena F.P
U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DETO, Università di Bari, Policlinico, Bari

Introduzione. Il termine "chronic allograft nephropathy" (CAN) è stato eliminato nell'VIII Conferenza di Banff e sono state introdotte 2 nuove categorie per identificare le alterazioni croniche del graft: "chronic active antibodies-mediated rejection" (CAHR) e "chronic T-cell-mediated rejection".

Scopo. Rivedere tutti i casi di "CAN" diagnosticati negli ultimi 4 anni c/o la nostra U.O. ed individuare i marcatori tissutali specifici del rigetto cronico.

Pazienti e metodi. Una coorte di 86 pazienti con diagnosi istologica di "CAN" è stata analizzata. Ogni singolo caso è stato rivisto e classificato in uno dei 3 gruppi secondo i criteri di classificazione di Banff 2005: rigetto cronico (CR), tossicità cronica da inibitori delle calcineurine (ICNT) e fibrosi interstiziale/atrofia tubulare non altrimenti specificata (NOS). Il numero di cellule CD4, CD8, CD20, CD68, CD103 e Foxp3 positive ed i depositi di C4d sono stati valutati mediante immunostochimica.

Risultati. Trenta pazienti sono stati classificati come ICNT, 38 come CR, di cui il 51% è risultato C4d positivo, e 18 come NOS. La funzione del graft al momento della biopsia, l'estensione della fibrosi interstiziale e il grado di glomerulosclerosi globale non presentavano differenze significative tra i gruppi, mentre i livelli di proteinuria al momento della biopsia e il grado di glomerulosclerosi segmentaria erano significativamente più alti nel CR rispetto alla ICNT. A livello tubulo-interstiziale (TI) nel CR è stato rilevato un aumento del numero delle cellule CD4+ (15.8±13.5 vs 10.4±6.5, p=0.02), CD8+ (30.7±17.9 vs 21.0±13.9, p=0.03) e CD103+ (2.9±2.9 vs 1.0±1.3, p=0.01) rispetto alla ICNT; mentre a livello glomerulare nei CR si osservava un aumento del numero delle cellule CD8+ rispetto a ICNT (1.09±1.5 vs 0.27±0.3) e CD68+ rispetto a NOS (1.4±1.8 vs 0.4±0.5). Le cellule CD20+ e Foxp3+ a livello TI e glomerulare non presentavano differenze significative tra i tre gruppi. L'espressione del CD4, CD8, CD68, ma non del CD20, a livello TI correlava con la fibrosi interstiziale (R²= 0.141; 0.063; 0.081, rispettivamente; p<0.05). Ad un'analisi di regressione multipla, solo l'espressione del CD4 a livello TI correlava con la fibrosi. Il numero delle cellule CD103+ a livello TI è risultato significativamente più elevato nei pazienti con un alto grado di tubulite rispetto a quelli che non avevano tubulite. A livello dei capillari peritubulari è stato rilevato un aumento significativo delle cellule CD68+ nei CR rispetto a ICNT e NOS; ed in particolare il numero di queste cellule e di quelle CD20+ è risultato maggiore nei casi CAHR rispetto alle forme C4d.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che le cellule infiltranti CD8+ permettono di differenziare CR da ICNT e pertanto la caratterizzazione immunostochimica dell'infiltrato potrebbe essere applicata di routine per identificare i differenti tipi cellulari che hanno un significato patogenetico nella diagnosi di disfunzione cronica del graft.

78

L'ACIDO MICOFFENOLICO INDUCE L'ESPRESSIONE DELLA ENDOPEPTIDASI NEUTRA (NEP): UN NUOVO TARGET TERAPEUTICO INDIVIDUATO CON UN APPROCCIO FARMACOGENOMICO

Dell'Oglio M.P¹, Zaza G¹, Rossini M¹, Divella C¹, Ancona N², Schena F.P¹, Grandaliano G¹
¹ Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo, Università di Bari, Bari; ² Istituto di studi sui sistemi intelligenti per l'automazione, CNR, Bari

Introduzione. Numerosi studi hanno dimostrato che l'acido micofenolico è in grado di rallentare la progressione del danno renale anche in modelli sperimentali non dipendenti dall'attivazione del sistema immunitario. I meccanismi alla base di tali effetti sono tuttora poco chiari.

Scopo. Valutare in un gruppo di pazienti (pz) portatori di trapianto renale la capacità dell'acido micofenolico (MPA, Myfortic, Novartis) di modulare il profilo di espressione genica dei linfonociti periferici (LMP) ed individuare potenziali target terapeutici associati con i principali marker di progressione del danno renale.

Pazienti e metodi. A tal fine, sono stati arruolati n=35 pz (training-group) con trapianto renale in terapia con Ciclosporina (CyA), Corticosteroidi e Azatioprina (AZA). Al momento dell'arruolamento (T0) 25 pz sono stati convertiti da AZA a MPA (GRUPPO MPA) e 15 pz hanno continuato ad assumere AZA (GRUPPO AZA). In tutti i pz è stato estratto RNA totale da LMP al T0 e dopo 3 mesi (T1). In 5 pz del gruppo MPA, selezionati in maniera random, il profilo di espressione genica è stato valutato mediante ibridazione alla piattaforma microarray U133A (Affymetrix). I risultati dell'analisi microarray sono stati confermati in RT-PCR. Inoltre, un gruppo indipendente di 28 pz (testing-group) è stato utilizzato per lo studio istopatologico necessario per la validazione funzionale dei risultati ottenuti.

Risultati. L'espressione di 17 geni risultava significativamente modulata (Fold change>1.5) al T1 rispetto al T0. In nove geni l'espressione era ridotta ed in 8 risultava significativamente aumentata. Tra questi, il gene per la NEP era quello più significativamente modulato (Fold change=3.8, p<0.01). La RT-PCR per NEP effettuata su tutti i pazienti inclusi nel gruppo MPA confermava i risultati dei microarray (p<0.05), mentre non vi erano differenze a T1 nel gruppo AZA (p=0.59). Poiché NEP è espresso a livello glomerulare e catalizza la lisi e, quindi, l'inattivazione dell'angiotensina II risultava il target ideale per il nostro studio. I livelli di espressione genica di NEP valutati nell'intero training-group erano significativamente correlati con i livelli di proteinuria al T0 (R²=0.21, p<0.05) e T1 (R²=0.15, p<0.05). L'immunostochimica effettuata sul testing-group dimostrava un livello di espressione proteica di NEP significativamente più elevato a livello glomerulare nei pz trattati con CyA+MPA (n=13) rispetto a quelli in trattamento con CyA+AZA (n=12) e solo CyA (n=8) (p<0.01). Infine, i livelli di espressione glomerulare di NEP erano inversamente correlati con i livelli di proteinuria (R²=-0.29, p<0.05) e con l'estensione della sclerosi glomerulare (R²=-0.21, p<0.05).

Conclusioni. La modulazione dell'espressione di NEP da parte del MPA a livello periferico e tissutale potrebbe svolgere un ruolo chiave negli effetti del farmaco sulla progressione del danno renale sia nei pz trapiantati che nei pz con glomerulonefriti primitive.

80

IL C1-INIBITORE RICOMBINANTE UMANO INIBISCE LA VIA CLASSICA E DELLE LECTINE IN VITRO E RIDUCE IL DANNO DA ISCHEMIA/RIPERFUSIONE IN VIVO

Castellano G¹, Melchiorre R¹, Loverre A¹, Montinaro V¹, Rossini M¹, Doha M⁴, Lucarelli G², Dittono P², Battaglia M², Crovace A³, Schena F.P¹, Grandaliano G¹

¹Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DETO, Università di Bari, Bari; ²Unità di Urologia e Trapianti di Rene, DETO, Università di Bari, Bari; ³Unità di Chirurgia Veterinaria, DETO, Università di Bari, Bari; ⁴Dipartimento di Nefrologia, Leiden, Olanda

Introduzione. Il danno da ischemia reperfusion (I/R) nel rene trapiantato è tra le maggiori cause della ritardata ripresa funzionale del graft (DGF), una delle più frequenti complicanze post-trapianto. Il danno da I/R è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato leucocitario a livello tubulo-interstiziale con associata apoptosi delle cellule renali residenti. Diversi lavori in modelli murini hanno dimostrato che il sistema del Complemento è fondamentale nella patogenesi del danno da I/R, soprattutto attraverso l'attivazione della via alterna. Dati recenti dal nostro laboratorio suggeriscono, invece, un coinvolgimento della via classica e della via delle lectine nei pazienti con DGF.

Scopi. L'obiettivo di questo lavoro è stato di valutare l'efficacia di un nuovo inibitore del sistema del Complemento, il C1-inibitore ricombinante umano (Rh-C1inh; Pharming, BV) in un modello di I/R in vivo nel maiale (ML).

Materiali e metodi e Risultati. Abbiamo dapprima valutato se il rh-C1inh potesse modulare l'attivazione del sistema del Complemento nel siero di ML. Mediante ELISA (Vieslab kit) abbiamo dimostrato che il rh-C1inh è in grado di inibire in vitro sia la via classica (riduzione del 70%), che quella delle lectine (riduzione del 90%) nel siero suino in un range di concentrazioni 150-500 µg/ml. In base a studi di farmacocinetica, si è scelta la concentrazione di 500 U/Kg che garantisce una buona biodisponibilità del farmaco a oltre quattro ore dall'infusione. Quattro ML sono stati sottoposti a 30' d'ischemia mediante clamping dell'arteria renale. Si è quindi somministrato il rh-C1inh ed è stata avviata la reperfusion. In altri 4 ML, sottoposti alla medesima procedura, è stato infuso solo il veicolo (gruppo controllo, ctr). Mediante immunostochimica abbiamo osservato che i ML trattati presentavano una significativa riduzione dei depositi di C4d a livello sia dei capillari peritubulari (60' di reperfusion; ctr 10.1±4.9 vs. rhC1-inh 1.8±2.2 p=0.02) che glomerulari (ctr 7.9±5.6 vs. rhC1-inh 3.2±2.1 p=0.02). Inoltre, i ML trattati dimostravano una significativa riduzione degli infiltrati di leucociti CD163+ (ctr 150.1±63.1 vs. rhC1-inh 73.9±12.8 cell/hpf, p=0.04), SWC3a+ (ctr 8.3±2.6 vs. rhC1-inh 1.3±0.6 cell/hpf, p=0.003), CD4+ (ctr 43.6±19.5 vs. rhC1-inh 12.1±5.2 cell/hpf, p=0.04) e CD8+ (ctr 41.4±13.2 vs. rhC1-inh 16.0±6.0 cell/hpf, p=0.03) a 24h. Di notevole interesse è stato il riscontro di una significativa riduzione delle cellule tubulari Caspasi-3+ (marker di apoptosi) a 24h nei ML trattati con Rh-C1inh (ctr 29.6±6.3 vs. rhC1-inh 6.7±4.1 cell/hpf, p=0.001).

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che uno specifico inibitore della via classica e delle lectine del sistema del complemento protegge in maniera significativa il rene dal danno secondario ad I/R e suggeriscono un potenziale uso terapeutico del Rh-C1inh nei pazienti trapiantati ad alto rischio di DGF.

79

ISOLAMENTO DI SEQUENZE VIRALI NELL'UNITÀ RENALE DEL DONATORE PRE-TRAPIANTO: BIOPSIA RENALE, LIQUIDI DI TRASPORTO E DI LAVAGGIO

Murer L¹, Ghirardo G¹, Pacenti M², Della Vella M¹, Artifoni L¹, Benetti E¹, Zanon G.F¹, Palù G², Barzon L²

¹Unità di Nefrologia pediatrica, Dialisi e Trapianto e Laboratorio di Nefrologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie mediche, Università di Padova, Padova

Introduzione. Le infezioni virali sono tra le complicanze più importanti nei riceventi trapianto di rene ed è ipotizzato che i virus possano essere trasmessi con l'organo trapiantato attraverso cellule residenti o circolanti.

Scopi. Scopo dello studio è stato valutare se sequenze virali possano essere identificate in campioni biologici dell'unità renale del donatore: biopsia pre-trapianto + liquido di conservazione (PS) + liquido di lavaggio (WS).

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato 75 unità renali da 74 donatori cadaveri (età media 14.8±8 anni). La presenza di DNA di EBV, HCMV, BKV e PVB19 è stata determinata tramite TaqMan real-time PCR.

Risultati. Il 32% delle biopsie è risultato PVB19-positivo, mentre EBV, HCMV e BKV erano identificabili nell'1% dei campioni. La prevalenza dell'isolamento virale da PS e WS era 26% e 30% rispettivamente per PVB19 (concordanza del 65% con biopsie positive), 13% e 20% per EBV, 9% e 4% per HCMV). BKV è stato isolato nel 3% dei PS con biopsia negativa. I pazienti sieronegativi e/o con DNAemia negativa pre-trapianto, che avevano ricevuto una unità renale positiva (D+R-), nel post-trapianto svilupparono una CMV, EBV e BKV DNAemia con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai pazienti D+R+, D-R+ e D-R-. Il rischio di sviluppare una B19 viremia era invece sovrapponibile tra i gruppi D+R- e D+R+.

Conclusioni. In conclusione il DNA virale è stato isolato nel 75% delle unità renali: per EBV e HCMV la più alta sensibilità si ottiene analizzando PS e WS, mentre per BKV e PVB19 una maggiore sensibilità si ottiene analizzando sia le biopsie sia PS+WS, in accordo al tropismo naturale di ciascun virus. La carica infettiva dell'unità renale dovrebbe essere considerata nella gestione del paziente post trapianto sia in termini di immunosoppressione sia di profilassi immunologica e/o farmacologica.

81

L'ANEMIA POST-TRAPIANTO INFLUENZA NEGATIVAMENTE LA SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE DI ORGANO E PAZIENTE

Maiorano A, Zito A, Schena A, Schena F.P, Grandaliano G
UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto; DETO, Università di Bari, Policlinico di Bari, Bari

Introduzione. L'anemia post-trapianto (APTx) rappresenta una complicanza frequente del paziente (Pz) con trapianto (Tx) di rene, con un'incidenza del 30% nelle casistiche internazionali. L'eziologia dell'APTx è multifattoriale e diversi fattori concorrono alla sua insorgenza. Negli ultimi anni un sempre maggiore interesse è stato rivolto all'impatto dell'APTx sulla sopravvivenza non solo del Pz, ma anche dell'organo trapiantato.

Scopi. 1. Valutare, in un'analisi retrospettiva, l'incidenza di APTx a 1 e 5 anni post-Tx in una popolazione di trapiantati seguiti presso il nostro Centro. 2. Studiare l'eventuale correlazione tra terapia immunosoppressiva ed insorgenza di APTx; 3. Definire l'influenza dell'APTx sulla sopravvivenza dell'organo e del paziente trapiantato.

Pazienti e metodi. Abbiamo analizzato 417 Tx di rene consecutivi (135 femmine e 282 maschi), eseguiti nel periodo compreso fra il 1/3/1987 e 31/12/2002, presso il nostro Centro Trapianti e seguiti in follow-up presso i nostri Ambulatori. La funzione renale è stata misurata utilizzando la clearance stimata della creatinina calcolata con la formula aMDRD (ClCr). In tutti i Pz abbiamo valutato i livelli di emoglobina (Hb), la terapia immunosoppressiva e la sopravvivenza del Tx e del Pz a 1 e 5 anni.

Risultati. A 1 anno post-Tx il 29,2% dei Pz presentava APTx; a 5 anni post-Tx la percentuale di Pz anemici era del 28,2%. Il 6,8% ed il 6,7% di questi effettuava terapia con ESA a 1 e 5 anni, rispettivamente, mentre il 13,6% ed il 12,4% assumeva terapia marziale. I livelli di Hb nella nostra popolazione correlavano direttamente con la ClCr (r=0,25 p<0,0001). L'uso di sirolimus (SRL) (X²= 9,6 p=0,002) o MMF (X²= 3,6 p=0,05) era significativamente associato all'APTx. Nell'analisi multivariata, tuttavia, solo l'uso di MMF era indipendentemente associato con l'APTx (OR 2,18; p=0,003).

L'APTx, nella nostra popolazione, influenzava in maniera significativa la sopravvivenza sia del Tx sia del Pz. La sopravvivenza del Tx era del 82,5% nei Pz anemici e del 92% nei non anemici (p=0,02). L'influenza dell'APTx sulla sopravvivenza del graft rimaneva significativa (HR 1,62 IC95% 1,09-2,11, p=0,01) anche quando nel modello di Cox veniva inserita la ClCr. La sopravvivenza del Pz era, rispettivamente, del 94,2% e del 97,6% (p=0,01). In questo caso l'influenza dell'APTx rimaneva significativa (HR 1,78 IC95% 1,12-2,56, p=0,03) anche quando nel modello di analisi multivariata erano inserite l'età anagrafica e ClCr.

Conclusioni. L'anemia rappresenta una complicanza frequente del post-Tx con un'influenza negativa sulla sopravvivenza sia dell'organo trapiantato sia del Pz. La funzione renale e la terapia immunosoppressiva rappresentano i principali fattori correlati con l'insorgenza dell'APTx. Una migliore valutazione ed una tempestiva correzione del quadro anemico potrebbero contribuire significativamente a migliorare l'outcome del Pz con Tx di rene.

82

CELLULE T-REGOLATORIE CD4+CD25+FOXP3+ NEL TRAPIANTO DI RENE

Libetta C¹, Portolupi V¹, Margiotta E¹, Sepe V¹, Cosma L¹, Canevari M¹, Meloni F², Morosini M², Dal Canton A¹

¹ U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università e Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo, Pavia; ² U.O. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università e Fondazione I.R.C.C.S Policlinico San Matteo, Pavia

Introduzione. La tolleranza verso il self è controllata da meccanismi di regolazione molto complessi, uno dei principali dipende dall'attività regolatoria dei linfociti. In particolare i linfociti CD4+CD25+ sembrano essere le cellule induttrici ed effettrici, dell'attività regolatoria. Recentemente la trascrizione del fattore *forkhead* (Foxp3) è stato identificato come un marker essenziale e specifico delle cellule T-regolatorie (Treg). L'effetto della terapia immunosoppressiva sulle cellule Treg (CD4+CD25+), non è ancora completamente chiaro. Nei protocolli clinici l'introduzione del basiliximab come trattamento usato nella prima fase della terapia immunosoppressiva come induzione, effettivamente ha ridotto la percentuale di episodi di rigetto acuto, ma non si conosce il suo effetto sulla tolleranza.

Scopo. In questo studio abbiamo analizzato gli effetti della terapia di induzione con basiliximab associata ad un regime immunosoppressivo standard: inibitori delle calcineurine (CsA), micofenolato mofetile (MMF) e steroidi sull'attività delle cellule regolatorie CD4+CD25+ *in vivo*.

Metodi. Ventitré trapiantati di rene da donatore cadavere (14 maschi e 6 femmine) sono stati arruolati nello studio. A tutti i pazienti è stato eseguito prelievo di sangue intero (20 ml) prima di essere sottoposti ad intervento di trapianto e prima della assunzione di terapia immunosoppressiva di induzione (BAS) e tale prelievo è stato ripetuto dopo un mese dal trapianto (Tx 1m). Tutti i pazienti arruolati non hanno presentato segni clinici ed istologici di rigetto né hanno sviluppato infezioni. La percentuale ed il numero assoluto dei linfociti T CD4+CD25+ e Foxp3+ è stata analizzata attraverso la citofluorimetria a flusso, con anticorpi CD4-PE, CD25-FITC e Foxp3-PE.

Risultati. I nostri risultati sono riportati nella Tabella come media ± DS.

	BAS (%)	Tx 1m (%)	BAS (n)	Tx 1m (n)
CD4+CD25+	8,4 ±4,6*	0±0	585,7±384,5*	0±0
CD4+CD25+foxp3+	1,39±0,96*	0±0	93,3±61,1*	0±0

Conclusioni. I dati preliminari di questo studio indicano che le cellule ad attività regolatoria CD4+CD25+ sono completamente soppresse dopo 1 mese dalla terapia immunosoppressiva adiuvata dall'induzione con basiliximab, stesso comportamento sembrano avere anche i linfociti Foxp3+. Questi risultati suggeriscono che la terapia di induzione con basiliximab, potrebbe inibire la tolleranza nei pazienti trapiantati di rene.

84

IL TRAPIANTO RENALE MODIFICA IL PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE DEL PAZIENTE IN EMODIALISI

Mangino M¹, Ciccone M², Maiorano A¹, Simona S¹, Porreca S¹, Schena F.P¹, Pertosa G¹, Grandaliano G¹

¹ UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, DETO, Università di Bari, Policlinico di Bari, Bari; ² UOC di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare DETO, Università di Bari, Policlinico di Bari, Bari

Introduzione. Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti emodializzati (HD), nei quali l'aterosclerotico assume caratteri progressivi ed evolutivi severi. Nei pazienti trapiantati di rene (TX) il rischio cardiovascolare si riduce rispetto agli emodializzati, rimanendo, tuttavia, significativamente più alto rispetto alla popolazione generale.

Scopo. Valutare il ruolo del trapianto renale nel modificare il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti ED con particolare attenzione ai fattori di rischio cardiovascolare emergenti.

Pazienti e metodi. Abbiamo studiato 88 pazienti in HD (49 M e 39 F, età media 51,6 anni, età media dialitica 51,67 mesi, BMI medio di 23,83 Kg/m²) in lista di attesa per trapianto renale e 56 pazienti TX (35 M e 21 F, età media 49,2 anni, a 51,3 mesi dal Tx, BMI medio di 24,6 Kg/m²). Abbiamo dosato i livelli sierici di colesterolo totale, glucosio ed insulina. La funzione renale è stata valutata utilizzando la clearance della creatinina stimata secondo la formula MDRD. L'infiammazione sistemica è stata valutata mediante il dosaggio della proteina C-reattiva (pPCR). L'HOMA Index (Homeostasis Model Assessment) è stato utilizzato per valutare la resistenza all'insulina. In tutti i pazienti è stata eseguita una valutazione ecografica dello spessore intima-media (IMT) carotideo per valutare il livello di danno vascolare.

Risultati. I livelli medi di colesterolo totale risultavano significativamente (p<0,001) più alti nel gruppo TX (190,8±21,1 mg/dl) rispetto al gruppo HD (145,3±16,3 mg/dl). I valori medi di PCR nella popolazione in HD (0,87±0,1 mg/dl) erano significativamente (p<0,001) più elevati rispetto ai valori medi osservati nei TX (0,30±0,10 mg/dl). I livelli medi di emoglobina risultavano (p=0,0002) più alti nel gruppo dei TX (12,1±1,3 g/dl) rispetto ai pazienti in HD (10,9±1,4 g/dl). Lo studio con ecodoppler dei vasi sovra-aortici evidenziava un valore medio degli IMT nella popolazione HD pari a 0,97±0,12 mm, con una differenza statisticamente significativa (p<0,0001) rispetto ai pazienti TX (0,75±0,10 mm). Nei pazienti in HD l'IMT era significativamente correlato solo con la PCR (r=0,39; p=0,001), mentre tale correlazione non risultava significativa (p = 0,5) nella popolazione dei pazienti TX. Significativa, invece, risultava la correlazione tra IMT carotideo e HOMA Index (p=0,007) e tale correlazione rimaneva significativa anche dopo l'introduzione nel modello multivariato dell'età anagrafica.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che nei pazienti HD il principale fattore di rischio cardiovascolare è rappresentato dall'infiammazione, mentre nei pazienti con TX il principale meccanismo alla base del danno vascolare sarebbe rappresentato dalla resistenza all'insulina indotta dalla terapia immunosoppressiva.

83

UN CASO DI SARCOMA DI KAPOSI NELL'ERA DELLA RAPAMICINA

Gemelli A, Basso A, Moscardin R, Tineo M, D'Angelo A, Bonfante L
Cattedra e Divisione di Nefrologia, Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova, Padova

Il Sarcoma di Kaposi (SK) è una neoplasia cutanea la cui incidenza nei pazienti trapiantati è di gran lunga maggiore rispetto alla popolazione generale (400-500 volte). Alla patogenesi della neoplasia possono contribuire sia l'infezione da parte di un virus oncogeno, Herpes virus 8 (HHV 8) che lo stato di immunodepressione causato dai farmaci anti-rigetto. Non esiste allo stato attuale una terapia specifica per SK e l'infezione da HHV8 nel paziente trapiantato. Due sono gli approcci terapeutici da adottare in questo caso: l'utilizzo di chemioterapici e la riduzione dell'immunosoppressione (che da sola può essere sufficiente per le forme localizzate), condizione quest'ultima che però aumenta il rischio di rigetto.

Riportiamo in tale sede un caso di Sarcoma di Kaposi HHV8 correlato in un paziente sottoposto a doppio trapianto renale nel 2005 per nefropatia misconosciuta.

In anamnesi erano presenti diabete mellito tipo II, ipertensione arteriosa, diverticolosi del colon, cardiopatia ipertensiva. Dopo il trapianto la ripresa funzionale è risultata lenta, ma i referti delle due biopsie eseguite in 11° e 17° giornata hanno escluso segni di rigetto acuto. L'immunosoppressione è stata indotta con siero antilinfocitario e rapamicina mentre lo schema di mantenimento prevedeva l'utilizzo di rapamicina, micofenolato e corticosteroidi.

Nel novembre 2006 per il progressivo peggioramento degli indici di funzionalità renale (creatinina 204 µmol/L, clearance di 35 ml/min) si è provveduto ad eseguire una biopsia renale che testimoniò presenza di infezione da polyoma virus.

Nel successivo marzo per ulteriore scadimento degli indici di funzionalità renale (416 µmol/L creatinina, clearance 15 ml/min) si è ripetuta una biopsia renale il cui esito ha dato segni di nefropatia cronica sclerosante dell'allograft di grado lieve ed associata nefropatia da polyoma virus.

Nel marzo 2007 è stata eseguita biopsia cutanea all'arto inferiore destro per la presenza di papule violacee e discromie, con quadro istologico suggestivo per SK. Si è provveduto, in accordo con il collega oncologo, a sospendere la rapamicina e ridurre gradualmente la terapia corticosteroidea.

Per la stadiazione dell'SK sono state eseguite una TAC total body, una EGDS ed una broncoscopia che hanno escluso localizzazioni extracutanee. È risultata invece positiva la ricerca degli Ac anti-HHV8 su campione ematico. Il paziente è stato quindi sottoposto a ciclo chemioterapico di otto sedute con Doxorubicina liposomiale 35 mg e.v. (20 mg/m²) a cadenza bisettimanale. La terapia ha portato alla risoluzione del quadro clinico ed obiettivo causando però anemia (Hb=8,7 g/dl) corretta mediante emotrasfusione.

(segue)

A causa della sospensione della assunzione di farmaci antirigetto si è verificato un progressivo peggioramento della funzionalità renale che ha reso necessario effettuare trattamento emodialitico al ritmo di una seduta alla settimana.

Segnaliamo con questo case report come l'utilizzo della rapamicina non sia stato sufficiente ad evitare al paziente l'insorgenza di un SK. La rapamicina infatti è stata considerata non solo per le sue potenzialità antirigetto nel campo trapiantologico ma anche come inibitore della crescita di cellule neoplastiche umane. Riteniamo quindi che anche in presenza di farmaci immunosoppressivi dotati di azione antiproliferativa sia necessario attuare tutte le misure di screening mirate alla diagnosi precoce delle patologie neoplastiche.

LE DIMENSIONI RENALI ALL'ECOGRAFIA SONO CORRELATE CON IL FILTRATO GLOMERULARE NEI TRAPIANTATI E NEI DONATORI DI RENE

Abdelkawy H¹, Paleologo G², Barsotti M², Grassi G¹, Tregnaghi C², Rizzo G², Donadio C¹
¹U.O. Nefrologia, Università di Pisa, Pisa; ²U.O. Nefrologia e trapianti Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione. La misura del filtrato glomerulare (GFR) è lo standard di riferimento per valutare la funzione renale. Nella pratica clinica spesso la funzione renale è stimata dalla creatinemia (CREAT) o dalla cistatina C (CIS) oppure il GFR è stimato sulla base di formule dalla CREAT. L'ecografia renale bidimensionale viene impiegata per valutare la morfologia renale.

Scopo di questo studio è di valutare la relazione tra le dimensioni renali misurate all'ecografia e il GFR in pazienti trapiantati di rene e in donatori viventi di rene.

Pazienti e metodi. Il GFR (clearance urinaria del ^{99m}Tc-DTPA), CREAT e CIS sono stati misurati in 33 donatori viventi di rene (28 F, 5M; CREAT 0.81-1.90 mg/dl) e 30 pazienti trapiantati di rene (8 F, 22 M; CREAT 0.96-2.42 mg/dl). Il GFR è stato inoltre stimato con la formula di Cockcroft e Gault (CG) e con l'equazione semplificata dello studio MDRD. Lunghezza, larghezza e spessore dei reni sono stati misurati mediante ecografia (AU530, Esaote Biomedica).

Risultati. La lunghezza ecografica del rene è risultata il parametro morfologico meglio correlato con il GFR. La correlazione con il GFR è risultata più stretta nei donatori ($r=0.639$; $p<0.00007$) che nei trapiantati ($r=0.511$; $p<0.005$). Ad ogni modo il diametro longitudinale renale aveva una correlazione con il GFR migliore di quella di CREAT e CIS ed analoga a quelle di CG e MDRD GFR. L'accuratezza del diametro renale come indicatore di GFR <50 ml/min non era significativamente diversa da quella dei test di laboratorio.

Conclusione. Le dimensioni renali all'ecografia correlano strettamente con GFR, quindi l'ecografia è in grado di fornire informazioni anche sulla funzione del rene trapiantato e del rene sostituito nei donatori di rene.

85

USO DELL'EVEROLIMUS NELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA POST TRAPIANTO RENALE DA DONATORI MARGINALI

Bonucchi D, Benozzi L, Cappelli G, Ravera F, Davoli D, Albertazzi V, Gissara Z, Mori G, Albertazzi A

U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Policlinico di Modena, Modena

Introduzione e scopi. Per l'aumentato impiego di Donatori Marginali (DM) è molto complesso affrontare insieme la ripresa funzionale ritardata (Delayed Graft Function - DGF), il rigetto acuto (RA), i problemi di guarigione delle ferite (PGF), la nefropatia cronica del trapianto (Chronic Allograft Nephropathy - CAN) e la tossicità a lungo termine da Inibitori delle Calcineurine. Secondo lo Studio Everest, che suggerisce l'utilità dell'associazione di Everolimus (Ev) ad alte dosi a Ciclosporina (CyA) a basse dosi, abbiamo iniziato uno studio osservazionale (HPK2), non randomizzato, monocentrico mirato a proteggere pazienti (pz) e graft (g) dalle complicanze precoci e tardive del trapianto.

Metodi. HPK2 comprende basiliximab in G0 e G4, Acido Micofenolico 720 mg due volte al dì da G0 fino allo switch ad Ev (con una sovrapposizione massima di 7 giorni), CyA ritardata a 2 mg/kg due volte al dì da quando la creatinemia (SCr) è inferiore ai 3 mg/d (C2 target intorno a 1000 ng/ml). In G21 Ev è iniziato (0.75 mg due volte al dì) e titolato ad un livello target (TLC) di 8-10 ng/ml, mentre CyA è ridotta ad un C2 intorno a 350 ng/ml. Lo Steroide è iniziato a 16 mg/di, dopo un bolo di 500 mg intraoperatorio e di 200 mg in G1. Lo Steroide è scalato a 4 mg entro il 45° giorno. A 6 mesi i livelli target sono 6-8 ng/ml pre Ev e 250 ng/ml per CyA C2.

I donatori marginali sono stati 13 su 20 G: 6 doppi trapianti con uno Score Karpinsky medio (Ks) di 4.5 e 7 singoli (Ks medio 2.7).

Presentiamo qui i risultati di 20 pz seguiti per una media di 12 mesi (intervallo di 3-25). Gli Outcome sono Ev TLC, CyA C2 e SCr da G 25 a G365, sopravvivenza di pz e G, drop-out, prevalenza di diabete mellito post-trapianto (PTDM).

Risultati. Quattro di 24 pz sono stati esclusi prima dello switch a Ev per PGF. Abbiamo osservato 3 DGF (15%), 4 AR dimostrati alla biopsia (3 Banff 1a e 1 Banff 1b) a G7, 70, 90 (drop-out) e 100 (20%). Si sono verificati due IMA (1 fatale dopo 3 mesi, sopravvivenza dei pz 95%); la sopravvivenza censurata per il G è 95%. Il PTDM si è verificato in 3 pz (15%).

(segue)

86

High Protection K2 (Alta Protezione K2) - Livelli dei farmaci e funzione renale per Giorno post operatorio (G) dal trapianto.

HPK2	G 25	30	90	180	210	365
TX n	20	20	19	17	12	10
DM n (%)	13 (65)	13 (65)	13 (68)	13 (76)	9 (75)	8 (80)
C2 CyA m±sd	543±174	269±162	264±97	285±115	266±96	282±72
Evero m±sd	5.5±2.6	7.9±3.7	9.2±3.1	9.2±2.7	9.8±1.9	7.8±1.9
SCr m±sd	1.74±.87	1.51±.65	1.61±.42	1.57±.37	1.75±.42	1.89±.44

I livelli di farmaci sono in ng/ml; SCr mg/dl; DM - Donatori Marginali

Ad un anno, un pz ha sospeso CyA (donatore di 85 anni) e uno ha sospeso lo steroide (PTDM); le dosi medie giornaliere di farmaci sono Ev 1.3 mg, CyA 67 mg e Steroide 3.8 mg.

Conclusioni. In una coorte di G con un'alta proporzione di DM, il protocollo sequenziale HPK2 ha dato risultati soddisfacenti. Questa associazione di farmaci è facile da maneggiare, raggiungendo i livelli target di Ev e CyA entro 10 giorni dallo switch. Nella nostra serie, i PGF non sembrano essere collegati a Ev. Il lieve incremento di SCr a sei mesi può essere spiegato da sovradosaggio dei farmaci e/o dall'aumentata prevalenza di DM nel tempo. Aumentare il numero di soggetti e uno stretto adeguamento della posologia permetterebbe un confronto tra questi diversi fattori. Una biopsia pianificata a 9-12 mesi potrebbe chiarire il problema del rigetto sub-clinico.

87

BODY MASS INDEX COME FATTORE PREDITTIVO NELL'OUTCOME DEL TRAPIANTO RENALE

Greco R, Mancuso D, Papalia T, Mollica A, Tosti F, Barcellona E, Bonofiglio R
U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "Annunziata", Cosenza

Introduzione. Un elevato BMI si correla ad un aumento delle complicanze post-operatorie e dei rischi cardiovascolari post trapianto, ma è ancora poco chiaro il suo ruolo sull'outcome del graft a lungo termine.

Scopi. Questo studio esamina la relazione tra BMI al momento del trapianto e l'andamento clinico del trapianto.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati, retrospettivamente, 195 pazienti caucasici sottoposti a primo trapianto renale (76 F; 119 M) con età media di 44.6 aa (range 16-72 aa) e con un follow up medio di 4.9 aa (range 2-10 aa). Questa popolazione è stata classificata in 4 gruppi sulla base del BMI al momento del trapianto, secondo i criteri della World Health Organization. Il gruppo I includeva i pazienti con BMI<18.5 (sottopeso n=24), il gruppo II con 18.5≤BMI<25 (normopeso n=72), il gruppo III con 25≤BMI<30 (soprapeso, n=77) e il gruppo IV con BMI ≥30 (obesità n=22). L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza dell'organo trapiantato (rientro permanente in dialisi) nei diversi gruppi. Gli end-point secondari erano la ritardata ripresa funzionale dell'organo trapiantato (DGF, intesa come necessità di dialisi nella I settimana post trapianto), il rigetto cronico (comparsa di proteinuria, ipertensione arteriosa ed incremento della creatinemia) ed il rigetto acuto istologicamente accertato. Il rischio relativo (RR) è stato valutato all'analisi uni e multivariata con regressione multipla. Il valore di p<0.05 è stato ritenuto statisticamente significativo.

Risultati. Il valore di RR per i diversi end-point considerati, è riportato in Tabella. In parentesi è indicato il CI = 95%.

	I° BMI<18.5	II° 18.5≤BMI<25	III° 25≤BMI<30	IV° BMI ≥30
Perdita trapianto	1.019* (1.007 - 1.031)	0.682** (0.566 - 0.798)	1.143** (1.077 - 1.209)	1.189** (1.041 - 1.337)
DGF	1.038 (0.801 - 1.275)	0.796** (0.614 - 0.978)	1.014 (0.917 - 1.111)	1.177** (1.086 - 1.268)
Rigetto Cronico ad 1 anno	1.032* (1.013 - 1.051)	0.764** (0.580 - 0.948)	1.116* (1.009 - 1.223)	1.370** (1.141 - 1.599)
Rigetto Acuto: ad 1 anno	1.044 (0.989 - 1.079)	0.713** (0.641-0.785)	1.027* (1.010 - 1.044)	1.292** (1.074- 1.510)

* p< 0.05

** p< 0.01

(segue)

USO DEL MEZZO DI CONTRASTO SONOVUE NELLA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE E COMPLICAZIONI DEL RENE TRAPIANTATO

Benozzi L¹, Cappelli G¹, Bonucchi D¹, Davoli D¹, Savazzi A¹, Albertazzi A¹, Torricelli P², Montecchi M², Grossi A², D'Alimonte P²

¹ U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Policlinico di Modena, Modena; ² Dipartimento di Radiologia, Policlinico di Modena, Modena

Introduzione e scopo. Valutare l'utilità del mezzo di contrasto ecografico nello studio del paziente portatore di trapianto renale rispetto all'ecocolore Doppler di routine e indici di resistenza (IR).

Materiali e metodi. Da dicembre 2006 ad agosto 2007 15 pazienti sottoposti a trapianto renale sono stati valutati con ecocolore Doppler standard e con mezzo di contrasto ecografico in quinta (T0), quindicesima (T1) e trentesima (T2) giornata post trapianto.

La funzionalità renale è stata monitorata giornalmente con esami di laboratorio, l'immunosoppressione controllata mantenendola nei range terapeutici e in 4/15 pazienti è stata anche eseguita agobiopsia renale per acuto peggioramento funzionale.

Pazienti esaminati: 13 maschi 2 femmine, età tra 17-70 anni (media 49.5), peso corporeo tra 47 e 98 Kg (media 70.5 Kg), 4/15 trapiantati da donatore vivente, 11/15 trapiantati da donatore cadavere con rene singolo, 1/15 da donatore cadavere con doppio rene.

Terapia immunosoppressiva: induzione basiliximab, poi steroide a scalare, 11/15 Ciclosporina, 4/15 Tacrolimus, 13/15 Mlcufenolato Mofetile.

Valutazione con ecocolore Doppler di routine: morfologia renale, vascolarizzazione, color Power Doppler sull'arteria principale, interlobare e arcuata, studio del picco sistolico (MAS m/sec), picco diastolico (MIN m/sec), indici di resistenza (IR), indici di plasticità (IP).

Valutazione tramite mezzo di contrasto ecografico SonoVue (5 ml e.v.): flusso arterioso a livello dell'arteria interlobare e corteccia renale usando la curva di tempo-intensità (TIC) elaborata dal software. Tempo di picco di intensità (TTP) tra questi due territori vascolari determinato dal livello di picco (Peak), volume di sangue (RBV), flusso ematico (RBF) in quella sede e tempo per ottenere la metà del picco di intensità (T/2).

Risultati. Secondo la funzionalità renale dopo trapianto i pazienti sono stati divisi in tre gruppi:

10/15 buona funzionalità del rene trapiantato, gruppo di controllo (gruppo C).

2/15 pazienti con ritardata ripresa funzionale (un caso studiato anche con biopsia renale) (gruppo NTA).

3/15 rigetto acuto (3/3 studiati tramite biopsia renale, 1/3 steroide-resistente) (gruppo RA)

Creatininemie medie e filtrato glomerulare per tutti i pazienti dello studio.

(segue)

Conclusioni. Nella nostra popolazione la presenza di obesità del ricevente (Gruppo IV) si è dimostrata significativamente associata ad un aumento del RR per tutti gli end-point considerati. Anche i pazienti del gruppo III presentano un rischio elevato per tutti gli eventi, eccetto la DGF. Il basso BMI (Gruppo I), invece, correla significativamente solo con il rischio di sviluppare rigetto cronico e con il rischio di perdita del trapianto. Infine, la condizione di normopeso (Gruppo II) si è dimostrata significativamente protettiva verso tutti gli end-point studiati. Alla luce di questi risultati il BMI dovrebbe essere più attentamente valutato al momento dell'immissione in lista e nel follow-up post-trapianto per ridurre i rischi di perdita dell'organo e ottenere un migliore outcome.

88

	Creatinine	GFR ml/min
5° giorno	3.7 ± 2.6 mg/dl	37.65 ± 45.34
15° giorno	1.9 ± 1.3 mg/dl	59.94 ± 42.10
30° giorno	1.7 ± 1.2 mg/dl	63.16 ± 44.42
	p< 0.05	p< 0.05

Risultato dell'ecografia eseguita con mezzo di contrasto rispetto all'Ecocolore Doppler di routine IR e IP a differenti tempi dello studio.

	T0 (media+/- DS)	T1 (media+/- DS)	T2 (media+/- DS)	p T0 vs T1	p T0 vs T2	p T1 vs T2
IP	2,14±0,98	1,96±0,79	1,60±0,73	-	-	-
IR	0,83±0,13	0,77±0,12	0,73±0,10	-	0,02*	-
Peak	5,64±10,8	61,48±10,89	65,78±5,92	-	-	-
TTP	14,87±3,71	16,34±7,27	16±5,35	-	-	-
RBV	3925,86±1715,59	6423,97±4146,57	7332,11±3976	0,05*	0,02*	-
RBF	71,03±13,79	80,23±12,26	85,49±7,27	0,01*	0,00*	-
T/2	60,22±15,13	72,64±38,84	79,61±37,55	-	0,03*	-

La valutazione della creatinemia, il filtrato glomerulare e i risultati ecografici hanno evidenziato una significatività statistica (p<0.014) tra il filtrato glomerulare ml/min ad un mese dal trapianto e il valore T/2 ottenuto al primo controllo ecografico eseguito con il contrasto SonoVue.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono un possibile ruolo del mezzo di contrasto ecografico SonoVue nella valutazione delle complicazioni e della funzionalità renale nell'immediato post trapianto con possibilità prognostica nel medio termine.

89

UN NUOVO APPROCCIO PER MODULARE IL DOSAGGIO DELLA CICLOSPORINA NEL TRAPIANTO DI RENE IN SOGGETTI HIV+. STUDIO PRELIMINARE

Maggiore U, Bovino A, Melfa L, Vaglio A, Pilotti E, Salati A, Bignardi L, Zanelli P, Grasselli C, Gnappi E, Buzio C
 Reparto Trapianti, U.O. Complessa di Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

Introduzione. Dosare correttamente la ciclosporina (CsA) nei trapiantati di rene (tp) HIV+ è difficile a causa delle sue forti interazioni con i farmaci antiretrovirali. Finora l'aggiustamento posologico si è basato principalmente sul C⁰ [Am J Transplant 2007; 7: 2816]. Purtroppo, sia il C⁰ che il C² della CsA correlano poco con l'AUC ("area sotto la curva" del farmaco, il gold standard per valutarne l'esposizione) [Transplantation 2005; 80: 13]. Recentemente uno studio multicentrico su 18 tp HIV+ ha evidenziato una drammatica incidenza di episodi di rigetto (52% a un anno e 70% a tre anni), probabilmente favorita dalle difficoltà di aggiustarne la posologia unicamente in base ai suoi livelli [Am J Transplant 2008; 8: 355].

Scopi e metodi. Per risolvere tali difficoltà abbiamo pensato di modulare il dosaggio della CsA nei tp HIV+, in base a due parametri: uno farmacodinamico, l'Immunknow Cylex (iATP), che misura la risposta T-cellulare globale CD4+ (target principale della CsA) come sintesi intracellulare di ATP; l'altro farmacocinetico, l'AUC₀₋₂₄ approssimata (aAUC₀₋₂₄), stimata sulla base di 6 soli prelievi eseguiti entro le ore 14:00. Entrambi sono stati scelti per la loro facile applicabilità routinaria e la pronta disponibilità dei risultati entro 24 h. Il target dell'aAUC₀₋₂₄ (ng/mL hr) era 11000-17000 sino a 6 settimane, e poi 7200-12000. Abbiamo recentemente applicato questa strategia a tp da cadavere su 2 pazienti (Pz) maschi HIV+ (Pz 1: 41 anni, 3 mismatch HLA, PRA-max pre-tp 3%, follow-up 5 mesi; Pz 2: 49 anni, 4 mismatch HLA, PRA-max pre-tp 13%, follow-up 2 mesi). Il trattamento immunosoppressivo si è basato in entrambi su basiliximab, CsA (dal giorno 0), micofenolato mofetile, e metilprednisolone (4 mg dopo 40 giorni dal tp); quello antiretrovirale includeva in entrambi un inibitore della proteasi "boosted" con ritonavir (PI-RTV). In base alla letteratura [Am J Transplant 2007; 7: 2816], che prevede per tale associazione una dose di CsA di 25 mg ogni 12-48 hr dopo 3 mesi dal tp, abbiamo iniziato con una dose/die di 1 mg/Kg alle ore 8:00 (PI-RTV somministrato ore 12:00 e/o più tardi).

(segue)

EFFETTO DEL TACROLIMUS SULL'INCIDENZA DI DIABETE NEI SOGGETTI HCV+ SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALE

Bovino A, Maggiore U, Bignardi L, Vaglio A, Melfa L, Grasselli C, Gnappi E, Buzio C
 Reparto Trapianti, U.O. Complessa di Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

Introduzione. Nei trapiantati di rene (tpr), il Tacrolimus (Tac) somministrato insieme a metilprednisolone (MP) fa aumentare l'incidenza di diabete a 6 mesi in misura maggiore rispetto alla ciclosporina (CsA). Nei soggetti HCV+ questo fenomeno potrebbe essere ancora più accentuato. Infatti, uno studio di follow-up condotto in USA ha evidenziato che l'uso di Tac nei soggetti HCV+ si associava ad una incidenza di diabete pari addirittura al 58% [J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1374]. Peraltro, quella popolazione era costituita da soggetti in prevalenza neri, in sovrappeso; il Tac veniva usato a dosaggi elevati, e il MP alla dose di 8 mg. Come farmaco "steroid sparing", il Tac dovrebbe, invece, consentire la riduzione del dosaggio di MP, diminuendo così l'effetto diabetogeno nei pz HCV+. Nel nostro centro l'uso di Tac viene associato regolarmente a dosi basse di steroide (MP 4 mg dopo 40 giorni).

Scopi. Abbiamo pertanto voluto verificare se anche in queste condizioni il Tac aumenta l'incidenza di diabete rispetto alla CsA.

Pazienti e metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sui nostri pazienti HCV+ e HCV, che avevano ricevuto il trapianto renale in epoche storiche simili e che erano in trattamento con Tac o CsA. Essi sono stati seguiti per un periodo di 36 mesi dal trapianto. Tre dei 21 tp Tac HCV+ erano riceventi di un donatore HCV+.

(segue)

Risultati.

	1 mese	2 mesi	ultima oss
Paz 1			
iATP ng/mL*	532	367	428
AUC ₀₋₂₄ ng/mL hr	11000	18400	7400
C ₀ ng/mL	208	258	160
Dose CsA mg/die	75	100	70
Creat mg/dL	1.4	1.3	1.3
ClCreat mL/min	67	70	75
CD4/mm ³ (pre-tp: 830)	302	987	1334
Paz 2			
iATP ng/mL	195	367	-
AUC ₀₋₂₄ ng/mL hr	14700	8700	-
C ₀ ng/mL	456	264	-
Dose CsA mg/die	50	20	-
Creat mg/dL	1.2	0.9	-
ClCreat mL/min	56	74	-
CD4/mm ³ (pre-tp:530)	204	290	-

Conclusione. Il dosaggio della CsA, sulla base del suo effetto sulle cellule T CD4+ e, secondariamente, dell'aAUC₀₋₂₄ ha comportato il mantenimento di livelli di C⁰ assai diversi nei due pazienti e talora ben al di sopra dei target consueti. Un follow-up più lungo e su un maggior numero di pazienti è necessario per verificare se questa strategia, di facile applicabilità in regime ambulatoriale, minimizzi realmente il rischio di rigetto acuto e di complicità da CsA quali nefrotossicità, infezioni e neoplasie.

90

Risultati. I dati di confronto sono riportati in Tabella.

	CsA HCV- (n=22)	Tac HCV- (n=22)	CsA HCV+ (n=27)	Tac HCV+ (n=21)	valore p [§]
Età	48	51	46	49	n.s.
Maschi %	64	68	56	48	n.s.
Diab* %	5	0	11	14	0.07 ^{HCV+ vs -}
Glicemia	87	88	90	93	0.015 ^{HCV+ vs -}
Hb glicata	5.6	5.5	6.6	6.0	0.004 ^{HCV+ vs -}
MP - gr #	8.6	4.3	6.2	6.1	0.033 ^{Tac vs CsA}
Rigetto %	14	0	7	9	n.s.
P.sistolica	138	133	139	135	0.009 ^{Tac vs CsA}
P.distolica	82	82	83	81	n.s.
Col. Tot.	210	204	216	197	0.009 ^{Tac vs CsA}
Trigliceridi	161	143	165	146	0.017 ^{Tac vs CsA}
Cl. Creat	53	58	55	48	<0.001 ^{HCV+ vs Tac}
Sopr. (%)	100	95	100	95	n.s.

Dati a 36 mesi di follow-up. Le variabili continue sono presentate come medie nell'arco del follow-up, aggiustate per i valori alla baseline.

Dose cumulativa di steroide (metilprednisolone) in grammi

§ Il valore della p si riferisce a differenti confronti come segue: "Tac vs CsA", la differenza significativa è tra Tac e CsA (e non dipende dall'HCV); "HCV+ vs -", la differenza significativa è tra HCV+ e HCV- (e non dipende da Tac o CsA); HCV Tac, la differenza significativa è legata all'effetto avverso del Tac negli HCV positivi. Le p per le variabili continue si riferiscono a modelli misti per misure ripetute e, per le altre variabili, al test esatto di Fisher o al Log-rank Test.*

**incidenza cumulativa di diabete, non corretta per il rischio competitivo del decesso e dell'ingresso in dialisi.*

Conclusioni. Questo studio retrospettivo, condotto su un limitato numero di pazienti, fornisce evidenza che l'uso di tacrolimus, associato a steroide a basse dosi (4 mg dopo 40 giorni dal tpr), non si associa ad un rilevante aumento dell'incidenza di diabete nel soggetto HCV+ sottoposto a trapianto renale.

91

IL PROBLEMA SOMMERSO DELL'INFEZIONE OCCULTA DA HBV NEI PAZIENTI IN ATTESA DI TRAPIANTO RENALE

Fenoglio R¹, Quaglia M¹, Lazzarich E¹, Bruschetta E¹, Cornella C¹, Minisini R¹, Pirisi M¹, Stratta P¹, Cena T², Magnani C²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università del Piemonte Orientale; Ospedale Maggiore della Carità, Novara; ²Servizio di Epidemiologia e statistica, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

Introduzione. Le epatiti virali rappresentano da sempre un problema rilevante nei dializzati e nei trapiantati di rene. In questi ultimi si stima che l'HBsAg positività nel mondo si aggiri attorno al 10-20% ed abbia un impatto prognostico negativo con aumentato rischio di mortalità, più rapida evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma, oltre che sull'andamento del trapianto (Tx). Recentemente è emersa in letteratura la possibilità di rilevare un'infezione occulta da HBV, cioè non rilevabile con i normali test sierologici. Tale condizione assume grande importanza nel Tx, dove la terapia immunodepressiva aumenta la suscettibilità del pz alle infezioni, favorendo una riattivazione del virus B.

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza di HBV occulto nei pz in lista d'attesa (LAT) per Tx renale nella nostra Regione; identificare fattori di rischio o situazioni predisponenti tale condizione; quantificare l'incidenza post-Tx di infezione occulta; monitorare i pz sottoposti a Tx durante lo studio per valutare se l'immunodepressione possa determinare riattivazione virale.

Metodi. Sono stati arruolati 300 pz in LAT, unico criterio di esclusione l'HBsAg positività; a tutti è stato prelevato un campione di sangue periferico pre-dialisi. Dei 300 pz, 47 sono stati sottoposti a Tx renale durante lo studio ed è stato loro prelevato un ulteriore campione a 1 mese e uno a 6 mesi dal trapianto; i campioni sono stati analizzati con la nested-PCR. Il riscontro di almeno 2 delle 4 regioni genomiche amplificate (S, core, X, Pol) ha definito la positività per HBV occulto. Per ogni pz sono state raccolte informazioni anamnestiche e di laboratorio per valutare i fattori di rischio.

Risultati. La prevalenza di HBV occulto nei pz in LAT è risultata del 3.33% (10/300). L'infezione è risultata più associata all'etnia africana ed asiatica che alla caucasica (6.25% e 33.33% di positivi rispettivamente vs 2.8%; p=0.001), alla presenza di anticorpi anti-HCV (10% di soggetti con anticorpi anti-HCV tra i negativi per infezione occulta vs 30% tra i positivi; p=0.0440) e a pregressa epatopatia (p=0.0198). L'incidenza di infezione occulta dopo Tx è risultata del 4.44% (2 pz su 44 negativi a tempo 0 si sono positivizzati), mentre i 3 pz positivi si sono negativizzati ai controlli successivi.

Conclusioni. L'HBV occulto è un fenomeno di rilevante importanza nei pazienti dializzati (3.33%), soprattutto in previsione dell'immunodepressione correlata al tx renale. L'infezione occulta è più frequente nei pz provenienti da paesi dove l'HBV è più diffuso, nei pazienti HCV positivi e con storia di pregressa epatopatia. Il significato clinico delle modifiche di positività dell'HBV occulto nei post Tx non è ancora chiaro ed è incerto l'impatto sull'esito del Tx stesso in assenza di dati della letteratura; sono necessari studi a più lungo follow-up per valutare la possibilità di riattivazione virale nella storia del trapiantato di rene.

92

L'ULTRASessantacinquenne e il trapianto di rene (rTx): VALUTAZIONE COMPARATIVA CON UNA POPOLAZIONE DI CONTROLLO DI ETÀ < 65 ANNI

Giraudi R, Ferrario A, Messina M, Mezza E, Vigotti F.N, Lavacca A, Quercia A, Fop F, Segoloni G

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, Torino

Introduzione. Negli ultimi 2 decenni all'anziano si tende sempre più frequentemente ad offrire il trapianto di rene, mediante un'allocazione per età, anche per evitare di creare un divario con l'età sempre più avanzata della popolazione in dialisi.

Scopo. Confrontare per sopravvivenza e complicanze immunologiche e non, gli anziani con una popolazione più giovane (< 65 anni).

Pazienti e metodi. Studio retrospettivo caso-controllo in cui sono stati analizzati 453 rTx eseguiti nel nostro Centro: 151 rTx consecutivi in riceventi con età ≥ 65 anni a partire da inizio attività e 302 rTx di controllo in riceventi con età compresa tra 35-64 anni, estratti casualmente tra i rTx complessivi effettuati fino al 30 Settembre 2007. Le caratteristiche demografiche delle due popolazioni, casi vs controlli, sono rispettivamente: età media 68.1 ± 3.07 anni vs 51.17 ± 10.57, ratio M/F 101/50 vs 193/108, mediana anni di dialisi 4.34 [0.4-16.6] vs 4.24 [0.35-44.3], singoli trapianti 94.7% vs 85.8%, ritrapianti 5.3% vs 14.2%, trapianti combinati 0% vs 5%; mediana follow-up 2.8 [0-16.1] anni vs 3.6 [0-17.6].

Risultati. Le sopravvivenze del rene e del paziente al 1°, 5° e 10° anno sono risultate statisticamente significative nel confronto casi vs controlli: 83%, 66% e 48% vs 94%, 82% e 62%, 89%, 75% e 58% vs 98%, 93% e 79%. La significatività si annulla confrontando la sopravvivenza dell'organo censorizzata per l'evento morte: 92%, 84% e 78% vs 95%, 86% e 72%, rispettivamente nei casi e nei controlli.

Si sono notate differenze statisticamente significative rispettivamente nei casi vs i controlli per: la ritardata ripresa funzionale 45.6% vs 31.5%, UTI recidivanti 76% vs 60%, complicanze cardiovascolari 40% vs 18%, complicanze urologiche 36% vs 26%, neoplasie solide 20% vs 8%. La significatività non è stata raggiunta per: rigetto acuto 24.4% vs 19.9%, polmoniti 30% vs 22%, infezione da CMV 53% vs 38%, diabete 21% vs 20%. Le cause di morte nei casi (decessi 23%) vs i controlli (decessi 9%) sono così distribuite: patologie cardiovascolari 43% vs 28%, sepsi 31% vs 27%, neoplasie 23% vs 11%. Il 18% dei casi ha perso il rene per il decesso vs 1% dei controlli (p<0.05).

Conclusioni. Nell'anziano, i risultati in termini di sopravvivenza dell'organo, confortano la scelta operativa del nostro centro fin dall'inizio dell'attività, nonostante la non ridotta l'incidenza di rigetti acuti (non irreversibili) osservata. Innegabile è invece l'aumentata mortalità dell'anziano, specie per cause neoplastiche e cardiovascolari. È anche stata rileva-

(segue)

LA PERITONITE SCLEROSANTE DOPO IL TRAPIANTO DI RENE: UNA NUOVA "EMERGENZA" IN NEFROLOGIA?

Fenoglio R¹, Turello E¹, Palmieri D¹, Maffei S³, Messina M², Bozzola C⁴, Segoloni G², Stratta P¹

¹CDU Nefrologia e Trapianto Ospedale Maggiore di Novara, Novara; ²Ospedale Molinette di Torino, Torino; ³Ospedale CTO di Torino; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche Università Piemonte Orientale, Novara

La peritonite sclerosante (PS), finora considerata una grave ma rara complicanza della dialisi peritoneale (DP), sta suscitando un interesse sempre maggiore per un incremento dei casi segnalati in pazienti (pz) sottoposti a trapianto renale (Tx). A partire dagli anni 80 sono state riportate prevalenze molto variabili soprattutto per la mancanza di una definizione "uniforme". La ISPD ha definito la PS come una sindrome caratterizzata da ostruzione intestinale continua/intermittente/ricorrente associata o no ad incremento degli indici di flogosi, da ispessimento del peritoneo, fibrosi, calcificazioni e "incarceramento" delle anse intestinali visibile con indagini radiologiche o all'ispezione macroscopica.

Abbiamo valutato 4 casi di PS diagnosticati dopo Tx al fine di evidenziare fattori favorevoli tale patologia prima o dopo il Tx e l'evoluzione del quadro clinico.

	Sesso (aa)	Età di base	Nefropatia (mesi)	Durata DP	Metodica peritoniti	Numero (mesi)	Durata Tx
Pz 1	M	26	Malformazione rene	57	APD	1	18
Pz 2	F	47	IRC ndd	68	CAPD	> 6	6
Pz 3	F	63	Nefrite Interstiziale	48	CAPD	1	42
Pz 4	F	57	Nefrite Interstiziale	144	CAPD	1	24

Tutti i pz avevano seguito schemi dialitici differenti, 2 erano i sistemi utilizzati ma tutti con tampone lattato; diverso è risultato anche il numero e il decorso delle peritoniti. Un'importante discrepanza è stata registrata anche nella tempistica della comparsa dei sintomi clinici rispetto al momento del Tx. Il quadro di presentazione è stato suggestivo in 3 dei 4 pazienti che hanno richiesto l'ospedalizzazione per 1 o più episodi di sub occlusione intestinale con aspetto radiologico (TC) patognomonico per la PS: ispessimento delle anse impaccate tra di loro. In 1 paziente il decorso clinico è stato molto più subdolo ed ha condizionato un "ritardo" della diagnosi. In tutti 4 i pz il quadro clinico è stato supportato dall'indagine istologica. Al momento della diagnosi tutti i pazienti erano in terapia con inibitori delle calcineurine e steroide a basse dosi, 1 anche con micofenolato. Tutti i pz sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di adesiolisi delle anse, in due si è resa necessaria l'ileostomia. In ¾ pz l'evoluzione è risultata favorevole mentre il 4° pz è deceduto a poca distanza dalla diagnosi.

In conclusione i pz coinvolti nella PS dopo Tx hanno differente storia dialitica peritoneale, per metodica, durata e numero/decorso degli episodi infettivi ed anche per la tempistica di comparsa dei sintomi clinici rispetto al Tx: l'evoluzione della PS è correlata con i tempi della diagnosi. Nei 4 casi si evidenziano difficoltà nel trovare punti comuni quali fattori favorevoli lo sviluppo di PS sia nell'ambito della storia dialitica che nel post-trapianto con necessità di casistiche più ampie e più lunghe osservazioni.

93

ta una statisticamente maggiore incidenza di complicanze urologiche e UTI. Pertanto, all'ultrasessantacinquenne in dialisi può essere offerta la migliore qualità di vita data dal trapianto, a patto che siano messi in atto uno screening rigoroso pre trapianto, una costante profilassi e/o cura delle complicanze e soprattutto un'immunodepressione modellata sulla fragilità dell'età.

INCIDENZA DI RIGETTO ACUTO IN PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE TRATTATI CON EVEROLIMUS O INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Sepe V, Giuliano M.G, Adamo G, Libetta C, Dal Canton A
U.O. Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavia

Introduzione e scopi. È stata analizzata retrospettivamente ad un anno dal trapianto di rene (Tx) l'incidenza bioptica di rigetto acuto (RA) in pazienti trattati con everolimus (EVL) o inibitori della calcineurina (CI) quale principale immunosoppressore.

Pazienti e metodi. L'induzione prevedeva la somministrazione di metilprednisolone e basiliximab in entrambi i gruppi. Ai pazienti trattati con EVL si somministrava metilprednisone che veniva ridotto sino a 5 mg/die, EVL alla dose iniziale di 1.5 mg/die (3-8 ng/mL) e ciclosporina A (CsA) alla dose iniziale di 4 mg/Kg/die (C2 500-700 ng/mL). Il gruppo trattato con CI (n=23) riceveva metilprednisolone che veniva ridotto sino a 4-8 mg/die, CsA (CsA, n=16) veniva somministrata alla dose iniziale di 8 mg/Kg/die o tacrolimus (FK, n=7) alla dose iniziale di 0.15 mg/Kg/die (tra 8-10 ng/mL), e micofenolato mofetile 1 g due volte al giorno. Le biopsie protocolari venivano eseguite a circa 1, 6 e 12 mesi dal Tx.

Risultati. Sei (46%) dei 13 pazienti trattati con EVL mostravano almeno 1 episodio di RA entro 54±19 settimane dal Tx. Un paziente trattato con EVL mostrava 3 episodi di RA (1 cellulare, 2 vascolari) rispettivamente a 4, 25 e 54 settimane. Complessivamente si osservavano 8 episodi di RA (5 cellulari, 3 vascolari) nei pazienti trattati con EVL entro il primo anno dal trapianto. Due (9%, p=0.016 vs EVL) dei 23 pazienti trattati con CI presentavano un episodio di rigetto acuto cellulare entro 47±9 settimane (P=NS vs EVL) dal trapianto. All'epoca del rigetto acuto entrambi i pazienti erano trattati con FK come principale immunosoppressore. La nefropatia cronica del trapianto non veniva mai osservata nei pazienti trattati con EVL, ma in 2 (9%, p=NS vs CI) dei 23 trattati con CI. La nefrotossicità da CI era presente in 6 (26%) dei 23 pazienti trattati con CI rispetto ad 1 (8%, p=NS vs CI) dei 13 pazienti trattati con EVL. La funzione renale e la proteinuria erano simili in entrambi i gruppi.

Conclusioni. Sebbene EVL abbia un potenziale nel ridurre la nefrotossicità da CI l'associazione con basse dosi di CsA non protegge dal rigetto acuto nel primo anno post-Tx. I nostri dati suggeriscono che CI utilizzati quale principale immunosoppressione rappresentano ancora una efficace terapia di mantenimento post-trapianto mentre studi prospettici potrebbero analizzare i potenziali benefici della conversione ad EVL. Il tempo dal Tx in cui realizzare tale conversione rimane ancora da stabilire.

95

LA FREQUENZA DELLA SLEEP APNEA NEI TRAPIANTATI DI RENE NON DIFFERISCE DA QUELLA DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Parlango G, Tripepi R, Catalano C, Tripepi G, Leonardis D, Biondo A, Zoccali C, Mallamaci F
UO di Nefrologia e Dialisi Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" & CNR-IBIM, Reggio Calabria

Introduzione. La sleep apnea (SA) è uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare non-tradizionali nei pazienti con insufficienza renale cronica, particolarmente nei pazienti che raggiungono lo stadio terminale di malattia (ESRD). Case reports e case-series di piccole dimensioni suggeriscono che la SA può regredire dopo trapianto renale. Studi longitudinali pre-post trapianto sono complessi da realizzare e interpretare in quanto il trapianto di per se riduce alcuni fattori di rischio per la SA ma ne introduce altri come il sovrappeso e l'obesità. Studi descrittivi di confronto nella popolazione generale e in serie consistenti di pazienti trapiantati di rene e studi longitudinali nei pazienti con fallimento del trapianto possono fornire importanti informazioni circa la reversibilità della SA.

Scopo, pazienti e metodi. Abbiamo effettuato studi polisomnografici (registrazione degli episodi di apnea e ipopnea e di desaturazione di O₂) in una serie di 163 pazienti con trapianto di rene funzionante da almeno 1 anno. La popolazione generale di confronto è stata derivata dal Wisconsin Study, uno studio che includeva 602 soggetti scelti con criterio random nella popolazione generale. Inoltre tre pazienti trapiantati sono stati studiati sequenzialmente prima e dopo almeno 1.5 anni dopo il fallimento del trapianto.

Risultati. Nello studio del Wisconsin in un range di età compreso tra 30 e 60 anni, la prevalenza della SA, definita come un numero di episodi di apnea e/o ipopnea per ora, dipendeva dall'età e dal sesso. La forma lieve di malattia (>5-14 episodi di apnea e ipopnea/ora) era rispettivamente del 16% negli uomini e dell'8% nelle donne. La forma severa di malattia (>15 episodi di apnea e ipopnea/ora) era rispettivamente pari al 12% e al 5%. La prevalenza della SA nei trapiantati di rene era sostanzialmente sovrapponibile a quello della popolazione generale (forma lieve: M 22%; F 6%; forma severa M 6% F 2%). Nei tre pazienti trapiantati sottoposti allo studio sequenziale si è registrata un coerente aumento sia della frequenza degli episodi di apnea e ipopnea/ora (Caso 1: da 0.4 a 2.7 episodi/ora; Caso 2: da 0 a 0.5 episodi/ora; Caso 3: da 0.5 a 2.9 episodi/ora) sia degli episodi di desaturazione di O₂ (da 0.1 a 2.1; da 0 a 0.1 e da 0 a 0.6 episodi/ora).

Conclusioni. In questo studio, che è la prima larga rilevazione polisomnografica della SA nei trapiantati di rene, la frequenza della SA in questi pazienti non differisce da quella della popolazione generale negli stessi strati di età e sesso. Il numero di episodi di ipopnea/apnea e di desaturazione di O₂ aumenta dopo il fallimento del trapianto renale. L'insieme di queste osservazioni indica che la SA secondaria all'insufficienza renale è quasi totalmente reversibile. La diminuzione del rischio cardiovascolare che si verifica dopo trapianto renale, un fenomeno in larga parte indipendente dai fattori di rischio tradizionali, può essere in parte spiegato dall'effetto favorevole del trapianto sulla sleep apnea.

97

MANCATA RISPOSTA AL RITUXIMAB IN DUE CASI DI RECIDIVA DI GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA DOPO TRAPIANTO RENALE

Amore A, Peruzzi L, Camilla R, Gianoglio B, Bonaudo R, Porcellini G, Coppo R
Divisione di Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Ospedale Regina Margherita, Torino

Introduzione. La glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSF) ha un elevato rischio di recidiva su rene trapiantato. Di recente è cresciuto l'interesse verso l'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab), per alcune pubblicazioni che riportavano successi ottenuti in sindromi nefrosiche (SN) corticoido-dipendenti e in alcuni casi di recidiva di GSF nel trapianto (TX).

Scopi. Dal momento che la maggior parte delle pubblicazioni riportano successi, non si può escludere un bias di pubblicazione.

Materiali e metodi. Presentiamo 2 casi di recidiva di GSF trattati senza successo con rituximab. **Risultati.** 1) Ragazzo di 14 anni affetto da GSF (IRC terminale a 3 anni, TX da cadavere a 4 anni). Al TX basiliximab, prednisone, micofenolato e ciclosporina (CsA). Ad 1 mese dal TX recidiva di GSF, avviata plasmateresi (PE) (30 sedute) e ciclofosfamide per os con remissione completa. Dopo 6 anni ricomparsa della proteinuria (GSF istologicamente accertata), parzialmente responsiva agli ACE-I. Al 10° anno post TX graduale declino del GFR e SN. È stato avviato trattamento PE (10 sedute) e CsA sostituita con tacrolimus (TAC). La risposta è stata parziale (riduzione della proteinuria (Pto/Cro) da 15 mg/mg_{Cr} a 10 mg/mg_{Cr}). È quindi stato utilizzato rituximab (4 dosi di 375 mg/m², 1 dose/sett), senza effetti collaterali, ma senza successo. È persistita SN e il paziente ha raggiunto l'IRC terminale dopo 3 mesi.

2) Bambina di 12 anni affetta da GSF (genetica negativa e fattore permeabilizzante positivo) resistente a politerapia. IRC terminale a 7 anni. A 12 anni TX da cadavere dopo 1 seduta di PE pre-TX. Al TX basiliximab, CsA, micofenolato e prednisone. Dopo il TX 10 sedute di PE. Entro 24 ore dal trapianto si è osservata una Pto/Cro nefrosica e nei giorni seguenti oligo-anuria. La biopsia renale (al 9° giorno) mostrava una necrosi tubulare acuta (NTA); i livelli di CsA C2 sono stati mantenuti < 1200 ng/ml (T2) ed avviata dialisi. Dopo 1 mese la CsA è stata sostituita con TAC. Dopo 45 di oliguria una 2a seconda biopsia confermava la NTA, senza segni di rigetto e/o sclerosi.

Parallelamente alla ripresa della diuresi e della funzionalità renale fino ad una CrCl di 35 ml/min/1.73m², la Pto/Cro è aumentata fino a 35 mg/mg_{Cr}. Sono state somministrate 4 dosi di rituximab (375 mg/m²/dose, 1/sett), ottenendo una riduzione molto parziale della Pto/Cro (20 mg/mg_{Cr}) senza effetti collaterali. Vista la mancata risposta, è stato avviato un secondo ciclo di PE (10 sedute). Dopo un ulteriore mese la paziente era persistentemente con SN (Pto/Cro 15-10mg/mg_{Cr}), con funzionalità renale stabile. Dopo 4 mesi la CrCl si è progressivamente ridotta ed attualmente la bambina è in trattamento dialitico.

Conclusioni. Riportiamo casi di recidiva di GSF su trapianto non responsivo al rituximab. Un utilizzo tardivo nel corso della storia naturale nel 1° caso e una resistenza particolarmente severa a tutte le terapie praticate nel 2°, possono in parte rendere conto di questi risultati negativi.

96

EFFICACIA DI UN PROTOCOLLO PRE-EMPTIVO NELLA PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA CMV DOPO TRAPIANTO DI RENE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA DI INDUZIONE CON BASILIXIMAB O CON CAMPATH-1H

Valerio F, Bossini N, Foramitti M, Sandrini S, Setti G, Chiappini R, Cancarini G
Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università ed Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

Introduzione. L'infezione da CMV è una delle più frequenti complicanze infettive dei primi mesi post-trapianto (post-tx) e sembra favorita dall'induzione con farmaci anti-linfocitari. L'efficacia e sicurezza della procedura pre-emptiva per la prevenzione dell'infezione è ancora oggetto di discussione.

Scopi. Valutare efficacia, sicurezza e costi della strategia pre-emptiva per il monitoraggio dell'infezione da CMV nel post-tx in pazienti (pz) sottoposti a terapia (tp) di induzione con Basiliximab o Campath-1h.

Pazienti e metodi. Tra maggio 2004 e agosto 2007, abbiamo iniziato un protocollo di monitoraggio pre-emptivo dell'infezione da CMV (dosaggio quantitativo di CMV-DNA in PCR ogni settimana nel 1° mese post-tx, ogni 15 giorni fino al 3° mese, ogni 30 giorni fino al 6° mese e ogni 3 mesi fino al 12° mese). In caso di infezione (viremia >20.000 cp/ml) o malattia (sindrome virale e/o segni di danno tissutale) è stata effettuata terapia antivirale (rispettivamente valgancyclovir 450 mgx2/die o 900 mgx2/die).

Risultati. Nel periodo in studio, il protocollo è stato applicato in 131/159 (82%) dei pz sottoposti a tx di rene da donatore cadavere presso il nostro Centro. 37 pz (28%) ricevevano induzione con Campath-1h (gruppo Ch) + FK e Sirolimus e 94 (72%) con Basiliximab (gruppo Bx) + FK/Ciclosporina in duplice o triplice terapia. Il 100% dei pz aveva un follow-up di 6 mesi e il 76% di 12 mesi. 13 pz risultavano a rischio (D+/R-); 106 erano R+/D+, 11 D-/R+ e 1 D-/R-.

A 6 e 12 mesi dal tx, la probabilità globale di infezione e malattia nei 131 pz era rispettivamente del 10% e 2.3%; il 100% degli eventi si verificava nei primi 4 mesi post-tx. Nel gruppo Ch e Bx, la probabilità di infezione era rispettivamente del 14% e 9% (p=NS), quella di malattia del 8.2% e 0% (p=0.005). Tutti i casi di malattia (n=3: iperipressia in 2 casi, piastrinopenia e leucopenia in 1 caso) si verificavano in pz D+/R-.

La probabilità di infezione nei vari gruppi sierologici trattati con Campath-1h o Basiliximab, è riportata in Tabella.

	D+/R- (13 pz)	D+/R+ (106 pz)	D-/R+ e D-/R-
Campath-1h	80% (4/5 pz)	3.5% (1/29 pz)	0%
Basiliximab	50% (4/8 pz)	5.3% (4/77 pz)	0%
	p=NS	p=NS	

(segue)

Sono stati eseguiti 1424 test (11±3/pz) con spesa globale di 157.850 € (110,85 €/test). Il costo dei 16 trattamenti (3 malattie + 13 infezioni) è stato di 70.080 €, con una spesa complessiva di 227.240 €. Il costo di una profilassi con valgancyclovir (450 mg x 2/die) per 3 o 6 mesi, da sola sarebbe invece ammontata rispettivamente a 860.670 € (+633.430 €) o 1.721.340 € (+1.494.100 €).

Conclusioni. Nella nostra esperienza, la terapia di induzione con Campath ha aumentato l'incidenza di malattia (peraltro sempre di lieve entità) solo nei pz ad alto rischio. La strategia pre-emptiva è risultata efficace e sicura anche dopo induzione con Campath e meno costosa rispetto alla profilassi. Inoltre, può essere limitata ai soli primi 4 mesi post-tx, con ulteriore vantaggio organizzativo ed economico.

IMPIEGO DI RENI DA DONATORE MARGINALE: RISULTATI DI UN PROTOCOLLO MULTICENTRICO INTERREGIONALE

Sandrini S
Gruppo di lavoro del rene del NITp

La necessità di incrementare il numero di trapianti di rene ha portato ad utilizzare, con la tecnica del "doppio trapianto", reni considerati non idonei per un trapianto singolo standard. Questa nuova procedura ha posto il problema di come selezionare i reni da utilizzare in singolo o in doppio.

Scopo dello studio è quello di verificare, mediante un protocollo operativo multicentrico interregionale, l'efficacia di criteri clinici e morfologici per la valutazione di reni da donatore ultrasessantenne.

In base ai soli dati clinici, i donatori venivano divisi in 2 classi (basso/alto rischio), che comportavano una diversa modalità di valutazione e di impiego dei reni.

Basso rischio (BR) (impiego di reni in singolo, senza biopsia): età < 70 anni, cl. creat. ≥ 60 ml e assenza d'ipertensione severa e/o di gravi complicanze cardiovascolari, di diabete e proteinuria.

Alto rischio (AR) (biopsia obbligatoria, impiego in singolo o in doppio): uno o più dei seguenti fattori: età ≥ 70 anni, cl. creat. < 60 ml/min, presenza di uno dei fattori di rischio sopra elencati.

I riceventi venivano suddivisi in 5 gruppi (G) in base alle modalità di valutazione e di trapianto.

G1°: donatore basso rischio, tx eseguito in singolo senza biopsia. G2°: donatore alto rischio, tx eseguito in doppio dopo biopsia. G3°: donatore basso rischio ma tx eseguito in doppio dopo biopsia. G4°: donatore alto rischio, ma tx eseguito in singolo dopo biopsia. G5°: donatore alto rischio, ma tx eseguito in singolo senza biopsia.

Nel periodo in studio (gennaio '03-dicembre '04) sono stati effettuati 318 trapianti da 181 donatori ≥60 aa. 116 (64%) erano a Basso Rischio, di questi 112 (96,5%) sono stati utilizzati secondo protocollo di G1. 65 donatori (36%) erano ad Alto Rischio, di questi, 58 (89%) hanno effettuato la biopsia come da protocollo di G2, 39 (67%) sono stati usati in doppio, 19 (33%) in singolo. Complessivamente il protocollo è stato rispettato nel 94% dei casi.

Principali risultati in tabella:

	1 gruppo	2 gruppo	3 gruppo	4 gruppo	5 gruppo	P
N. donatori	112	39	4	19	7	
N. trapianti	224	39	4	38	13	
% sopravv organo 24 mesi	86.5	94.9	100	97.4	76.2	NS
% DGF	35	18	50	47	31	
Creat media (mg/dl) 1 aa	1.67	1.40	1.53	1.87	1.50	

Nello stesso periodo, la sopravvivenza del trapianto in 811 riceventi un rene da donatori di età <60 aa è risultata a 24 mesi del 91,6%.

Complessivamente sono falliti 37 trapianti (11,6%): 3 (0,9%) per non ripresa funzionale, 8 (2,5%) per trombosi, 8 per rigetto, 10 (3,1%) per infezione, 8 per altre cause.

Conclusioni. I dati a due anni documentano che la biopsia renale non è necessaria per valutare donatori a basso rischio, ma permette di ottimizzare l'uso di donatori ad alto rischio per età o comorbidità. La non ripresa funzionale è stata una causa marginale di fallimento.

VALUTAZIONE ISTOLOGICA PRE-TRAPIANTO DI RENI PROVENIENTI DA DONATORI ANZIANI. CONFRONTO TRA ESAME RAPIDO A CONGELATORE ED ESAME CON PROCEDURA STANDARD

Sandrini S¹, Tardanico R², Valerio F¹, Setti G¹, Maffei R³, Foramitti M¹, Cancarini G¹
¹ Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università ed Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia; ² Servizio di Anatomia Patologica, Università ed Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia; ³ Cattedra di Chirurgia Generale Università ed Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

Introduzione. L'esame morfologico rappresenta il "gold standard" per la valutazione di reni da donatori anziani. Purtroppo questa valutazione, con procedura tradizionale, richiede 6 o più ore, con evidente prolungamento dell'ischemia fredda. La lettura della biopsia su "congelato" potrebbe ridurre i tempi di valutazione a 15-20 minuti con evidente beneficio per l'intera procedura di trapianto.

Scopo. Valutare l'attendibilità dell'esame rapido a congelatore di biopsie renali nello stabilire l'idoneità di reni da donatori "anziani".

Pazienti e metodi. Sono entrati nello studio reni provenienti da donatori di età ≥ 55 anni. Tutti erano considerati idonei alla donazione sulla base di una valutazione clinica (creat. pl < 1.3 mg/dl; proteinuria < 1 gr). La biopsia veniva eseguita su banco, con ago di 18 Gouze e ripetuta quando non diagnostica (glomeruli < 10). La processazione del congelatore e la lettura comportavano un tempo medio di 15 minuti. La valutazione morfologica considerava 3 comparti: glomeruli, tubuli ed interstizio, e vasi. Ad ognuno veniva assegnato uno score tra 0-3. Reni con score tra 0-4 venivano utilizzati per tx singolo, quelli con score superiore venivano scartati (al momento della valutazione il centro disponeva di un solo rene). Successivamente, la biopsia veniva fissata per la valutazione con procedura standard, utilizzando lo stesso score istologico.

Risultati. Sono stati valutati 105 dei 132 reni provenienti da donatori "anziani" tra gennaio 2000 e luglio 2007. Di questi, 101 (96%) sono stati utilizzati e 4 esclusi per patologia del donatore: aterosclerotica (n=3), epatite cirrogena (n=1). Età media dei donatori: 63±5 anni; causa decesso: vascolare (85%), creat pl 0.9±0.2 mg/dl, cl creat (Cockcroft-Gault) 85±20 ml/min (<60 ml/min in solo 3,4% dei donatori).

Score istologico su congelato: 0-38%; 1-34%; 2-18%; 3-8%; 4-2%. Materiale per la valutazione con procedura standard era disponibile in 86/105 (82%) con omogeneità di score in 64/86 (74%) biopsie. Nei casi discordanti (n=22), la differenza di score era di uno (95%) o due (5%) punti, superiore su fissato nel 73% dei casi.

37 pazienti ricevevano un rene con score 0; 36 con score 1; 18 con score 2; 10 con score 3-4 (su congelato). Creat pl dopo 12 mesi (mg/dl): 1.7±0,6; 1.6±0,3; 1.7±0,3; 2.6±1,1 (p<0.006 score 3-4 Vs altri). Sopravvivenza rene dopo 5 anni: 97%; 100%; 92%; 67% (p<0.007).

Conclusioni. Nella nostra esperienza la valutazione morfologica con metodica su congelato è risultata affidabile. Quando confrontata con la procedura standard, ha offerto una omogeneità di diagnosi nel 74% dei casi. La discordanza, quando presente, era minima nel 95% dei casi. L'ottimo decorso clinico dei reni utilizzati supporta che la lettura su congelato non ha sottovalutato la presenza di lesioni morfologiche croniche.

CORRELAZIONE TRA BMI E TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NELL'OUTCOME DEL TRAPIANTO RENALEMancuso D, Greco R, Papalia T, Caruso F, Barcellona E, Bonfiglio R
UO Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Osp. dell'Annunziata, Cosenza

Introduzione. L'elevato Body Mass Index (BMI), così come il basso BMI, rappresentano un fattore di rischio significativo per morbilità e mortalità nella patologia renale cronica e nel paziente in emodialisi. Tuttavia, l'effetto del BMI sull'outcome del trapianto renale rimane controverso.

Scopo. Studiare l'impatto dell'alto BMI (>25 kg/m²) e del basso BMI (<21 kg/m²) sull'outcome del paziente e dell'organo trapiantato.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 195 pazienti consecutivamente sottoposti a trapianto renale (119 M, 76 F). L'età media è stata di 44.6 anni (range 16-72) con un follow-up medio di 4.9 anni (range 2-10). In base al BMI abbiamo diviso la popolazione in 3 gruppi: 1) basso peso (LW) con BMI < 21 kg/m²; normopeso (NW) con BMI compreso tra 21 e 25 kg/m²; sovrappeso (HW) con BMI > 25 Kg/m².

Risultati. Al momento del trapianto il BMI medio della nostra popolazione era di 26.1 ± 5.7 kg/m². Il 14% dei pazienti presentava LW, il 38% presentava NW ed il 42% presentava HW. Entrambi i gruppi LW ed HW presentavano un aumentato rischio di delayed graft function, DGF (rispettivamente p<0.02 e p<0.01 verso i NW). Analogamente, a 2 anni di follow-up entrambi i gruppi LW ed HW hanno mostrato un incrementato rischio di perdita del trapianto (rispettivamente p< 0.01 e p< 0.05), di insorgenza di complicanze chirurgiche (p< 0.05 per entrambi i gruppi) ed una più bassa sopravvivenza (p< 0.01 per entrambi). Ad 1 e 2 anni dal trapianto, rispettivamente il 24.6% ed il 31.3% della popolazione in studio ha mostrato un incremento di peso >10%.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano chiaramente che sia il sovrappeso che la malnutrizione rappresentano un fattore di rischio per la sopravvivenza del paziente e del rene trapiantato, così come per l'insorgenza di complicanze chirurgiche, indicando la necessità di un ottimale controllo del BMI nel follow-up di questi pazienti.

101

ELASTOSONOGRAFIA (E) E TRAPIANTO RENALE (TX): QUALE POSSIBILE RUOLO?

Ravelli M

Dipartimento Diagnostica per immagini, Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia

La disfunzione cronica del TX (CAD) è a genesi multifattoriale, in parte dovuta anche a inadeguata immunosoppressione (IT): il suo riconoscimento precoce è problema cruciale per il TX. Le biopsie protocollari riconoscono il danno già evoluto e sono impronibili per un monitoraggio; i livelli ematici dei farmaci sono inaffidabili, dipendendo da codifiche genetiche dei livelli ematici di proteine vettrici.

Scopo del nostro lavoro è stato valutare se l'E possa fornire un utile, non invasivo, contributo diagnostico.

Abbiamo studiato 35 pazienti (p.) (età 32-60 anni, età di TX 45 mesi-26 anni), trattati con 12 diversi protocolli immunosoppressivi. La funzione renale (F) era stabile in 31 [creatinemia media (cr) 1.46 mg%], in peggioramento in 4 (cr 3.2mg%). Sono state eseguite ecografia convenzionale (CU) ed E, da un solo operatore, con Logos Hitachi High Vision, sonda lineare multifrequenza (MF) per E e convex MF per CU. E' stata eseguita in 3 settori: si definivano semi-quantitativamente, in ognuno, le percentuali (pc) dei colori, poi si calcolava la pc media, sul rene, di ciascuno e lo score elastosonografico (ES), secondo la scala definita dal Gruppo di Studio Italiano.

Si comparavano CU con E ed E+CU con F e esame urine (U) eseguiti in contemporanea e, in 25 p., anche con F e U eseguiti a 11 mesi di distanza o in coincidenza di eventuale peggioramento F.

Abbiamo identificato 3 ES: 3, 2 e intermedio (I). ES 2 era presente in 13 p., ES I in 11 e ES 3 in 11. L'ES era simile nei 3 settori nel 77% dei p., era diverso solo nei p. (23%) con ES più alti (3 e I). Il confronto tra E e CU mostra che ES 2 si associa a indice di resistenza parenchimale medio (RI) 0.58, ES I a RI 0.74, ES 3 a RI 0.67. Il confronto tra E e dati clinici mostra che: - proteinuria significativa (P) è presente nel 36% di ES 3, nel 27% di ES I e nel 7.7% di ES 2 - IT più frequentemente associata a ES 3 (27%) è Ciclosporina (CS) + Micofenolato, quella a ES I sono CS (27%) e CS+steroidi (27%), quella a ES 2 (54%) è CS+Aziopirina - trattamenti anti-rigetto (TR) si associano al 18% di ES 3, al 45% di ES I, al 70% di ES 2 - ES 3 si associa a stenosi arteria renale (RAS) trattata invano con angioplastica, P e peggioramento F di lunga data, ES 2 a RAS recente, senza P né peggioramento F.

Non sono state trovate correlazioni tra E+CU ed età di TX, nefropatia basale, cr alle valutazioni. E rileva l'elasticità dei tessuti: un più elevato ES indica minore elasticità e maggiore fibrosi. Il nostro studio è assolutamente preliminare e necessita di conferme e confronti istologici, tutta- via mostra che è possibile valutare il TX con E e correlare E e CU. ES più alti sono risultati associati a più alto RI, P, maggiori posologie IT (indipendentemente dai farmaci), minor numero TR, RAS irrisolta.

La definizione numerica degli ES e l'identificazione di un "ES di cronicità" potrebbero individuare più precocemente la fibrosi e migliorare in modo non invasivo la gestione della CAD.

103

L'ESPERIENZA TOSCANA DI TRAPIANTO PRE-EMPTIVE DA CADAVERERosati A, Larti A, Bertoni E, Di Maria L, Rosso G, Zanazzi M, Salvadori M
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

I dati di letteratura sul trapianto pre-emptive da vivente e, su casistiche minori, sul trapianto pre-emptive da cadavere, dimostrano che questo tipo di approccio presenta vantaggi sia in termini di sopravvivenza del graft che del paziente. Il trapianto pre-emptive è in grado di ridurre la morbilità in particolare cardiovascolare che tende ad aumentare rapidamente una volta iniziato il trattamento dialitico. Possiamo inoltre quantificare un significativo risparmio per il SSN per ogni trapianto eseguito pre-emptive. Attualmente i processi di valutazione dell'idoneità e poi di inserimento in lista di attesa prendono l'avvio con l'inizio del trattamento dialitico e, mediamente, dal momento dell'inizio della dialisi e l'inserimento in lista di attesa per trapianto trascorrono dai 6 ai 12 mesi. Fino ad oggi il freno principale al trapianto pre-emptive è stato il grande divario che esisteva fra pazienti in lista di attesa e numero dei trapianti eseguiti. In Toscana, dove il numero dei trapianti eseguiti è più o meno equivalente al numero di pazienti toscani che entrano in lista, da circa un anno, possono essere inseriti in lista di attesa per trapianto renale anche pazienti non ancora in trattamento dialitico ma che abbiano un filtrato glomerulare <20 ml/min. Questa è la prima esperienza del genere in Italia. Riportiamo qui alcuni dati preliminari del trapianto pre-emptive da cadavere presso il nostro centro.

Da ottobre 2006 al ottobre 2007 76 pazienti sono entrati in lista di attesa per trapianto di rene presso il centro trapianti di Firenze. Di questi 14 (18.4%) erano pazienti pre-emptive. 11 pazienti erano residenti in Toscana e 3 in altre regioni. Una paziente è entrata in dialisi 3 mesi dopo il suo ingresso in lista ed è stata successivamente trapiantata. Degli altri 13 pazienti (9 maschi e 5 femmine, età media 52±18.4) 8 (61.5%) sono stati sottoposti a trapianto nei 18 mesi presi in esame contro i 29 (46%) pazienti trapiantati fra quelli già in trattamento dialitico (p=NS). Il tempo di attesa in lista per gli 8 pazienti trapiantati pre-emptive è stato di 125±116 giorni e per i 29 trapiantati dopo l'inizio della dialisi 184±120 (p<0.05). L'età media dei donatori era 61.8±10.1 anni. Ritardata ripresa funzionale si è avuta nel 25% dei casi nei pre-emptive contro il 42% dell'altro gruppo (p<0.005). Alla Kaplan-Meier la probabilità di trapianto è stata significativamente più elevata nel gruppo pre-emptive (p<0.001). All'analisi di Cox la probabilità di trapianto non era diversa nei 2 gruppi. Il follow-up minimo è stato di 9 mesi. La sopravvivenza dei pazienti a 9 mesi è del 100%. La sopravvivenza del graft a 9 mesi è del 100%. La creatinemia a 3 mesi è 1.58±0.58. 1 paziente pre-emptive su 8 (12.5%) ha avuto un episodio di rigetto.

In conclusione possiamo affermare che il programma di trapianto pre-emptive da poco operativo in Toscana ha dato buoni risultati anche se con follow-up ancora breve.

102

TRATTAMENTO CON ASPIRINA A BASSO DOSAGGIO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALEZanazzi M¹, Antonucci E², Paniccia R², Paudice N¹, Rosso G¹, Larti A¹, Abbate R², Bertoni E¹, Salvadori M¹¹ Nefrologia dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ² Area Critica Medico-Chirurgica, Centro Trombosi, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione. Il trattamento con aspirina dopo infarto miocardico acuto è efficace anche in pazienti con disfunzione renale cronica, e numerose sono le evidenze che il trattamento migliora nel trapianto renale (TR) sia la funzionalità renale che la sopravvivenza. Le attuali Linee Guida Nazionali ed Internazionali raccomandano l'uso dell'aspirina sia in prevenzione primaria che secondaria nei TR con cardiopatia ischemica, diabete o altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare.

Pazienti e metodi. Scopo del nostro studio è stato valutare la reattività piastrinica residua (RPR), mediante aggregometria ottica secondo Born, in 102 pazienti, trapiantati da almeno un anno, sottoposti a terapia antiaggregante.

Tutti i pazienti (67 M, 35 F, età media 50.5±11.9 anni) facevano aspirina a basso dosaggio (100 mg/die). Lo studio dell'aggregazione piastrinica è stato effettuato con un aggregometro APACT-4 (LabiTec, Germania) usando come agonista Acido Arachidonico (AA) alla concentrazione finale di 1 mm/mol.

Risultati. RPR risultava più frequente nei pazienti con disfunzione renale (valori di creatinina plasmatica >1.5 mg/dL), rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (48% vs 27% rispettivamente; p=0.05). Ad una analisi multivariata corretta per età, sesso, valori di creatinina plasmatica >1.5 mg/dL, filtrato glomerulare >40 ml/min e tempo di dialisi, valori di creatinina plasmatica >1.5 mg/dL restavano indipendentemente associati alla presenza di RPR [OR=2.7; 95% CI 1.1-7.8 (p<0.05)].

Conclusioni. I nostri dati indicano che, nei pazienti in trattamento con aspirina, una ridotta funzionalità renale è associata ad una ridotta inibizione della aggregabilità piastrinica. La persistenza di iperreattività piastrinica in relazione alla funzionalità renale può influenzare il rischio cardiovascolare in questi pazienti.

104

GRADO DI INFORMAZIONE NEI SOGGETTI TRAPIANTATI SULLE PROBLEMATICHE CUTANEE CONNESSE ALLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Bellinghieri G¹, Borgia F², Santoro D¹, Savica V¹, Costantino G¹, Guarnieri C², Cannavò S.P²
¹UOC di Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi di Messina, Messina; ²Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Messina, Messina

Introduzione. Circa il 90% dei soggetti sottoposti a trapianto d'organo sviluppa lesioni cutanee farmaco-correlate o conseguenti a cronica immunosoppressione; in particolare, si riscontra un aumentato rischio di sviluppo di tumori cutanei localizzati preferenzialmente su aree di cute fotoesposta, a sostegno del ruolo patogenetico dei raggi UV.

Scopi. Valutare il grado di informazione dei soggetti sottoposti a trapianto d'organo circa il rischio di sviluppare tumori cutanei e il ruolo predisponente dell'irradiazione solare.

Pazienti e metodi. Le informazioni sono state raccolte mediante compilazione di apposito questionario da parte dei pazienti, durante le visite di follow-up.

Risultati. Su 40 soggetti, 22 (55%) hanno dichiarato di aver ricevuto informazioni scritte e/o orali circa il maggior rischio di sviluppare neoplasie cutanee; riguardo il rapporto con l'esposizione solare e la necessità di una adeguata fotoprotezione, il 65% dei pazienti dichiara di non aver modificato le proprie abitudini di fotosposizione, mentre soltanto il 30% utilizza con costanza uno schermo solare.

Conclusioni. Alla luce dei risultati di questo studio preliminare, appare evidente la necessità di una maggiore educazione dei pazienti per prevenire l'insorgenza di tumori cutanei o per facilitarne la precoce individuazione. Si ritiene utile, pertanto, in questa particolare categoria di pazienti un costante monitoraggio dermatologico nell'ambito dei programmi di follow-up.

MANIFESTAZIONI CUTANEE IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTI D'ORGANO

Bellinghieri G¹, Santoro D¹, Guarnieri C², Savica V¹, Costantino G¹, Borgia F², Cannavò S.P²
¹ UOC di Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi di Messina, Messina; ² Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Messina, Messina

Introduzione. Circa il 90% dei soggetti sottoposti a trapianto d'organo sviluppa lesioni cutanee farmaco-correlate o conseguenti a cronica immunosoppressione; in particolare, si riscontra un aumentato rischio di sviluppo di tumori cutanei localizzati preferenzialmente su aree di cute fotoesposta, a sostegno del ruolo patogenetico dei raggi UV.

Scopi. Valutare l'incidenza di patologie cutanee iatrogene o legate a immunosoppressione in una popolazione di soggetti sottoposti a trapianto d'organo, in rapporto a regime terapeutico, durata della terapia e fattori ambientali predisponenti.

Pazienti e metodi. I pazienti sono stati sottoposti a screening dermatologico durante le routinarie visite di follow-up.

Risultati. Su una popolazione di 50 soggetti, il 48% era affetto da infezioni micotiche, localizzate soprattutto a carico delle unghie; infezioni da HPV e HSV sono state documentate rispettivamente nel 55% e nel 9% dei casi, e carcinomi basocellulari e spinocellulari rispettivamente nel 21% e nel 10% dei pazienti.

Conclusioni. Alla luce dell'elevato riscontro di patologie cutanee post-trapianto, si sottolinea la necessità di un costante follow-up dermatologico nell'ambito di un approccio multidisciplinare, unitamente ad un adeguato programma di sensibilizzazione ed educazione del paziente nei confronti dei fattori di rischio.

105

CICLO DI POZZI MODIFICATO PER IL TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA NEL TRAPIANTO RENALE: ESPERIENZA PRELIMINARE IN 2 CASI

Mezza E, Vigotti F.N, Lavacca A, Messina M, Giraudi R, Quercia A, Dolla C, Segoloni G
 Centro Trapianti renali di Torino, ASO San Giovanni Battista di Torino, Torino

Introduzione. La nefropatia a depositi di IgA (IgAN) è la malattia glomerulare più comune (Linee Guida SIN 2007) e recidiva nel trapianto renale fino ad oltre il 50% a seconda delle casistiche e dell'epoca post-trapianto (Choy 2006). La prognosi è varia: può condurre a perdita del trapianto fino al 10% dei casi a 10 anni (Briganti 2002). Non vi sono in letteratura indicazioni terapeutiche con risultati confortanti.

Scopo. Valutare l'applicazione su 2 pazienti trapiantati con diagnosi biptica di IgAN (recidiva in 1 caso), segni di proliferazione mesangiale, proteinuria 24h (pto) > 1g/die e/o aumento della creatinemia (CrS), di un ciclo di steroidi e.v. a mesi alterni, come proposto da Pozzi (Lancet 1999). Le dosi di steroidi sono state parzialmente modificate in virtù della terapia immunodepressiva associata.

Pazienti e metodi. La Tabella I riporta le caratteristiche dei 2 pazienti.

Tabella I

pz	sex	età	ESRD	Tx	Alla dimissione dal tx		Scalaggio/ stop steroide	1a Biopsia	Terapia al momento della biopsia
					CrS mg/dL	Pto g/24h			
1	M	37	GNC	8/4/03 vivente	TAC + MMF + ster	2,4/0	giugno '05	11/6/07	TAC ACE-inibitore/ sartanico: NO
2	M	35	IgAN	15/7/96 cadavere	CyA + ster	1,5/0	luglio '04*	7/5/07	CyA + MMF + ster ACE-inibitore/ sartanico: SI

Legenda: pz: paziente; sex: sesso; ESRD: end stage renal disease; tx: trapianto; M: maschio, F: femmina; GNC: glomerulonefrite cronica; TAC: tacrolimus; CyA: ciclosporina A; MMF: micofenolato mofetile; ster: steroide. (*) steroide reintrodotta a marzo '07 dopo prima diagnosi biptica di IgAN.

(segue)

106

Il protocollo di trattamento steroideo prevedeva: 3 cicli di metilprednisolone e.v. 500 mg/die per 3 giorni consecutivi, a mesi alterni seguiti da prednisone per os 0.5mg/kg a di alterni per 2 mesi. È stata effettuata biopsia a fine trattamento.

Risultati. I Tabella II son riportati gli esiti biptici e laboratoristici.

Tabella II

pz	1a biopsia	2a biopsia		2a biopsia	Terapia attuale	CrS		Pto
		max mg/dL	max g/24h			max mg/dL	max g/24h	
1	Glomeruli con semilune floride: 2/11 Glomeruli sclerotici: 3/11 Discreto danno vascolare arterio-arteriolo-sclerotico	2.8	3	17/1/08	Glomeruli con semilune floride: 0/15 Glomeruli sclerotici: 8/15	2.3	0.4	TAC+ster
2	Glomeruli con semilune floride: 3/11 Glomeruli sclerotici: 3/11	5.2	8	14/4/08	Glomeruli con semilune floride: 0/11 Glomeruli sclerotici: 7/11	3	1.7	TAC+MMF +ster

Conclusioni. Rispettivamente a 7 e 11 mesi di follow-up, insieme alla scomparsa degli aspetti proliferativi alla biopsia renale, si è registrato un miglioramento della funzione renale nonché della pto 24h, anche se in presenza di modico aumento della sclerosi glomerulare. Pur consi dei limiti di un breve follow-up e del rilievo aneddotico del dato, riteniamo utile segnalare che il ciclo di Pozzi così modificato può forse rappresentare un'opzione terapeutica, a maggior ragione in un terreno, quale quello della IgAN recidiva nel trapianto, dove nessuna terapia è codificata o si è dimostrata efficace su grandi numeri.

107

INFEZIONE DA HCV IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA CANDIDATI AL TRAPIANTO DI RENE

Ferronato C¹, Marchini F², Senzolo M¹, D'Aloiso MC¹, Masier A¹, Rossi B², Bonfante L³, Guido M⁵, Rigotti P⁴, Burra P¹

¹Sezione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, Padova; ²Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Divisione 2, Università di Padova, Padova; ³U.O. di Nefrologia e Dialisi, Divisione 1, Università di Padova, Padova; ⁴U.O. Trapianti di Rene e Pancreas, Dipartimento di Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo, Università di Padova, Padova; ⁵Istituto di Patologia, Università di Padova, Padova

Introduzione. L'infezione da HCV rappresenta la causa più comune di malattia epatica nei pazienti emodializzati e la sua prevalenza nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è compresa tra 6-38%. Dopo trapianto di rene, l'azione dell'immunosoppressione su HCV potrebbe accelerare la progressione della malattia epatica.

Scopo. Lo scopo dello studio è stato valutare la severità della patologia epatica HCV correlata in pazienti con IRC candidati al trapianto di rene e la progressione della malattia epatica dopo trapianto di rene.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati prospettivamente pazienti HCV+ con insufficienza renale cronica giunti all'osservazione presso l'ambulatorio epatologico della Gastroenterologia di Padova dal 1995 al 2005. Gli indici biochimici di funzionalità epatica e HCV RNA quantitativo con genotipo virale sono stati misurati in tutti i pazienti prima del trapianto e ripetuti a 1, 3, 6, 12 mesi e poi annualmente dopo trapianto di rene. È stata eseguita la biopsia epatica con calcolo di grading e staging secondo Ishak ed è stato creato uno score di rischio di progressione della malattia epatica dopo trapianto di rene comprendente istologia epatica, carica virale e genotipo virale (score di rischio lieve, lieve/moderato, moderato, moderato/severo, severo).

Risultati. 125 pazienti anti-HCV + con IRC (84 maschi e 41 femmine, età media \pm DS 51.24 \pm 11.56) sono stati inclusi nello studio. 84% pazienti era in emodialisi e il periodo medio \pm DS di follow-up è stato 7.3 \pm 2.9 anni. All'inclusione nello studio si osservavano i seguenti valori medi \pm DS: AST 25.02 \pm 19.80 IU/l, ALT 33.35 \pm 29.57 IU/l, GGT 68.54 \pm 103.89 IU/l, bilirubina 0,56 \pm 0,26 mg/dl, PT 89.46 \pm 18.82%. HCVRNA era positivo in 98/125 (78.4%) pazienti con viremia media \pm DS 3.723.940,34 \pm 7.550.525,8, genotipo 1b era presente nel 50% dei pazienti. 56 pazienti HCVRNA+ sono stati sottoposti a biopsia epatica con il riscontro di epatite cronica lieve in 14, moderata in 21, severa in 13 e cirrosi in 8 pazienti. Lo score del rischio di progressione della malattia epatica dopo trapianto di rene si distribuiva come segue: lieve nel 36%, lieve/moderato nell'8%, moderato nel 38%, moderato/severo nel 14% e severo nel 4% dei pazienti. 17/56 pazienti sottoposti a biopsia erano stati sottoposti a terapia antivirale con Interferone, ottenendo early viral response (ERV)

(segue)

nel 58.8% dei pazienti e sustained viral response (SVR) nel 52% dei casi. 38 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di rene. Non sono state individuate differenze significative nei valori di funzionalità epatica ed HCV RNA quantitativo tra il periodo pre-trapianto ed il follow-up post-trapianto. La sopravvivenza d'organo e del paziente a 10 anni è risultata del 74% e del 100% rispettivamente.

Conclusioni. Secondo la nostra esperienza, l'infezione da HCV non sembra avere impatto negativo sull'outcome dei pazienti sottoposti a trapianto di rene. L'uso della valutazione che include le caratteristiche istologiche e la viremia è efficace nella selezione dei pazienti HCV+ con IRC prima del trapianto di rene.

108

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA SECONDARIA A UN LINFOMA B EBV-NEGATIVO IN UN PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE: CASO CLINICO

Piotti G¹, Rampino T¹, Bedino G¹, Roscini E¹, Balenzano CT¹, Bosio F¹, Lucioni M², Esposito P, Gabanti E¹, Piacenza C¹, Gregorini M¹, Soccio G¹, Dal Canton A¹

¹Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Dipartimento di Anatomia Patologica, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Presentiamo un raro caso di linfoma B EBV-negativo, sviluppatosi 14 mesi dopo il trapianto di rene, che ha determinato insufficienza renale acuta (IRA) per infiltrazione dell'organo e che si è risolto con immuno-chemioterapia, introduzione del sirolimus e riduzione della dose di ciclosporina, senza la perdita del trapianto.

Un uomo di 67 anni, portatore di trapianto di rene e in terapia con ciclosporina, MMF e steroide, venne ricoverato presso la nostra U.O. per febbre e astenia.

Il paziente era stato sottoposto 14 mesi prima a trapianto di rene da cadavere; l'organo aveva ripreso immediatamente la propria funzione e la biopsia renale protocollare a 1 mese aveva mostrato segni di tossicità da ciclosporina. Nei mesi successivi si era verificato un episodio di IRA ostruttiva da IPB e ricorrenti infezioni delle vie urinarie; inoltre alla biopsia protocollare a 6 mesi riscontrammo un quadro di pielonefrite acuta che trattammo con antibiotici e che ci spinse a sottoporre il paziente a TURP, ottenendo poi la risoluzione dei problemi urologici. Il paziente visse quindi un periodo di benessere e, in considerazione della creatinemia stabilmente intorno a 1.4 mg/dl, rifiutò la biopsia protocollare a 12 mesi.

Al momento del ricovero, l'esame obiettivo risultò nella norma fatta eccezione per la presenza di edemi declivi. Gli esami di laboratorio mostrarono un aumento della creatinemia (2.4 mg/dl), dell'uricemia (14 mg/dl) e di LDH (1450 mU/ml); l'esame delle urine era indifferente, l'urinocoltura e la ricerca di CMV e Polyomavirus negative; la ciclosporinemia era 118 ng/ml. Il riscontro ecografico della presenza di un linfocele con dilatazione calico-pielica ci indusse a ipotizzare una causa ostruttiva di IRA e a posizionare uno stent ureterale JJ; ma, nonostante la risoluzione della dilatazione confermata dalla Tc, si verificò un ulteriore peggioramento della funzione renale (creatinemia 3.8 mg/dl). Eseguimmo perciò la biopsia renale e le analisi ottica, di immunofluorescenza e di ibridazione in situ portarono alla diagnosi di disordine linfoproliferativo monomorfico del post-trapianto (PTLD) classificabile come linfoma B post-germinale EBV-negativo. Il paziente venne sottoposto a 5 cicli di chemioterapia con ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone e rituximab al quarto e quinto ciclo; inoltre introducemmo il sirolimus e riducemmo nettamente la ciclosporina.

Attualmente, circa 20 mesi dopo la diagnosi di PTLD, il linfoma si mantiene in completa remissione e la creatinemia è 1.4 mg/dl.

Riteniamo che 3 caratteristiche rendano il caso presentato interessante: in primo luogo abbiamo posto diagnosi di linfoma EBV-negativo, distinto da PTLD EBV-positivi perchè raro, aggressivo e tardivo; inoltre il linfoma ha determinato IRA per la massiva infiltrazione linfomatosa del parenchima renale; infine abbiamo ottenuto una completa remissione della malattia senza la perdita del trapianto.

109