

I MECCANISMI DEL DANNO CRONICO NEL TRAPIANTO RENALE E LA LORO POSSIBILE REVERSIBILITÀ

F.P. Schena, A. Maiorano, M. Rossini

Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo, Università degli Studi, Policlinico, Bari

The mechanisms of chronic kidney damage in renal transplant and their possible reversibility

Chronic allograft dysfunction (CAD) represents the main cause of delayed graft loss. Several mechanisms, immunological and not, are involved in the pathogenesis of CAD, some of which are modifiable. Suboptimal immunosuppression may induce subclinical acute rejections, identifiable by histology and influencing graft survival. Typical transplant recipients' comorbidities such as hypertension, diabetes and dyslipidemia accelerate CAD progression. Calcineurin inhibitors, which are known to be nephrotoxic, play a key role in the onset of CAD through several mechanisms. Therapeutic interventions to stop or at least slow down CAD progression involve all these modifiable factors by means of comorbidity correction, tailored immunosuppression and, in some cases, withdrawal of calcineurin inhibitors. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S11-4)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Chronic allograft dysfunction, Immunosuppression, Kidney transplant

PAROLE CHIAVE:

Disfunzione cronica del trapianto, Immunosoppressione, Trapianto di rene

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Paolo Schena
Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo
Università degli Studi di Bari, Policlinico
Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
e-mail: fp.schena@nephro.uniba.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, con l'introduzione di farmaci immunosoppressori sempre più potenti, si è assistito ad un incremento della sopravvivenza del trapianto renale a breve e medio termine (1). Ciò è dovuto, almeno in parte, al miglior controllo immunologico e, quindi, alla ridotta incidenza di rigetti acuti nel post-trapianto. Tuttavia, se nel breve termine si è ottenuto un miglioramento della sopravvivenza dell'organo, a lungo termine non è stato evidenziato questo reale incremento rispetto agli anni passati (2, 3). Nel contempo, si sono modificate le cause di perdita del *graft*. Se da un lato si è progressivamente ridotto il fallimento del trapianto per rigetto acuto, dall'altro si è assistito ad un incremento della perdita del trapianto per morte con *graft* funzionante e per disfunzione cronica del trapianto (*chronic allograft dysfunction*, CAD) (4). Nelle casistiche Internazionali, più del 30% dei trapianti fallisce o per morte del paziente o per progressione della CAD (5, 6), per cui la CAD stessa rappresenta, attualmente, la principale causa di rientro in dialisi per i pazienti con trapianto renale. Negli Stati Uniti ogni anno circa

5000 pazienti rientrano in dialisi per perdita del trapianto, con un incremento del rischio di morte, un peggioramento della qualità di vita ed un aumento dei costi (7). Pertanto, l'attenzione della comunità trapiantologica si è progressivamente spostata proprio sulle possibilità di miglioramento dell'*outcome* a lungo termine e, quindi, sulla prevenzione della CAD.

Per CAD si intende un quadro clinico caratterizzato da un progressivo peggioramento della funzione renale, che riconosce cause differenti e che dal punto di vista istologico si caratterizza per la presenza di fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare, glomerulosclerosi e fibrosi intimale della parete dei vasi. Queste lesioni sono l'espressione di un danno renale cronico (8). Come intuibile, la patogenesi della CAD è multifattoriale e coinvolge fattori di rischio sia non immunologici sia immunologici (4). I fattori di rischio non immunologici sono prevalentemente rappresentati dall'utilizzo di farmaci nefrotossici quali gli inibitori della calcineurina (ICN), ma anche fattori specificamente legati al donatore, quali l'età, la presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete), o al trapianto, come il tempo d'ischemia fredda, o, infine, a condizioni pato-

logiche che si realizzino nel post-trapianto, quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia ed il diabete. I fattori di rischio immunologici, invece, sono rappresentati dalla risposta immunitaria dell'ospite agli alloantigeni, espressa clinicamente dal titolo di anticorpi anti-HLA (PRA), dal grado di compatibilità HLA (numero di mismatch) e da una immunosoppressione subottimale. Pertanto, la CAD rappresenta l'espressione clinica di un processo multifattoriale che agisce sul tessuto renale e che si traduce a livello istologico con un danno cronico che coinvolge tutti i settori del parenchima.

In passato, il termine di Nefropatia Cronica del Trapianto (*Chronic Allograft Nephropathy, CAN*) è stato utilizzato indistintamente per indicare qualsiasi tipo di danno cronico presente sul rene trapiantato. Dal momento che diversi fattori eziopatogenetici possono influire, da soli o in combinazione, nel determinare l'insorgenza di lesioni istologiche croniche, nel 2005 la classificazione di Banff è stata emendata ed il termine, piuttosto generico, di CAN abolito (9). Nuove categorie sono state introdotte: il rigetto cronico mediato da cellule T ed il rigetto cronico anticorpo-mediato. La categoria della "fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare non altrimenti specificata" (NOS, "not otherwise specified") è stata introdotta per indicare tutte quelle situazioni in cui dal dato istologico non è possibile risalire con precisione al principale agente eziologico del danno cronico. Alla luce di questi dati è evidente che una migliore definizione istologica della CAD potrebbe determinare un intervento mirato e più specifico nel cercare di contrastare la progressione del danno.

Esistono dei fattori di rischio per CAD non modificabili, su cui non è possibile intervenire ed altri modificabili, intervenendo sui quali è possibile prevedere un arresto o, almeno, un rallentamento della progressione del danno renale. Tra i fattori di rischio non modificabili, rientrano, evidentemente, quelle condizioni sulle quali non è possibile agire: l'età del paziente, il tempo di ischemia fredda, la compatibilità HLA. Invece, le condizioni modificabili rappresentano la finestra d'intervento per il clinico per poter agire sulla storia naturale della disfunzione cronica del trapianto. Tali condizioni sono rappresentate dal livello d'immunosoppressione, dalle comorbidità post-trapianto (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia), dalla tossicità degli ICN e dalle infezioni virali.

Una immunosoppressione subottimale può essere responsabile, nel tempo, dell'insorgenza di rigetto cronico, sia di tipo cellulare sia di tipo umorale. Numerose evidenze scientifiche indicano una correlazione significativa tra la diagnosi di rigetto acuto subclinico e la progressione della nefropatia cronica del trapianto (10). Sebbene non tutti gli Autori concordino sulle scelte terapeutiche da adottare in caso di rigetto

acuto subclinico, alcuni lavori hanno dimostrato che la terapia con steroidi ad alte dosi influenza positivamente sia l'*outcome* clinico (11) sia il dato istologico (11, 12). Tali dati giustificerebbero, quindi, non solo l'adozione di un programma di biopsie protocolлари seriate, ma suggerirebbero anche la necessità di un trattamento "aggressivo", pur in presenza di una funzione renale stabile, in caso di evidenza istologica di rigetto acuto.

Il paziente nefropatico in generale ed il paziente trapiantato in particolare sono spesso pazienti ipertesi e dismetabolici. Nel post-trapianto, la correzione di tali condizioni presenta un impatto positivo sul decorso clinico a medio-lungo termine del trapianto. In particolar modo, l'utilizzo delle statine per la correzione dell'ipercolesterolemia risulta associato ad una migliore sopravvivenza del paziente. Gli effetti sistemici delle statine sono in realtà molteplici, esistendo evidenze acquisite anche sull'effetto immunomodulante di questa classe di farmaci (13). L'azione positiva sulla sopravvivenza del rene trapiantato è fondamentalmente duplice. Da un lato, le statine riducono la componente di danno vascolare indotto dall'ipercolesterolemia ed agiscono in maniera positiva sia sulla sopravvivenza del paziente, riducendo la patologia cardiovascolare, sia sulla componente vascolare renale, riducendo il danno arteriolare aterosclerotico (14). Dall'altro lato, dimostrano un'attività antifibrotica-antiinfiammatoria che si traduce in una riduzione della fibrosi interstiziale a livello del *graft* (15). Tuttavia, le evidenze attualmente presenti in letteratura sull'effetto delle statine sulla sopravvivenza del rene trapiantato sono in realtà discordanti, se si considera che lo studio ALERT non riporta una significativo miglioramento della sopravvivenza dell'organo in pazienti trattati con fluvastatina *versus* placebo (16).

L'ipertensione arteriosa non controllata nel paziente trapiantato rappresenta un fattore di accelerazione della progressione della CAD (17). Pertanto, la correzione farmacologica dell'ipertensione stessa, da sola, è in grado di migliorare la sopravvivenza del rene trapiantato. In particolar modo, l'utilizzo degli ACE-inibitori e dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II (sartani) correlano positivamente con la sopravvivenza sia dell'organo (18, 19) sia del paziente trapiantato, riducendo la morte per eventi cardiovascolari (19).

Gli ICN, ciclosporina e tacrolimus, sono tra gli immunosoppressori più largamente utilizzati nella pratica clinica. Tale classe di farmaci risulta, però, gravata da una potenziale nefrotossicità che si traduce a livello istologico con lesioni specifiche quali la fibrosi a bande e la ialinosi arteriolare.

Pietra miliare nello studio della storia naturale della nefropatia cronica del trapianto è rappresentata dal lavoro di Nankivell et al. (20). Attraverso un program-

ma di biopsie protocollari gli Autori identificano due momenti fondamentali del post-trapianto, uno precoce in cui prevalgono fondamentalmente lesioni associate agli aspetti immunologici (rigetto acuto e rigetto acuto subclinico) ed uno tardivo in cui prevalgono le lesioni croniche legate alla tossicità da ICN. Le due fasi non sono, evidentemente, da considerarsi separate tra loro. Al contrario, il concetto prettamente istologico di nefropatia cronica del trapianto va inteso appunto come un *continuum* di danni, immunologici e non, realizzatisi a differenti epoche del trapianto che conducono ad un progressivo deterioramento delle strutture nefroniche, la cui espressione clinica è rappresentata dalla CAD. Infatti, Nankivell dimostra come il danno immunologico sia prevalente nelle biopsie effettuate a 1 e 3 mesi post-trapianto, mentre a partire dal primo anno post-trapianto prevalgono le lesioni da tossicità cronica da ICN. Il risvolto pratico di tali evidenze scientifiche è ovviamente la possibilità di modulare l'immunosoppressione nei diversi momenti del post-trapianto.

Per quanto concerne la nefrotossicità degli ICN, sono stati sviluppati nel tempo diversi studi di sospensione e di minimizzazione degli ICN, con introduzione di farmaci riconosciuti come non nefrotossici, quali gli inibitori di mTOR. Numerosi *trial* clinici hanno dimostrato come la sospensione degli ICN in presenza di diagnosi istologica di CAN, sia precoce sia tardiva, con l'introduzione di sirolimus migliori la sopravvivenza del *graft* nel medio-lungo termine (21-24). Lo "switch" a sirolimus in presenza di segni di danno cronico da ICN modifica in senso positivo sia la funzione renale, intesa come GFR e/o come creatinina sierica, sia il dato istologico di fibrosi interstiziale ed angiosclerosi (21-28). Attualmente, nuove evidenze suggerirebbero che l'introduzione di sirolimus sarebbe in grado di ridurre la progressione della fibrosi a livello del rene trapiantato (25-28). Il sirolimus appare dotato di un intrinseco potere antifibrotico supportato da numerose evidenze scientifiche che dimostrano una riduzione dell'espressione di fattori profibrotici a livello renale in presenza di sirolimus (25-28).

Tuttavia, non tutti i pazienti con CAN istologicamente accertata possono giovare dell'introduzione di sirolimus. Diekmann et al. (29) hanno dimostrato che il livello di proteinuria prima della conversione rappresenta l'unico fattore indipendente di risposta terapeutica all'introduzione di sirolimus. Una proteinuria allo "switch" inferiore ad 800 mg/die presenta un valore predittivo positivo di risposta terapeutica del 90% (29). Lo studio CONVERT dimostra che i pazienti con una funzione renale >40 mL/min e con un rapporto protei-

nuri/creatininuria <0.11 possono beneficiare della sospensione dell'ICN con successiva introduzione del sirolimus e miglioramento della funzione renale (30).

In conclusione, se la riduzione del rigetto acuto come causa di perdita dell'organo appare ormai un traguardo raggiunto, sempre maggiore appare la preoccupazione della comunità trapiantologica per la CAD nel lungo termine. I dati della letteratura supportano l'idea fondamentale di una storia naturale di progressione del danno che riconosce due fasi distinte ma concatenate: una fase precoce in cui prevale il danno immunologico ed in cui è necessario un potenziamento del livello di immunosoppressione; una più tardiva in cui si deve prevenire la tossicità da ICN come danno cronico ed in cui la modulazione della terapia immunosoppressiva dovrebbe prevedere l'utilizzo di farmaci non nefrotossici. Pertanto, si ritiene ormai obsoleto il concetto di un'immunosoppressione "standard" immutabile nel tempo. Al contrario, si deve considerare attuale il concetto di una immunosoppressione modulabile nel tempo che riconosca i *target* fondamentali nel miglioramento della sopravvivenza a lungo termine del *graft* ma anche del paziente.

RIASSUNTO

La disfunzione cronica del trapianto renale (CAD) rappresenta la principale causa di perdita tardiva del graft. La CAD presenta una patogenesi multifattoriale, in cui intervengono fattori post-trapianto sia modificabili sia non modificabili, immunologici e non immunologici. Tra i fattori modificabili, un'immunosoppressione subottimale può esprimersi, a livello istologico, con la presenza di rigetti acuti subclinici, i quali influenzano negativamente la sopravvivenza del graft. Anche le comorbidità tipiche del paziente trapiantato, quali ipertensione, diabete, dislipidemia accelerano la progressione della CAD. Un ruolo importante nell'insorgenza di danno cronico a livello del graft è rivestito dagli inibitori della calcineurina (ICN), dotati di un potere nefrotossico intrinseco, che si esplica attraverso una serie di meccanismi. L'intervento terapeutico per arrestare o, almeno, rallentare la progressione della CAD verte, quindi, su tutti questi fattori modificabili di danno, attraverso la correzione delle comorbidità, l'individualizzazione dell'immunosoppressione e l'eventuale sospensione degli ICN.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4: 1289-95.
2. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 605-12.
3. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, Rush D. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005; 5 (6): 1405-14.
4. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 3015-26. Epub 2005 Aug 24.
5. Chapman JR. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S108-12.
6. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-13.
7. USRDS. United States Renal data System. Disponibile su: <http://www.usrds.org>
8. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 167-81.
9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-26.
10. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1046-52.
11. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2129-34.
12. Kee TY, Chapman JR, O'Connell PJ, et al. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation* 2006; 82: 36-42.
13. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399-402.
14. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Assessment of LEScol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
15. Masterson R, Hewitson T, Leikis M, Walker R, Cohney S, Becker G. Impact of statin treatment on 1-year functional and histologic renal allograft outcome. *Transplantation* 2005; 80: 332-8.
16. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Assessment of LEScol in Renal Transplantation Study Investigators. Effect of fluvastatin on renal endpoints in the Assessment of LEScol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549-55.
17. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, González-Cotruello J, Gómez-Alamillo C. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S118-23.
18. Artz MA, Hilbrands LB, Borm G, Assmann KJ, Wetzels JF. Blockade of the rennin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2852-7. Epub 2004 Oct 5.
19. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-99. Epub 2006 Feb 15.
20. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
21. Wali RK, Mohanlal V, Ramos E, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and rescue immunosuppression with sirolimus-based therapy in renal transplant recipients with moderate to severe renal dysfunction. *Am J Transplant* 2007; 7: 1572-83.
22. Watson CJ, Firth J, Williams PF, et al. A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2496-503.
23. Stallone G, Infante B, Schena A, et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3755-62. Epub 2005 Oct 19.
24. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006; 82: 1153-62.
25. Pontrelli P, Rossini M, Infante B, et al. Rapamycin inhibits PAI-1 expression and reduces interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2008; 85: 125-34.
26. Rangan GK, Coombes JD. Renoprotective effects of sirolimus in non-immune initiated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2175-82. Epub 2007 Jun 5.
27. Diekmann F, Rovira J, Carreras J, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition halts the progression of proteinuria in a rat model of reduced renal mass. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2653-60. Epub 2007 Sep 5.
28. Wu MJ, Wen MC, Chiu YT, Chiou YY, Shu KH, Tang MJ. Rapamycin attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2029-36.
29. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004; 4: 1869-75.
30. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. The Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* (submitted).