

# IL QUADRO ISTOLOGICO DALLA IRC NEL RENE TRAPIANTATO: TRA CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY E NEFROPATIE RECIDIVATE E "DE NOVO"

**G. Mazzuco**

Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi, Torino

## The histological picture of CRF in kidney grafts

*The most common immunological causes of delayed renal function failure in kidney grafts are recurrent glomerular disease, de novo glomerulonephritis, and chronic cellular or antibody-mediated rejection. Glomerulonephritis can recur any time in the natural history of renal allografts, with the same morphological features of the disease occurring in the native kidney. It has a frequency varying from 100% to 1% and a generally favorable prognosis with the exception of FSGS, SHU and diabetic glomerulosclerosis. The most frequent glomerular diseases to occur de novo in the kidney graft are membranous glomerulopathy, anti-glomerular basement membrane disease in patients with Alport's syndrome, and nephrotic syndrome of the Finnish type with antinephrin antibodies in patients with NPHS1 gene mutations. Chronic rejection, including chronic transplant arteriopathy and chronic transplant glomerulopathy, is the cause of renal failure in up to 20% of kidney grafts and may occur as early as a few months after transplant. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S33-7)*

Conflict of interest: None

## KEY WORDS:

Renal transplant,  
Recurrent  
Glomerulonephritis,  
"de novo"  
glomerulonephritis,  
Chronic  
transplant  
glomerulopathy,  
Chronic  
transplant  
arteriopathy

## PAROLE CHIAVE:

Trapianto di rene,  
Glomerulonefriti  
ricorrenti,  
Glomerulonefriti  
"de novo",  
Glomerulopatia  
cronica da  
trapianto,  
Arteriopatia  
Cronica da  
trapianto

## ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof.ssa Gianna Mazzuco  
Dipartimento di Scienze Biomediche  
ed Oncologia Umana  
Università degli Studi  
Via Santena, 7  
10126 Torino  
e-mail: gianna.mazzuco@unito.it

## INTRODUZIONE

La progressiva perdita di funzionalità nel rene trapiantato riconosce diverse cause che possono essere suddivise tra cause a patogenesi immunologica o non immunologica (1).

Tra queste ultime ricordiamo: 1) la tossicità da farmaci; 2) le infezioni batteriche virali; 3) la stenosi dell'arteria renale; 4) l'arteriosclerosi "de novo"; 5) la progressione del danno presente nel rene del donatore.

Tra le cause immunologiche, oggetto di questa trattazione, hanno rilevanza: 1) le glomerulonefriti ricorrenti; 2) le glomerulonefriti "de novo"; 3) il rigetto cronico anticorpo o cellulo mediato.

## GLOMERULONEFRITI RICORRENTI

La frequenza della ricorrenza della glomerulonefrite di base che ha portato all'insufficienza renale termina-

le varia nelle diverse casistiche con valori che oscillano tra 1% e 8% (2).

La valutazione della reale frequenza è comunque difficile in quanto la malattia di base non è sempre biotopicamente comprovata o perché l'indagine morfologica della biopsia del rene trapiantato, in cui sulla base dei sospetti clinici è talora necessario privilegiare la microscopia ottica, può non essere completa e mancare dei dati immunoistochimici e/o ultrastrutturali.

Va comunque ricordato che possono insorgere in ogni momento della storia naturale del trapianto e hanno un quadro morfologico sovrapponibile a quello della malattia di base.

Tuttavia non tutte le forme hanno la stessa frequenza di recidiva e soprattutto lo stesso significato prognostico (3).

Tra le forme considerate ad evoluzione favorevole, alcune glomerulonefriti (GN) hanno un'alta frequenza di recidiva quali la malattia a depositi densi (100%), la GN a depositi di IgA (fino al 60%) e la GN mem-

TABELLA I - GLOMERULONEFRITI RICORRENTI

Malattia	Frequenza di recidiva	Intervallo dal trapianto	Prognosi
DDD	100%	Precoce (12 giorni)	Favorevole
IgA GN	37-60%	5 anni	Favorevole
MGN	10-30%	Precoce	Favorevole
GN LES	1-9%	1-6 anni	Favorevole
GN ANCA+	17-19%	5 gg-8 anni	Favorevole
GN ANTI-GBM	0-5%	Vario	Favorevole

bramosa (fino al 30%) mentre per altre forme il rischio di recidiva è minore (glomerulonefriti ANCA correlate e glomerulonefriti in corso di LES) o addirittura eccezionale come nel caso delle forme da anti-GBM (Tab. I). L'intervallo di insorgenza può essere molto precoce per la malattia a depositi densi e per la GN membranosa, mentre per le altre forme è estremamente variabile e talora piuttosto elevato come nel caso della GN a depositi di IgA o delle forme ANCA correlate (con valori fino a 5 e 8 anni rispettivamente). L'insorgenza tardiva o la loro naturale lenta evoluzione, da ragione della scarsa rilevanza che queste GN rivestono come causa primitiva della perdita funzionale del rene.

Tra quelle a prognosi più sfavorevole (Tab. II) quella di maggior rilevanza è sicuramente la forma primitiva della glomerulosclerosi focale e segmentaria (GSFS) che riconosce una frequenza di recidiva nel 30% dei casi nel I trapianto ma che può assestarsi sull'80% nel II trapianto. La ricorrenza interviene precocemente, nei primi mesi dal trapianto negli adulti o nelle prime due settimane nei bambini. In questa fascia di età la ricorrenza può essere ancora più rapida e manifestarsi con grave proteinuria già al momento del declampaggio del rene trapiantato. Oltre all'età infantile sono fattori predisponenti la recidiva: il trapianto da vivente, le varianti istologiche, quali la forma proliferativa o la variante "collapsing" e la rapida progressione della malattia nel rene nativo.

Recidive molto frequenti sono inoltre possibili nella Sindrome Emolitico Uremica (SEU) soprattutto nelle forme familiari, dove si possono raggiungere valori del 100%, nella glomerulosclerosi (GS) diabetica e nella glomerulonefrite membranoso-proliferativa (GNMP) di tipo I.

La recidiva di malattia è responsabile della perdita funzionale del rene trapiantato in circa il 70% dei casi per la SEU e nel 66% dei casi per la GS diabetica,

TABELLA II - GLOMERULONEFRITI RICORRENTI

Malattia	Frequenza di recidiva	Intervallo dal trapianto	Prognosi
GSFS	30%	7.5 mesi adulti	Sfavorevole
	I Trapianto		
GS Diabetica	80%	2 settimane bambini	Sfavorevole 66%
	II Trapianto		
HSU	38%	2-7 anni	Sfavorevole 70%
	11-29%	1 anno	
	100% Forme familiari		
GNNP I	20-50%	3 anni	Variabile 10-50%

TABELLA III - GLOMERULONEFRITI "DE NOVO"

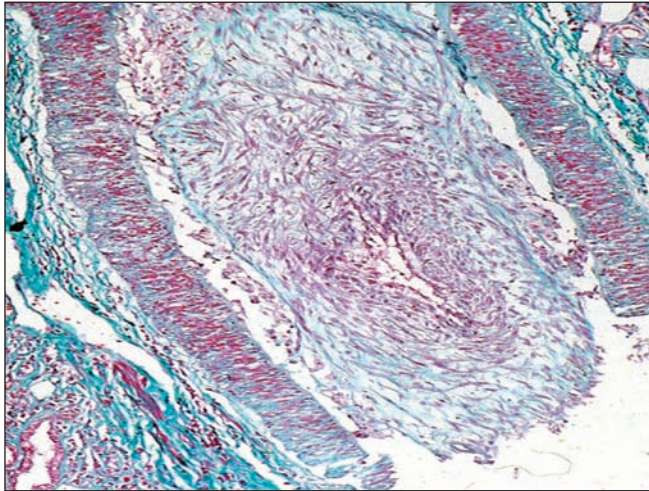
Malattia	Prognosi
GN membranosa	Favorevole
GSFS	Sfavorevole
GN da anti GBM in pz con S. di Alport	Sfavorevole
SN "finnish type"	Sfavorevole

mentre riconosce valori meno elevati e più variabili (dal 10 al 50%) per la GNMP di tipo I. L'intervallo di insorgenza è più precoce nella SEU (valore medio 1 anno) mentre è più lungo per la GNMP (valore medio 3 anni) e per la GS diabetica in cui i valori variano da 2 a 7 anni.

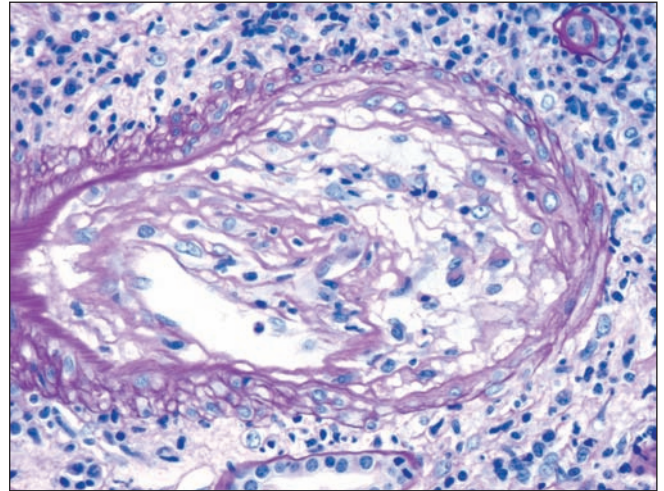
### GLOMERULONEFRITI "DE NOVO"

Sebbene tutte le malattie glomerulari su base immunologica o dismetabolica che insorgono nel rene nativo possano essere riscontrate in un rene trapiantato, alcune forme sono più frequenti o rivestono un significato clinico più rilevante (Tab. III).

Va comunque ricordato che il decorso delle GN "de novo" nel rene trapiantato può essere diverso da quello che si osserva in forme analoghe nei reni nativi in quanto si tratta di pazienti che utilizzano particolari terapie immunosoppressive o in cui si sovrappongono



**Fig. 1** - Arteriopatia cronica da trapianto. Un'arteria intralobulare mostra riduzione del lume con marcato ispessimento dell'intima per iperplasia fibrosa.



**Fig. 2** - Arteriopatia cronica da trapianto. Un'arteria intralobulare mostra numerose cellule schiumose nell'ambito dell'ispessimento intimale.

talora le lesioni indotte dal rigetto o dalla tossicità cronica da farmaci (4).

Tra le forme a più frequente insorgenza va segnalata la GN membranosa che tuttavia, come per le forme ricorrenti, non rappresenta un fattore prognostico sfavorevole (5).

Significato prognostico più grave rivestono altre forme che comportano talora una rapida perdita di funzione del rene trapiantato quali la GSFS, la GN proliferativa extracapillare da anticorpi anti-GBM e la sindrome nefrosica "Finnish type".

Per quanto concerne la GSFS la forma primitiva è rara mentre sono più frequenti le forme secondarie a riduzione di massa nefronica o a nefrosclerosi. La prima forma è favorita da tutte quelle condizioni che determinano lesioni interstiziali fibrotiche o in situazioni di riceventi adulti da donatori pediatrici, mentre la seconda è fortemente correlata ai danni vascolari arteriosclerotici indotti da regimi ipertensivi o più frequentemente dall'arteriolosclerosi conseguente al danno cronico da inibitori delle calcineurine. La prognosi è nell'insieme sfavorevole anche per il sovrapporsi delle lesioni interstiziali e/o vascolari.

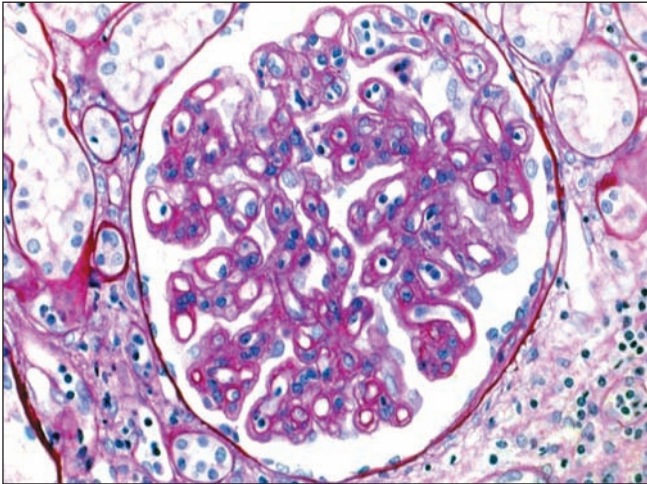
Il danno renale da anticorpi anti membrana basale glomerulare (anti-GBM) è appannaggio dei pazienti trapiantati affetti da Sindrome di Alport. Nel rene nativo di questi pazienti, infatti, manca l'usuale espressione nelle membrane basali delle catene alfa3 e alfa5 del COLIV che sono invece normalmente espresse nel rene trapiantato dove rappresentano degli antigeni sconosciuti per il ricevente. Poiché la catena alfa3 rappresenta l'antigene di Goodpasture l'assenza di *self-tolerance* verso tale antigene determina la formazione di anticorpi anti-GBM nel ricevente. La presenza di tali anticorpi a livello renale, evidenziati dalla positività

lineare per IgG nelle membrane basali glomerulari, è stata dimostrata fino al 60% dei pazienti con sindrome di Alport e trapiantati, ma soltanto il 50% di questi sviluppa una GN proliferativa extracapillare (6). La GN può insorgere dopo pochi giorni o dopo parecchi mesi ma nei  $\frac{3}{4}$  dei casi si osserva una rapida evoluzione verso l'insufficienza renale. Se c'è ricorrenza di malattia in un secondo trapianto questa assume andamento ancora più accelerato (7).

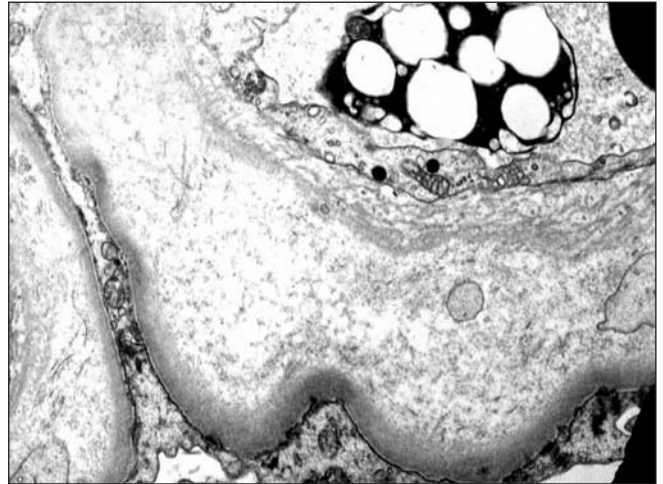
Meccanismo analogo con formazione di anticorpi anti-nefrina per assenza di *self-tolerance* da parte del ricevente, si verifica nei pazienti trapiantati in cui sono presenti mutazioni di NPSH1 e che pertanto non esprimono tale proteina nel rene nativo. In questo caso il danno sarà soprattutto funzionale con insorgenza di grave sindrome nefrosica e quadro morfologico simile a quello osservato nella malattia a lesioni glomerulari minime (8).

## RIGETTO CRONICO ANTICORPO O CELLULO MEDIATO

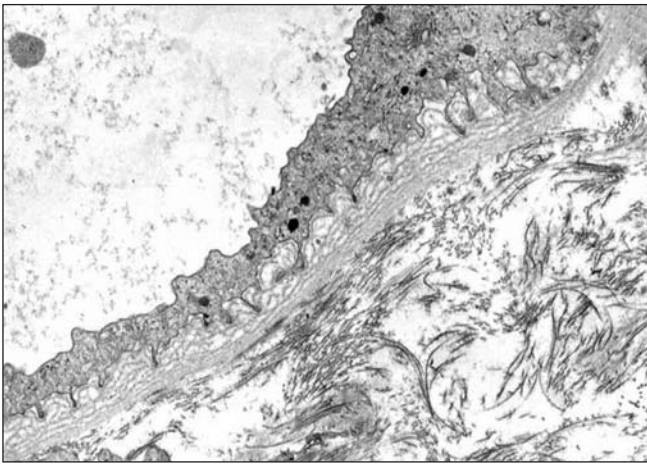
Fanno attualmente parte del rigetto cronico due lesioni: l'arteriopatia cronica da trapianto e la glomerulopatia cronica da trapianto, entrambe precedentemente inquadrate secondo la classificazione del rigetto di Banff del 1997 nella c.d nefropatia cronica da trapianto con lesioni specifiche. Con la nuova classificazione di Banff del 2005 (9) l'arteriopatia cronica da trapianto, morfologicamente caratterizzata da una spiccata fibrosi intimale con infiltrazione di cellule mononucleate (CD68 +) a citoplasma finemente vacuolizzato (c.d cellule schiumose) (Figg. 1 e 2), rientra nelle forme di rigetto cellulo-mediato di tipo cronico mentre la glomerulopatia cronica da trapianto è consi-



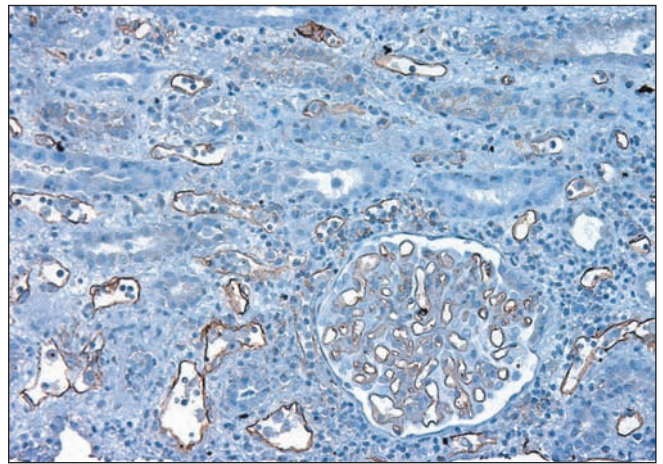
**Fig. 3** - Glomerulopatia cronica da trapianto. Le membrane basali glomerulari sono ispessite e diffusamente reduplicate.



**Fig. 4** - Glomerulopatia cronica da trapianto. All'osservazione al microscopio elettronico è evidente l'allargamento dello spazio sottoendoteliale. In rapporto all'endotelio, che mostra citoplasma privo di fenestrature, sono presenti alcune benderelle di membrana basale neofornata.



**Fig. 5** - Glomerulopatia cronica da trapianto. Benderelle di membrana basale neofornata sono evidenti in corrispondenza di un capillare interstiziale.



**Fig. 6** - Glomerulopatia cronica da trapianto. Diffusa positività per C4d nei capillari peritubulari e glomerulari.

derata una forma di rigetto cronico anticorpo mediato.

Va tuttavia precisato che il concetto di cronicità non è legato a una valutazione temporale in quanto entrambe queste lesioni possono insorgere precocemente anche a pochi mesi dal trapianto ed hanno andamento evolutivo tanto che rappresentano la causa di perdita di funzionalità nel 20% dei reni trapiantati.

La glomerulopatia cronica da trapianto è morfologicamente caratterizzata da un danno delle membrane basali che appaiono diffusamente reduplicate (Fig. 3). L'indagine ultrastrutturale ha ben dimostrato come tale aspetto sia dovuto ad un allargamento dello spazio sottoendoteliale, in cui sul versante endoteliale sono presenti lamelle di membrana basale neofornata in numero variabile e crescente in rapporto alla gravità delle

lesioni (Fig. 4). La presenza di tali modificazioni suggerisce che il meccanismo patogenetico sia da collegare ad un primitivo danno dell'endotelio, e tale ipotesi è sostenuta sul piano morfologico dalle modificazioni osservate in corrispondenza dell'endotelio il cui citoplasma perde l'usuale aspetto fenestrato (Fig. 4). L'indagine ultrastrutturale è stata inoltre in grado di evidenziare che il danno non è limitato ai capillari glomerulari, ma esteso anche a quelli interstiziali sia della corticale sia della midollare ed ha dimostrato che le lesioni dei capillari glomerulari, caratterizzate dalla comparsa di analoghe lamellazioni della membrana basale (Fig. 5), sono talora più gravi e più precoci rispetto a quelle dei capillari glomerulari. Il concetto di solo danno glomerulare riferito al rigetto cronico anti-

corpo mediato pare pertanto restrittivo ed andrebbe esteso al concetto di "transplant capillaropathy".

Nella nostra esperienza inoltre le lesioni dei capillari interstiziali possono avere un valore predittivo sulla comparsa di un successivo danno glomerulari (10, 11). Tale dato è stato successivamente confermato dall'osservazione che la ricerca con l'indagine ultrastrutturale delle lesioni capillari glomerulari e interstiziali raddoppia la frequenza di diagnosi di rigetto cronico (12).

Che il meccanismo patogenetico sia di tipo anticorpo mediato e coinvolga tutti i capillari è inoltre confermato dall'evidenza di una positività all'indagine immunostochimica per C4d, un prodotto di *splitting* dell'attivazione della cascata complementare, nei capillari peritubulari e/o glomerulari (Fig. 6) nei casi di glomerulopatia cronica da trapianto in cui frequentemente sono presenti anticorpi anti-donatore. La deposizione di C4d nei capillari è inoltre significativamente associata con la presenza di lesioni glomerulari indicative per GPT cronica e con la lamellazione delle membrane basali dei capillari peritubulari (13). Analogamente a quanto osservato per l'indagine ultrastrutturale, anche il C4d potrebbe rappresentare un marcatore precoce della GPT cronica e pertanto rivestire un rilevante significato prognostico.

## RIASSUNTO

*La recidiva della malattia di base (GN ricorrenti), la comparsa di nuove glomerulonefriti (GN "de novo") e il rigetto cronico anticorpo o cellulo-mediato rappresentano le cause immunologiche più rilevanti di perdita funzionale a distanza del rene trapiantato. Le GN ricorrenti insorgono in ogni momento della storia naturale del trapianto, hanno quadro morfologico sovrapponibile a quello osservato nel rene nativo, una frequenza di recidiva variabile dal 100% al 1% e prognosi complessivamente favorevole tranne che per i casi di GSFS, di SHU e di GS diabetica. Le più frequenti forme di GN "de novo" sono la GN membranosa, la GN da anticorpi anti-GBM nei pazienti con sindrome di Alport e la SN "Finnish type" da anticorpi anti-nefrina nei trapiantati con mutazioni del gene NPSH1. Il rigetto cronico di cui fanno parte l'arteriopatia cronica da trapianto e la glomerulopatia cronica da trapianto, è causa di perdita di funzione nel 20% dei trapianti e può insorgere precocemente anche a pochi mesi dal trapianto.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Colvin RB, Nickleit V. Renal Transplant Pathology. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ed. Pathology of the Kidney, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1439-89.
2. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl J Med 2002; 347: 103-9.
3. Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas. Exp Clin Transplant 2005; 3: 283-8.
4. Schwartz A, Krause PH, Offerman G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. Transplantation 1994; 58: 650-4.
5. Monga G, Mazzucco G, Basolo B, et al. Membranous glomerulonephritis (MGN) in transplanted kidneys: morphologic investigation on 256 renal allografts. Mod Pathol 1993; 6: 249-58.
6. Kalluri R, Torre A, Shield CF 3rd, et al. Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. Transplantation 2000; 69: 679-83.
7. Goldman D, Depierreux M, De Pauw L, et al. Failure of two subsequent renal grafts by anti-GBM glomerulonephritis in Alport's syndrome: case report and review of the literature. Transpl Int 1990; 3: 82-5.
8. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, et al. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. Transplantation 2002; 73: 394-403.
9. Drachemberg CB, Odorico J, Demetris AJ, et al. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: working proposal by a multi-disciplinary international consensus panel. Am J Transplant 2008; 8: 1237-49. Epub 2008 Apr 29.
10. Monga G, Mazzucco G, Messina M, Motta M, Quaranta S, Novara R. Intertubular capillary changes in kidney allografts: a morphologic investigation on 61 renal specimens. Mod Pathol 1992; 5: 125-30.
11. Mazzucco G, Motta M, Segoloni G, Monga G. Intertubular capillary changes in the cortex and medulla of transplanted kidneys and their relationship with transplant glomerulopathy: an ultrastructural study of 12 transplantectomies. Ultrastruct Pathol 1994; 18: 533-7.
12. Ivanyi B, Kemeny E, Szederkenyi E, Marofka F, Szenohradzky P. The value of electron microscopy in the diagnosis of chronic renal allograft rejection. Mod Pathol 2001; 14: 1200-8.
13. Regele H, Böhmig GA, Habicht A, et al. Capillary deposition of complement spilt product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillary: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2371-80.