

LA NEFROPATIA CRONICA POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

G. Boscutti¹, S. Pizzolitto², F. Patriarca³, G. De Maglio², M. Bosco¹, E. Boer¹

¹ SOC di Nefrologia e Dialisi ASS2 "Isontina", Ospedali di Gorizia e Monfalcone, Gorizia

² SOC di Anatomia Patologica Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

³ Cattedra di Ematologia Università degli Studi, Udine

Chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation

Hematopoietic stem cell transplantation, autologous or allogeneic, is a well established hematology procedure. There can be a number of renal complications in this setting, which may occur in every phase but all strongly influence prognosis. Among the late complications, there is the well-known possibility of progressive chronic renal failure, appearing together with hypertension and modest alterations of the urinary sediment, and characterized by pathological findings of thrombotic microangiopathy, often without the corresponding clinical aspects. This clinical picture must be distinguished from other forms of clinically more severe thrombotic microangiopathy, such as those occurring in the early post-transplant period, and from other causes of renal disease in the hematopoietic stem cell transplantation setting. Total body irradiation, chemotherapeutic drugs, calcineurin inhibitors and opportunistic infections have all been considered as causal factors. The nosological classification is still poorly defined, as are the real prognosis and the best treatment. Kidney biopsy is a necessary tool to make a correct diagnosis, assess the frequency of the condition, make a prognostic judgment, and set up rational treatment. (G Ital Nefrol 2008; 25: 459-74)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal Biopsy,
Chronic renal
insufficiency,
Thrombotic
microangiopathy,
Allogeneic
hematopoietic
stem cell
transplantation,
Autologous
hematopoietic
stem cell
transplantation

PAROLE CHIAVE:

Biopsia renale,
Insufficienza
renale cronica,
Microangiopatia
trombotica,
Trapianto di
cellule staminali
emopoietiche
allogenico,
Trapianto di
cellule staminali
emopoietiche
autologo

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuliano Boscutti
Direttore SOC di Nefrologia e
Dialisi
ASS2 "Isontina"
Via Vittorio Veneto, 171
34170 Gorizia
e-mail: giuliano.boscutti@ass2.sanita.fvg.it

CASE REPORT

Paziente femmina di 61 anni; riferisce assenza di patologie di rilievo fino alla età di 49 anni quando, per la comparsa di marcata e protratta astenia, eseguiva controlli ematochimici che evidenziavano una severa anemia microcitica da carenza marziale, presumibilmente secondaria a polimenorrea e trattata efficacemente con ferro per via orale. Si evidenziava in tale occasione anche una gammopatia monoclonale IgG k di 25 g/L, per cui la paziente completava gli accertamenti con una biopsia osteomidollare, che mostrava un infiltrato plasmacellulare atipico quantizzato nel 10% della cellularità totale, ed una radiografia dello scheletro negativa per aree di lisi, portando alla diagnosi di mieloma multiplo IgG/k stadio IA (aprile 1994).

La paziente veniva tenuta in sola osservazione fino al 1998, quando, per un incremento della componente monoclonale e dell'infiltrato plasmacellulare midollare veniva trattata dapprima con 4 cicli VAD (Vincristina, Adriblastina, Desametasone) e successivamente sottoposta a raccolta di cellule staminali da sangue periferico previa somministrazione di alte dosi di Ciclofosfamide e di fattore di crescita granulocitario; nel novembre 1998, alla età di 54 anni, eseguiva quindi un trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche previo condizionamento con Busulfano e Melphalan. La risposta ottenuta e mantenuta per 7 anni, in trattamento di mantenimento con Interferone $\alpha 2$ ricombinante (3MU x 3 alla settimana), era considerata una "risposta maggiore molto buona" consistente nella persistenza di una immunofissazione sieri-

ca positiva per IgGk, senza altra evidenza di mieloma.

Nel dicembre 2005 (a sette anni ed un mese dal trapianto) comparsa di intensa astenia, malessere generale, frequenti episodi febbrili dopo somministrazione dell'Interferon; gli esami ematochimici effettuati mostravano peraltro una condizione stabile (creatininemia 0.9 mg/dL; protidemia totale 67 g/L; IgG 12 g/L). A febbraio 2006 sospendeva per questo la terapia con Interferon.

Persistendo l'astenia comparivano quindi dispnea da sforzo ed ipertensione arteriosa; una radiografia del torace era priva di rilievi patologici; iniziava terapia con Ramipril 2.5 mg 1 cps al dì e Nebivololo 5 mg 1 cps al dì con miglioramento clinico. Una valutazione cardiologica (13 marzo) rilevava una tachicardia sinusale con normale funzione di pompa del ventricolo sx (FE 65%). Una TC ad alta definizione del torace (18 marzo) negava alterazioni pleuroparenchimali con carattere di attività. Il quadro clinico tendeva quindi ad uno spontaneo miglioramento, fino a risoluzione.

Tuttavia esami ematochimici ad aprile rivelavano la comparsa di una insufficienza renale (creatininemia 2.7 mg/dL), che si confermava il 1° giugno (creatininemia 2.6 mg/dL) e che il 20 giugno presentava un ulteriore incremento (creatininemia 3.17 mg/dL) con uricemia 9.7 mg/dL. A ciò si associava anemia (emoglobina 10 g/dL) ed incremento degli indici di flogosi (VES 76 mm/h). Rx scheletro negativo per aree litiche. Era presente anche modesta elevazione delle LDH (466 UI/L; valori di riferimento 250-450) mentre l'esame urine mostrava pH 5, PS 1012, sedimento negativo e proteinuria <25 mg/dL. Era presente alla elettroforesi sierica, come già in passato, una modesta componente monoclonale IgG/k: a completamento degli accertamenti veniva effettuata una biopsia osteomidollare (21 giugno) che confermava un quadro di plasmocitoma a basso grado, interstiziale ed in aggregati, in stadio anatomopatologico I A IgG/k (infiltrato plasmacellulare <10% della cellularità). La ricerca della amiloide nella biopsia osteo-midollare previa colorazione con Rosso Congo era negativa. Aptoglobina 85 mg/dL; Test di Coombs diretto ed indiretto negativi.

La paziente veniva pertanto inviata al nefrologo per gli accertamenti del caso. All'ingresso (20 luglio 2006) paziente eupnoica a riposo; FC 84/m' R; PA 140/85 mmHg; h 165 cm; PC 61 kg. Lieve succulenza perimalleolare; non linfonodi patologici nelle comuni stazioni di repere; non epato-splenomegalia.

Ai controlli ematochimici creatininemia 2.83 mg/dL; GR 3260000/mm³ GB 13000/mm³; Hb 9.7 g/dL; Ht 28.3% PTLTS 207000/mm³. Esame urine: aspetto limpido, colore giallo oro, pH 5, PS 1012, glucosio assente, proteine assenti, Hb assente, GB 5-10/HPF. Proteinuria 24 ore 72 mg; clearance 20 mL/min; ricerca proteinuria di Bence-Jones positiva: catene k libere

urinarie. VES 36 mm/h; PCR 0.09 mg/dL; proteine totali 6.7 g/dL; albumina 52.7%; α_1 4.6%; α_2 10.7%; β 17.2%; γ 14.8%; segnalata componente monoclonale in zona beta. IgG 1462 mg/dL; IgA 263 mg/dL; IgM 45 mg/dL; C3 103 mg/dL; C4 47 mg/dL. ANA, ENA, anti-nDNA, ANCA assenti. PT 13 sec; INR 1.02; PTT 27.7 sec; ratio 0.99. Rari schistociti nello striscio periferico. Una ecografia renale mostrava organi di morfologia e dimensioni conservate mentre la valutazione doppler delle arterie renali principali e dei loro rami intraparenchimali non faceva rilevare segni indicativi di stenosi vascolari. Il giorno stesso dell'ingresso si eseguiva agobiopsia renale sx ecoguidata al polo inferiore, priva di complicanze. Dei 14 glomeruli presenti in microscopia ottica uno era globalmente sclerosato. I rimanenti mostravano floccolo con alterazioni di tipo ischemico variamente espresse con parziale ispessimento e raggrinzimento delle membrane basali capillari talora anche con iniziale retrazione del floccolo. Alcune strutture vasali interlobulari di piccolo calibro/preglomerulari mostravano iperplasia leiomuscolare ed ipertrofia-rigonfiamento endoteliale in un quadro simil-microangiopatico. Una arteria interlobulare di maggior calibro presentava inoltre un marcato ispessimento parietale fibrointimale. L'interstizio era sede di focali infiltrati flogistici cronici con qualche sparso granulocita neutrofilo. Si osservavano inoltre sparse atrofie tubulari e un isolato grossolano aggregato calcico tubulo-interstiziale.

Le indagini di immunofluorescenza diretta, condotte su un frustolo congelato contenente 8 glomeruli, avevano evidenziato la presenza di focali sfumati depositi di fibrinogeno a livello periferico-capillare.

Nel complesso i dati erano quelli di una forma lieve di TMA con associato danno tubulo-interstiziale cronico.

In presenza di un quadro clinico poco espressivo, di una funzione renale stabile dopo l'iniziale peggioramento, in assenza di piastrinopenia e segni di anemia emolitica si decideva un approccio osservazionale con controlli seriati di funzione renale, emocromo ed indici di emolisi; tale approccio mostrava una stabilità dapprima dei dati e poi anche un lieve miglioramento.

Al controllo ambulatoriale di aprile 2007 VES 25 mm/h, creatininemia 2.10 mg/dL; GR 3940000/mm³ GB 8130/mm³; Hb 11.5 g/dL; Ht 35.6% PTLTS 204000/mm³. Esame urine: aspetto limpido, colore giallo paglierino, pH 5.0, PS 1015, glucosio assente, proteine 25 mg/dL, Hb assente, GB 1-4/HPF. Paziente in condizioni di benessere soggettivo.

INTRODUZIONE

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HCT), ottenute con opportune procedure dal midollo o dal sangue periferico dello stesso soggetto o da un donatore compatibile ed infuse endovena nel ricevente, è divenuto una terapia frequente; oltre che in molteplici malattie ematologiche, neoplastiche e non, esso è stato infatti indicato nella terapia di alcune neoplasie solide ed anche nella cura di malattie immunologiche resistenti alle usuali terapie.

La gestione di questi pazienti chiama in causa il nefrologo per una numerosa serie di complicanze, già nella fase precoce post-trapianto con diversi quadri di insufficienza renale acuta, spesso impegnativi dal punto di vista diagnostico differenziale e sempre con severe implicazioni prognostiche. Se, infatti, nelle prime 2 settimane è la sepsi secondaria alla costante (e voluta) aplasia midollare a dominare il quadro, già compare e richiede di essere differenziata una forma peculiare di sindrome epato-renale associata alla malattia veno-occlusiva epatica. In questa fase ed anche in seguito possono inoltre comparire forme di nefrite acuta su base tossica o immunoallergica da farmaci (antibiotici, antimicotici, allopurinolo, ecc.). Inizia quindi nel trapianto allogenico il periodo della *graft-versus-host disease* (GvHD), acuta (primi tre mesi), seguita poi dalla forma cronica, con i suoi corollari di disidratazione, infezioni secondarie alla immunosoppressione terapeutica e conclamata sindrome uremico-emolitica. Nel quadro della GvHD cronica si possono probabilmente far rientrare anche le forme di glomerulonefrite (principalmente GN membranosa) con sindrome nefrosica che sono state segnalate e che rispondono in genere alla terapia immunosoppressiva.

Oltre il terzo mese ed ancor di più dopo il sesto mese compare più spesso invece un quadro di nefropatia evolutiva subdola, annunciata tipicamente da ipertensione arteriosa seguita da una elevazione progressiva della creatinemia, in presenza di anemia sproporzionata ma in assenza o con segni molto sfumati di emolisi periferica cui corrisponde un quadro istologico estremamente suggestivo di microangiopatia trombotica alla biopsia renale (1, 2). Nonostante sia stata descritta quasi 30 anni fa (3) l'inquadramento nosografico è tuttora in parte incerto e confuso. Tale patologia si differenzia clinicamente dalla Sindrome emolitico-uremica conclamata per la scarsità o addirittura la mancanza dei segni classici di una emolisi non immunologica, pur presentando un quadro indistinguibile a livello bioptico renale; sarebbe dal punto di vista anatomico-patologico limitata al rene (11) ed interesserebbe prevalentemente il glomerulo con quadri di mesangiolisi (4, 5) ed è stata variamente definita nel tempo, la più attuale denominazione essendo forse quella di

"bone marrow transplant nephropathy". Nella sua eziopatogenesi sono stati di volta in volta chiamati in causa la *Total Body Irradiation* (TBI) utilizzata nel condizionamento (6-8), i farmaci utilizzati nella induzione e, soprattutto, nel condizionamento (5, 9), gli inibitori della calcineurina, utilizzati nella GvHD (10), le infezioni virali, micotiche e batteriche (11). La sua diagnosi richiede una chiara conoscenza del quadro, un alto indice di sospetto ed una indagine bioptica renale che confermi quello che, clinicamente, può essere appunto solo un sospetto; a richiamare l'attenzione su questa patologia è specificamente rivolta la presente Review.

IL TRAPIANTO DI CELLULE EMOPOIETICHE

Il trapianto in Ematologia consiste in una chemioterapia ad alte dosi seguita dalla reinfusione di cellule staminali ematopoietiche.

Il trapianto differisce:

- 1) Riguardo al donatore.
- 2) Riguardo alla sorgente di cellule staminali.
- 3) Riguardo alla chemioterapia ad alte dosi o terapia di condizionamento.

1) Riguardo al donatore, il trapianto si definisce *autologo* quando le cellule staminali provengono dal paziente stesso e *allogenico* quando provengono da un donatore che può essere un *familiare*, per lo più un fratello o una sorella, o un *volontario* identificato in un Registro Mondiale, in cui sono iscritti 9 milioni di donatori. La compatibilità dipende dalla identità degli antigeni dello *Human Leukocyte Antigen System* (HLA) di classe I (HLA-A-B-C) e II (DP-DQ-DR) tra donatore e ricevente e può essere completa o parziale (*trapianto aploidentico*).

2) Riguardo alla sorgente di cellule staminali, queste ultime possono essere raccolte da *sangue midollare* o da *sangue periferico*. Nel primo caso il donatore (o il paziente stesso, in caso di trapianto autologo) viene sottoposto, in anestesia generale o spinale, ad un prelievo di midollo, con punture multiple sulle creste iliaiche posteriori ed aspirazione di circa 20-30 mL/kg di sangue midollare. La raccolta delle cellule staminali da sangue periferico avviene attraverso alcune procedure di leucoafesi (da 1 a 3), generalmente in regime di *day hospital*, in un paziente con accessi venosi periferici validi, che ha ricevuto una terapia di mobilitazione che consiste nella somministrazione di fattore di crescita granulocitario ad alte dosi per 3-5 giorni. La raccolta di cellule staminali periferiche permette di ottenere un numero maggiore di cellule staminali CD34 positive e quindi di ottenere un recupero ematologico post-trapianto più rapido e ridurre significativamente le complicazioni infettive rispetto alla reinfusione delle

TABELLA I - ALCUNI CONTRIBUTI ALLA DEFINIZIONE DELLA NEFROPATIA CRONICA POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE ED ALL'INQUADRAMENTO DELLA TMA NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO

	Autori	Titolo	Rivista	Contenuti principali
1	Kamil ES, Latta H, Johnston WH, Feig SA, Bergstein JM.	Radiation nephritis following bone marrow transplantation (abstract).	Kidney Int 1978; 14: 713.	<i>Prima segnalazione della Bone Marrow Transplant Nephropathy; subito segnalate le analogie con la nefrite da raggi.</i>
2	Chappel ME, Keeling DM, Prentice HG, Sweny P.	Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation?	Bone Marrow Transplant 1988; 3: 339-47.	<i>Associa la SEU post-BMTx alla TBI ma anche alle infezioni virali (CMV); casi "acuti" con preminente danno arteriolare e trombosi, "subacuti" o "cronici" con preminente danno glomerulare.</i>
3	Antignac C, Gubler MC, Leverger G, Broyer M, Habib R.	Delayed renal failure with extensive mesangiolytic following bone marrow transplantation.	Kidney Internat 1989; 35: 1336-44.	<i>Splendida analisi clinica e istologica di 7 casi pediatrici; 4 con segni clinici di SEU e 3 senza evidenti segni di emolisi; 3 Tx allogeneici e 4 autotrapianti; istologia uniforme con mesangiolisi diffusa.</i>
4	Lawton CA, Cohen EP, Barber-Derus SW, et al.	Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation.	Cancer 1991; 67: 2795-800.	<i>Prima ampia casistica adulta: 14 di 103 pazienti sottoposti a Tx di midollo (96 allogeneici) vanno incontro ad una sindrome caratterizzata da insufficienza renale ed ipertensione una mediana di 9 mesi dopo la procedura con quadro istologico di TMA.</i>
5	Juckett M, Perry EH, Daniels BS, Weisdorf DJ.	Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation.	Bone Marrow Transplant 1991; 7: 405-9.	<i>Serie eterogenea di 11 pazienti diversi per diagnosi, tipo di BMTx, regimi farmacologici di condizionamento, presenza di GvHD, uso di Ciclosporina: la eziologia della SEU è multifattoriale e correlata agli intensivi regimi di condizionamento pre-Tx.</i>
6	Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE, Becker CG, Ash RC.	Clinical Course of late-onset bone marrow transplant nephropathy.	Nephron 1993; 64: 626-35.	<i>Ampia casistica (19 casi su 149 allotrapianti; tutti con TBI) di Bone Marrow Transplant Nephropathy con esordi 6-12 mesi dopo la procedura; 4 a rapida progressione (3 decessi), 7 lentamente progressivi ma 8 che giungono ad una spontanea stabilizzazione.</i>
7	Hébert MJ, Fish D, Madore F, et al.	Mesangiolytic associated with bone marrow transplantation: new insights on possible etiogenic factors.	Am J Kidney Dis 1994; 23: 882-3.	<i>Presenta un caso tipico, con evidente mesangiolisi, senza TBI; richiama l'attenzione sulle analogie del quadro con quello indotto dalla Mitomicina C e sulla Ciclofosfamide come possibile agente.</i>
8	Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE.	Bone marrow transplant nephropathy: radiation nephritis revisited.	Nephron 1995; 70: 217-22.	<i>I pazienti diagnosticati da questo gruppo sono diventati 22: il 20% dei BMTx sopravvive a lungo termine. L'eziologia pare correlata sempre alla TBI, anche se la chemioterapia può potenziarne l'effetto; la sopravvivenza è correlata al controllo pressorio ottenuto.</i>
9	Zeigler ZR, Shadduck RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS.	Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series.	Bone Marrow Transplant 1995; 15: 247-53.	<i>Correla la severità con uno score legato al livello delle LDH e alla percentuale di schistociti nello striscio periferico; richiama l'attenzione sull'uso della Ciclosporina e sulle infezioni virali (CMV).</i>
10	George JN, Li X, McMinn JR, Terrel DR, Vesely SK, Selby GB.	Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma.	Transfusion 2004; 44: 294-304.	<i>Revisione sistematica della letteratura che richiama l'attenzione sui limiti e le difficoltà che si incontrano nella diagnosi di HUS/TTP nel paziente sottoposto a BMTx e su come questi limiti si riflettano in una difficoltà nel confrontare le casistiche. Le infezioni possono indurre un errore diagnostico; gli schistociti sono spesso positivi dopo BMTx anche in assenza di TMA.</i>

cellule staminali midollari. Dopo la raccolta, le cellule staminali vengono criopreservate in azoto liquido, dove possono rimanere vitali per molti anni.

Il *cordone ombelicale* è una fonte alternativa di cellule staminali allogeniche derivata da banche Nazionali ed Internazionali. La fattibilità del trapianto di cellule staminali ottenute da cordone ombelicale non è condizionata principalmente dalla compatibilità HLA, in quanto è possibile anche nel caso di compatibilità parziale tra il ricevente e il cordone, ma è limitata soprattutto dal numero di cellule fornite da un'unità cordonale. Per questo motivo, attualmente il trapianto da cordone ombelicale è utilizzato soprattutto nei bambini o negli adulti con peso corporeo inferiore alla media.

3) Il condizionamento si basa su una chemioterapia con farmaci alchilanti ad alte dosi in monoterapia o in associazione oppure sulla combinazione di una irradiazione corporea totale (TBI) con la chemioterapia. Per il trapianto autologo nei linfomi si usa frequentemente lo schema BEAM (carmustina, etoposide, citosina-araboside, melphalan) e nei mielomi il melphalan a dosi di 140-200 mg/m², con l'eventuale associazione del busulfano. Per il trapianto allogenico i regimi di condizionamento si basano sull'associazione della ciclofosfamida 120 mg/kg con il busulfano 12.8 mg/kg o con l'irradiazione corporea totale (TBI) alla dose di 12 Gy. Dopo 24-48 ore dalla fine del condizionamento vengono reinfusi i progenitori emopoietici. Il paziente presenta un'aplasia midollare per 2-3 settimane durante la quale è ricoverato presso un Centro Trapianti dotato di un sistema di filtrazione dell'aria e dell'acqua e assume una profilassi antibiotica ed antimicotica fino al recupero ematologico. Le complicanze a breve termine più frequenti sono la mucosite orale con disfagia per i solidi e/o liquidi, l'enterite, la febbre, le complicazioni infettive ed emorragiche. Sono possibili, anche se meno frequenti, tossicità su tutti gli organi e tessuti, in particolare a livello cardiaco, epatico, renale.

La mortalità del trapianto autologo è variabile tra il 3 e 10% a seconda della patologia e del tipo di condizionamento usato.

La mortalità del trapianto allogenico varia dal 20 al 40% in rapporto al donatore e alla sua compatibilità HLA ed è applicabile nei pazienti fino a 50-55 anni. Il trapianto allogenico a *tossicità ridotta* o *nonmieloablato* è stato ideato alla fine degli anni '90 per pazienti più anziani o con comorbilità o pretrattati, anche con trapianto autologo e consiste in una terapia di condizionamento meno intensa, che provoca meno mucosite e tossicità su organi e tessuti. L'efficacia del trapianto a tossicità ridotta si basa sia sull'effetto antineoplastico legato al condizionamento che soprattutto sull'effetto immunitario di controllo e di eradicazione della

malattia residua svolta dai linfociti allogenici (*graft-versus-tumour*).

La disparità degli antigeni maggiori o minori del sistema HLA tra donatore e ricevente è responsabile non solo della benefica *graft-versus-tumour*, ma anche della *graft-versus-host disease* o GvHD. La GvHD e le complicanze infettive da miceti, Citomegalovirus e altri opportunisti, che emergono nel corso della profilassi o terapia immunosoppressiva, sono le principali cause della maggiore morbilità e mortalità post-trapianto allogenico.

I tre organi bersaglio principali della GvHD sono la cute, l'apparato gastroenterico e il fegato. A livello cutaneo è caratteristico un *rash* maculopapulare che interessa tipicamente il palmo delle mani, la pianta dei piedi, il volto e il tronco e che può progredire ed evolvere con lesioni bollose. L'aumento dei livelli sierici di bilirubina, fosfatasi alcalina e aminotransferasi può associarsi all'insorgenza di nausea, vomito, dolore addominale e diarrea, inizialmente acquosa e successivamente emorragica. La profilassi della GvHD prevede la somministrazione di ciclosporina o di altri immunosoppressori come tacrolimus e micofenolato per 6-24 mesi dopo il trapianto.

Le indicazioni al trapianto per le malattie ematologiche sono progressivamente cresciute dal 1990 portando all'esecuzione in Europa nell'anno 2003 di 21028 trapianti complessivi di cellule staminali emopoietiche, di cui 13937 autologhi e 7091 allogenici (*EBMT activity survey on HSCT 2003*).

Attualmente l'indicazione all'autotrapianto riguarda i pazienti con mieloma multiplo sintomatico alla diagnosi con età inferiore a 65-70 anni, i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin in prima ricaduta chemiosensibile, casi selezionati di leucemia acuta e di sindrome linfoproliferativa cronica tipo leucemia linfatica cronica a basso rischio in remissione completa e senza evidenza di malattia residua. Il trapianto allogenico rimane la terapia di scelta nei pazienti con malattie della cellula staminale emopoietica di tipo neoplastico, ovvero le leucemie acute, o di tipo non neoplastico, come le aplasie midollari non *responsive* alla terapia immunosoppressiva, e le malattie congenite quali le immunodeficienze severe combinate, e alcune anemie congenite quali l'anemia di Fanconi e la talassemia major. Il trapianto allogenico nella sua tipologia più recente a tossicità ridotta o non mieloablato, è stato nel corso degli ultimi anni estesamente sperimentato nei pazienti con mieloma multiplo, linfomi e malattie linfoproliferative croniche ricadute dopo autotrapianto o dopo diverse linee di trattamento a dosi convenzionali.

TEST DI VERIFICA

1) Quale delle seguenti è una indicazione al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche?

- a. Leucemie acute
- b. Aplasia midollari non responsive alla immunosoppressione
- c. Immunodeficienze severe
- d. Talassemia major
- e. Tutte le precedenti.

2) Gli organi bersaglio della GVHD acuta sono:

- a. Il rene ed il fegato
- b. La cute, il fegato e l'apparato gastrointestinale
- c. La cute, il rene ed il midollo osseo
- d. La cute, il fegato ed il midollo osseo
- e. Il midollo osseo.

3) Il vantaggio dell'uso delle cellule staminali da sangue periferico rispetto a quelle midollari è:

- a. Le cellule del sangue periferico possono essere criopreservate, mentre le midollari no
- b. La raccolta delle cellule staminali da sangue periferico non necessita di somministrare al donatore alcun farmaco
- c. Le cellule del sangue periferico servono solo per alcuni tipi specifici di trapianto, come quello aploidentico
- d. Le cellule del sangue periferico permettono un recupero ematologico post-trapianto più rapido e riducono il rischio infettivo
- e. Le cellule del sangue periferico danno meno reazioni allergiche perché contengono un numero minore di cellule staminali.

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

INQUADRAMENTO NOSOGRAFICO DELLE FORME DI MICROANGIOPATIA TROMBOTICA POST-TRAPIANTO DI CELLULE EMATOPOIETICHE

Il termine generale, anatomico-patologico, di Microangiopatia Trombotica (TMA) sottende differenti sindromi cliniche, le più importanti essendo la Sindrome Emolitico-Uremica (HUS) e la Porpora Trombotica Trombocitopenica (TTP), differenziate principalmente sul piano clinico dal coinvolgimento organico prevalente, ma accomunate dal comune processo

fisiopatologico (12, 13). Lesioni istologiche sovrapponibili si rilevano tuttavia anche nell'ipertensione "maligna", nella sclerodermia, nella gestosi preeclampatica, nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi e nella nefrite da raggi.

Dal punto di vista clinico manca un consenso generale sui criteri clinico-laboratoristici necessari alla diagnosi ma questi dovrebbero includere elementi in grado di identificare una trombocitopenia ed una anemia emolitica microangiopatica: è frequente un coinvolgimento renale, neurologico o gastrointestinale (12). Una ipertensione di nuova insorgenza o l'esacerbazione di una ipertensione preesistente fa frequentemente parte del quadro ed è verisimilmente da ricondurre alla ischemia glomerulare indotta dalla ostruzione microvascolare (14); in alcune serie tale ipertensione è un indice di severità prognostica.

Appare chiaro con queste premesse che la diagnostica del paziente con TMA diviene necessariamente di tipo anatomico-clinico, avendo spesso necessità del dato istologico per una diagnosi di certezza, ma dovendo tener conto per un preciso inquadramento dei dati clinico-laboratoristici.

Quadri di microangiopatia trombotica possono complicare il decorso naturale di svariate neoplasie, anche ematologiche (14), raramente con interessamento renale severo; più spesso una TMA è stata associata alla terapia con farmaci antineoplastici (15), il più studiato dei quali è la Mitomicina C (16, 17).

La microangiopatia trombotica nelle sue diverse manifestazioni e con differenti eziologie non può essere considerata un evento raro dopo trapianto di midollo (18, 19), anche se rare possono essere considerate le forme severe (20).

Preso nel suo insieme la definizione di microangiopatia trombotica post-trapianto di midollo comprende quadri clinici profondamente diversi (19), con eziologia e momento di insorgenza distinti ma soprattutto con prognosi e risposta alla terapia non assimilabili, seppure unificati dalla patogenesi che riconosce nel danno endoteliale, con la conseguente aggregazione piastrinica e l'eventuale attivazione della cascata coagulativa, il momento comune oltre che, in parte, dalle comuni lesioni istologiche. La difficoltà diagnostica, presente in tutti i quadri clinici associati a TMA, viene esaltata quando la diagnosi deve essere concretizzata in un paziente sottoposto a trapianto di cellule ematopoietiche: si pensi soltanto alla difficile lettura di segni come l'anemia e la piastrinopenia in questo ambito, o alla interferenza dovuta ai frequenti stati settici, alle infezioni opportunistiche virali o fungine, all'uso di farmaci ed alla conseguente possibile tossicità associata (11).

Già nel 1994 Pettitt e Clark hanno cercato di classificare la TMA post-trapianto di midollo in 4 sottotipi,

pur con un certo *overlap*, sulla base della eziologia, della clinica e della prognosi (21). Due di questi sottotipi riguardavano le forme associate alla terapia Ciclosporinica: rispettivamente corrispondenti ad una anemia emolitica microangiopatica con danno renale (tipo HUS) o con danno neurologico (tipo TTP). Una TMA multifattoriale fulminante corrispondeva poi alle forme severe, generalizzate e precoci del post-trapianto (20-100 giorni) a prognosi severa anche in quanto non *responsive* al trattamento. Infine una Sindrome emolitico-uremica ritenuta associata alla terapia di condizionamento ("*Conditioning-associated HUS*") veniva caratterizzata da ipertensione, edemi, incremento dei livelli di urea e creatinina associati con più o meno evidenti anemia microangiopatica e trombocitopenia per un danno endoteliale localizzato soltanto ai reni con minima trombosi. Questo quadro a più tardiva comparsa (attorno ai 6 mesi dal trapianto) aveva un decorso relativamente benigno con bassa mortalità, sebbene l'esito in insufficienza renale fosse considerato frequente; inoltre sembrava rispondere alla infusione di plasma fresco ed alla plasmateresi. Secondo gli Autori l'incidenza di questa forma era simile nei trapianti autologhi ed allogenici, mentre i bambini sembravano più esposti degli adulti; nella eziopatogenesi veniva chiamata in causa la terapia di condizionamento e, soprattutto, la irradiazione *total body* (TBI).

Noël (22) ha cercato di valorizzare nella valutazione della insufficienza renale dopo trapianto di midollo il momento di insorgenza della patologia per orientare la diagnosi; nelle prime fasi sottolinea come difficilmente il paziente possa essere sottoposto all'accertamento bioptico renale per le condizioni cliniche complessive e la piastrinopenia. Nella interpretazione di questi Autori i quadri di SEU nei primi 3 mesi sono da ritenersi secondari alla GvHD acuta e/o ai farmaci utilizzati per la sua profilassi e terapia, presentano un quadro clinico ed una prognosi severa, non sono responsivi alla terapia plasmateretica, hanno incidenza sottostimata per la mancata possibilità di una indagine bioptica. Tra il terzo ed il sesto mese la SEU può associarsi al quadro della GvHD cronica severa, ma in questo contesto la clinica è meno confondente e la biopsia renale è più accessibile. Dal sesto mese in poi, se la GvHD cronica non è clinicamente evidente (ed ancora di più nei riceventi di trapianto autologo), la SEU, spesso in un quadro con segni clinici sfumati, deve riconoscere altre cause e la diagnosi deve essere biopticamente confermata.

Si deve comunque segnalare che, se il quadro istologico della nefropatia cronica post-trapianto di midollo è relativamente ben descritto (4), il danno anatomicopatologico associato alla disfunzione renale acuta nelle prime fasi è stato molto meno studiato. Una casistica autoptica (23), retrospettiva e non molto numero-

sa (26 pazienti), fa rilevare come le lesioni renali associate siano eterogenee con prevalenza di sclerosi glomerulare (73%), atipie delle cellule tubulari (73%), calcificazioni tubulari (69%), tubulite (67%) e fibrosi interstiziale (62%). Lesioni compatibili con la diagnosi di TMA erano presenti nel 46% dei casi; tale elevata percentuale di lesioni microangiopatiche contrastava con il dato di una clinica suggestiva in un solo paziente della serie.

Recentemente Hingorani (24) in una ampia revisione sistematica della malattia renale cronica nei sopravvissuti a lungo termine del trapianto di midollo, tende a distinguere, oltre alla sindrome nefrosica, una TMA clinicamente ben definita, forme associate ad infezioni virali ed infine una malattia renale cronica "idiopatica" per la quale l'Autore non ritiene ben documentata in tutti i casi la base istopatologica microangiopatica. A sottolineare l'eterogeneità degli aspetti, sempre il gruppo di Alpers (25), del tutto recentemente, ha effettuato una revisione retrospettiva dei quadri istologici bioptici renali ottenuti in due grossi centri Statunitensi tra il 1998 ed il 2006 in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali midollari autologhe od allogeniche, raccogliendo complessivamente 21 biopsie in 20 pazienti, sottoposti a tale indagine tra 1.5 e 60 mesi dopo il trapianto (media 19 mesi). La presentazione clinica consentiva di distinguere: a) forme con insufficienza renale progressiva (10 pazienti; 4 autologhi), di cui solo 4 (2 autologhi) presentavano un quadro istologico compatibile con TMA; gli altri presentavano in 4 casi (uno dei quali con quadro di TMA associata) infezione da poliomavirus BK, 2 necrosi tubulari acute ed una nefrite interstiziale; b) forme proteinuriche, tutte nel *range* nefrosico (5-29 g/die), in 10 pazienti (nessun autotrapianto noto); in 4 pazienti il quadro era quello di una "podocitopatia" (lesioni minime/GSFS); in 3 pazienti una glomerulonefrite membranosa. In questi ultimi 7 pazienti pareva evidente il ruolo della GvHD, uniformemente presente. Nei rimanenti il quadro era legato alla recidiva o persistenza della malattia ematologia di base (2 amiloidosi ed una LCDD, associata peraltro ad un quadro di *myeloma cast nephropathy*).

Altri Autori sottolineano il ruolo del diverso tipo di trapianto di cellule ematopoietiche nella genesi della insufficienza renale (26); se è vero infatti che tutti i tipi si possono complicare con quadri di insufficienza renale acuta la frequenza con cui questo avviene incrementa chiaramente passando dal Tx autologo mieloablattivo (21%), al Tx allogenico non mieloablattivo (40%) ed al Tx allogenico mieloablattivo (69%) e ciò che è ancora più importante tale andamento va in parallelo con la mortalità complessiva (rispettivamente 7%, 34% e 58%). L'eventuale necessità di trattamento dialitico ne trascina ancora più pesantemente la prognosi.

D'altra parte anche le forme croniche tardive quando arrivano alla necessità di trattamento sostitutivo dialitico sembrano sottendere una sopravvivenza ridotta, quando comparata con quella della popolazione dialitica generale (27).

EZIOLOGIA

Come si può già intuire da quanto fin qui esposto i fattori causali della nefropatia cronica del trapianto di midollo sono probabilmente molteplici, diversi ed interagenti tra di loro; sono soprattutto differenti nei diversi tipi di trapianto di midollo (autologo, allogenico, mieloablattivo o non mieloablattivo, con irradiazione *total body* o meno). Sinteticamente i fattori eziologici chiamati in causa di volta in volta sono stati:

- a) **La irradiazione *total body* (TBI).** Fin dalle prime segnalazioni l'attenzione si era appuntata sulla irradiazione utilizzata nei regimi di condizionamento (3, 6-8) come causa del danno renale cronico progressivo. Erano in questo senso suggestivi il sovrapponibile quadro clinico, le lesioni istologiche analoghe a quelle della nefrite da raggi, il tempo di latenza di 6-12 mesi intercorrente tra la irradiazione e l'insorgenza della patologia (8, 28). Fin dall'inizio tuttavia appariva evidente che le dosi utilizzate nel condizionamento erano inferiori a quelle ritenute usualmente necessarie per incorrere in un significativo rischio di una nefrite da raggi nell'uomo (20 Gy) (29), non eccedendo mai i 14 Gy. A questa evidenza si rimediava supponendo un effetto "sensibilizzante" dei farmaci alchilanti, e principalmente della Ciclofosfamide, associati (3, 4, 6). La schermatura parziale dei reni sembrava, a conferma, essere un metodo efficace di prevenzione del danno (30). In letteratura tuttavia sono pubblicati casi in cui il regime di condizionamento non aveva previsto (5, 9, 31) o aveva previsto dosi veramente minime (2 Gy) di irradiazione (32), e tale è anche la nostra personale esperienza (31). Un recente studio di *coorte* su 1635 pazienti sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche nega alcuna significativa associazione tra TBI e rischio di sviluppare malattia renale cronica successiva (RR 1.1; IC 95% 0.9-1.4), nonché tra dose fornita ed entità del danno (33).
- b) **I farmaci immunosoppressori utilizzati nella profilassi e terapia della GvHD.** La terapia con Ciclosporina o Tacrolimus nei riceventi di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è stata naturalmente precocemente chiamata in causa nella genesi di questa patologia (6, 7, 34) per la nota associazione tra l'uso di questi farmaci nel trapianto di organi solidi e lo sviluppo di TMA, tanto da

connotare alcuni casi per l'assenza di questo potenziale agente (35). Si deve peraltro sottolineare come sia sicuramente difficile distinguere tra il ruolo di queste terapie da una parte, della GvHD di cui costituiscono la profilassi ed il trattamento, e che è stata segnalata come possibile eziologia anche essa di forme di TMA (10, 36), ed infine di alcune infezioni opportunistiche virali come CMV ed Adenovirus ma anche fungine che di queste terapie possono essere effetto indesiderato e che sono state anche esse chiamate in causa (11). La riduzione delle dosi utilizzate rispetto al passato ed il contenimento della durata della terapia stessa hanno sicuramente ridimensionato il ruolo di questi farmaci nella genesi della nefropatia cronica del trapianto di midollo e, naturalmente, i pazienti sviluppano nefropatia cronica post-trapianto di cellule staminali emopoietiche anche dopo trapianto autologo (4, 26, 31), condizione in cui non si può avere una GvHD e nella quale non si utilizzano farmaci immunodepressori.

- c) **I farmaci chemioterapici utilizzati nei regimi mieloablattivi.** La Ciclofosfamide è stato il maggiore indiziato in questo senso per la dimostrata capacità di indurre mesangiolisi in alcuni modelli animali (5); la mancanza nell'uomo di segnalazioni in questo senso viene generalmente ascritta alla differenza tra le dosi utilizzate in altre patologie (glomerulonefriti, vasculiti, ecc.) e le molto più elevate dosi (circa 10 volte superiori) utilizzate nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Anche la latenza di almeno 6 mesi tra la terapia di condizionamento, che comprende la Ciclofosfamide, e l'insorgenza del quadro può essere giustificata in analogia a quanto si osserva nella più nota forma di SEU secondaria a chemioterapici: quella da Mitomicina C (37).
- d) **Le Infezioni opportunistiche.** L'infezione da Citomegalovirus è stata chiamata in causa come possibile eziologia di una TMA in trapianti d'organo (38) ed in pazienti immunocompromessi (39); altri virus coinvolti nella genesi di un quadro clinicamente indistinguibile sono stati il parvovirus B19 (40), il virus polioma BK (41), l'Herpesvirus-6 (42), l'adenovirus (43). L'*Aspergillus* è stato anch'esso indicato come agente capace di determinare un quadro indistinguibile di microangiopatia trombotica (44, 45).
- e) **Altri farmaci.** L'interferone- α è una citokina naturale che interferisce con la replicazione virale, la proliferazione cellulare e l'immunoregolazione; viene frequentemente somministrata nel trattamento delle epatiti virali, di alcune neoplasie solide e come terapia di mantenimento in pazienti con malattie mieloproliferative, soprattutto nella leucemia mieloide cronica (46, 47). Il suo uso è associato con una sin-

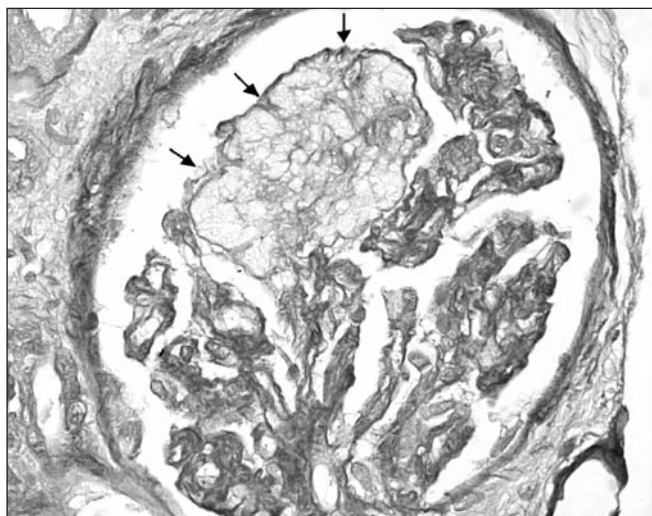


Fig. 1 - Glomerulo ischemico con area di mesangioli (freccie) (PAS, 40x).

drome *flu-like* (febbre, malessere generale, mialgie), con complicanze immunologiche (vasculiti cutanee, anemia emolitica immune, ipotiroidismo, malattie del connettivo, ecc.) ma solo raramente con una microangiopatia trombotica (46) con interessamento renale a tipo HUS "cronica", che risponde clinicamente rapidamente alla sospensione della terapia ed eventualmente alla plasmateresi, anche se il danno renale può perdurare ed anche evolvere. Una tossicità renale generica in corso di terapia con questo farmaco può peraltro essere frequente (10-20% dei pazienti), rappresentata da lievi elevazioni della creatinemia e modeste proteinurie, mentre l'insufficienza renale severa e la sindrome nefrosica sono rare; il substrato anatomopatologico associato è vario e rappresentato da lesioni glomerulari, interstiziali e tubulari.

PATOGENESI

Negli ultimi anni la nostra comprensione dei meccanismi che stanno alla base delle forme epidemiche di Sindrome Emolitico-Uremica, associate a forme diarroiche da *E. Coli* Verotossino-produttore, e di alcune forme familiari (da deficit di fattore H) è di molto migliorata (12, 13); inoltre un deficit congenito od acquisito (su base autoimmune) della attività di una metalloproteasi, indicata come ADAMTS 13, capace di degradare voluminosi multimeri circolanti di fattore von Willebrand, si è dimostrato essere in relazione pressoché costante con lo sviluppo di forme familiari o acquisite di porpora trombotica trombocitopenica (13), come anche la forma secondaria alla Ticlopidina. Nella TMA associata al trapianto di cellule staminali

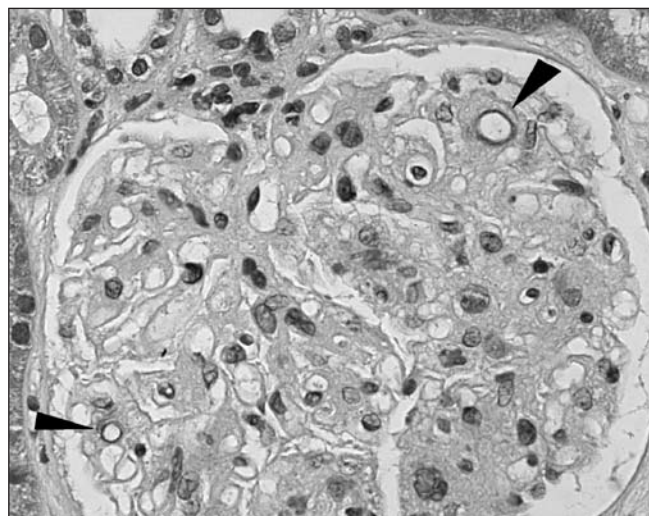


Fig. 2 - Glomerulo con atipie nucleari: in particolare presenza di pseudoinclusioni nucleari (teste di freccia) (E&E, 40x).

emopoietiche tuttavia l'attività di ADAMTS 13 non risulta ridotta (48, 49), segnando così una differente eziopatogenesi.

I diversi fattori eziologici discussi, soprattutto i chemioterapici e l'irradiazione, sono ritenuti determinare un danno endoteliale; questo danno può essere un effetto tossico diretto, capace ad esempio di attivare l'apoptosi delle cellule endoteliali, o mediato dalla produzione di citochine come IL-1 e TNF- α che a loro volta stimolano una aumentata espressione di un fenotipo endoteliale procoagulante attraverso l'aumentata espressione di PAI-1 e PAI-2 e capace di promuovere l'adesione leucocitaria per la upregolazione di E-selectina, ICAM-1 e PECAM-1 (50). Successivi stimoli eterogenei portati all'endotelio così sensibilizzato dalla esposizione a fattori immunologici (GvHD), infettivi o farmacologici/tossici potrebbero innescare il processo microangiopatico vero e proprio, scatenando il quadro clinico.

Come nella più nota forma da Mitomicina C (37), le alterazioni delle cellule endoteliali, rappresentate principalmente dai nuclei ipercromici e dagli "pseudoinclusi nucleari" che abbiamo rilevato anche in alcuni di questi pazienti (31), potrebbero costituire un corrispettivo morfologico di questa "trasformazione endoteliale".

ANATOMIA PATOLOGICA

Le alterazioni morfologiche che si possono osservare in corso di BMTx rappresentano, come già detto, un ampio spettro di lesioni che si inquadrano e si collocano temporalmente sia nelle fasi più precoci del periodo del post-trapianto, sia in quelle più tardive.

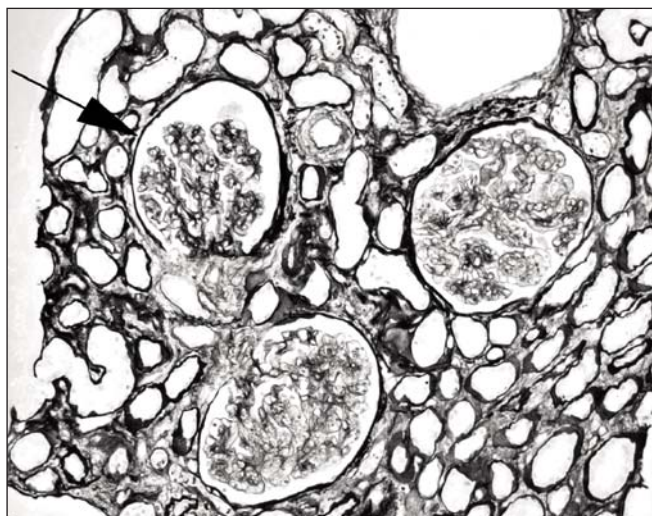


Fig. 3 - Accanto ad un glomerulo ischemico (freccia), due altri glomeruli con aree di rarefazione mesangiale (PASM, 20x).

Non c'è dubbio però che le alterazioni maggiormente peculiari, più studiate e maggiormente descritte della BMTN siano le lesioni simil-microangiopatia trombotica/sindrome uremico-emolitica e quelle mesangiolitiche, nella fase tardiva del post-trapianto (4, 6, 24, 35, 60).

Risalgono alla metà degli anni '80 le prime descrizioni di tale quadro ad opera di Marshall e del gruppo Francese di Madame Gubler dell' *Hopital Necker* di Parigi. Nella fattispecie venivano descritte, rispettivamente in 3 e 7 casi pediatrici, alterazioni renali riferite come: "*Haemolytic-uraemic syndrome...*" o come: "*...extensive mesangiolytic following bone marrow transplantation*".

Le alterazioni osservabili al **microscopio ottico** sono caratterizzate a livello glomerulare da rigonfiamento dei lobuli del flocculo con presenza di materiale rarefatto spugnoso composto da matrice mesangiale finemente fibrillare che si distende sulle cinture mesangiali espandendosi a livello degli spazi subendoteliali e creando immagini di interposizione nei confronti di una membrana basale per altri versi normale; lo spazio subendoteliale risulta così variamente allargato con immagini a "doppio contorno" ovvero con quadri di subocclusione capillare; non di rado in tale spazio risultano intrappolati frammenti di emazie e tralci di fibrina con detriti cellulari. A volte si osserva anche una più o meno estesa distruzione della matrice mesangiale (mesangiolisi) (Fig. 1) con dissoluzione della stessa a partire da più cinture mesangiali e costituzione così di dilatazioni aneurismatiche di alcune anse capillari. Oltre alle immagini mesangiolitiche, si osservano talora quadri di vasoparalisi con microtrombosi e micro-necrosi emorragiche segmentarie del flocculo (31). Gli

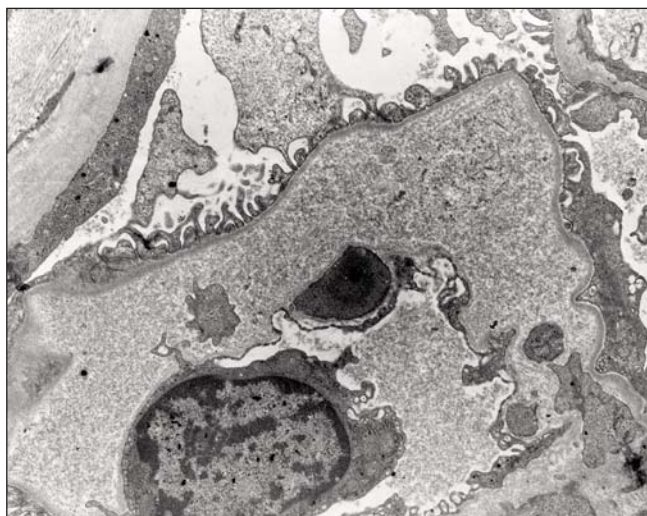


Fig. 4 - Marcato allargamento dello spazio sottoendoteliale per la presenza di materiale flocculento elettron-chiaro. In basso a sinistra voluminoso nucleo ipertrofico di cellula endoteliale (M.E., citrato di piombo-acetato di uranile, 8000x).

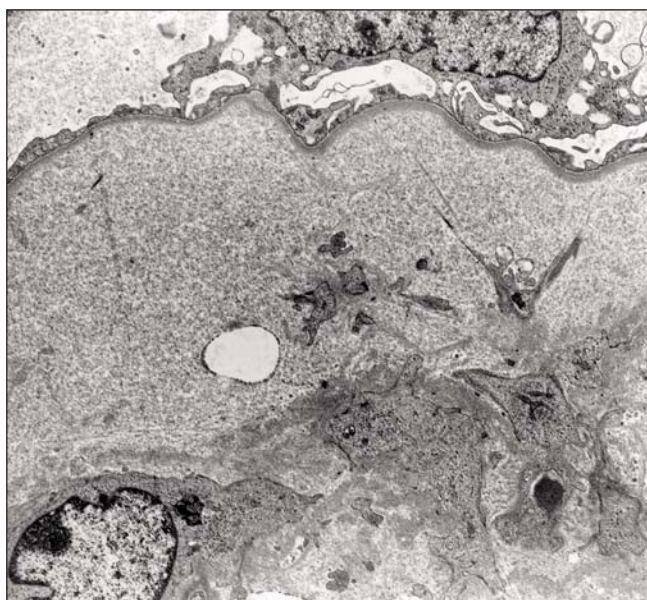


Fig. 5 - Vistoso allargamento delle regioni subendoteliali ad opera di materiale elettron-lucente, flocculento entro cui risultano intrappolati tralci di fibrina e detriti (M.E., citrato di piombo-acetato di uranile, 8500x).

elementi endoteliali risultano spesso rigonfi, ipertrofici, ovvero attenuati o scomparsi. Nella nostra esperienza inoltre, contrariamente a quanto riportato in letteratura, abbiamo avuto modo di osservare in più casi, anche quegli aspetti di atipia nucleare (Fig. 2) che contraddistinguono le lesioni da nefrotossicità da Mitomicina C (17-31) e cioè nuclei endoteliali molto ingranditi, dismetrici, a profilo irregolare talora polilobato o con pseudoinclusioni. Altrove si evidenziano invece quadri più propriamente ischemici del flocculo (Fig. 3), con

incremento della matrice mesangiale, ipercellularità mesangiale, raggrinzimento delle membrane basali capillari e talora fibrosi più o meno estesa del flocculo. L'interstizio può essere sede di aree di fibrosi e di focoli atrofie tubulari, con sparsi infiltrati flogistici per lo più mononucleari e occasionali calcificazioni endotubulari. Le lesioni microangiopatiche arteriolari sono caratterizzate da allargamento dello spazio subendoteliale con quadri di fibroedema concentrico intinale e con occasionali fenomeni trombotici endoluminali, ovvero con fenomeni di iperplasia leiomuscolare con insudazione ialinosa segmentaria della parete. Le alterazioni glomerulari, almeno nella nostra esperienza, appaiono essere comunque maggiormente rappresentate rispetto a quelle vascolari.

All'immunofluorescenza diretta si osserva una discreta positività focale/segmentale periferico-capillare e paramesangiale di IgM (++), C3(+) e C1q(+). Fibrinogeno è presente, in modo segmentario o diffuso, a livello degli spazi subendoteliali. IgM e soprattutto C3 si osservano inoltre anche a livello della parete di alcune arteriole sotto forma di grossolani ammassi granulari.

All'indagine ultrastrutturale la caratteristica morfologica principale è l'ispessimento della lamina rara interna che risulta allargata in modo anche esteso ad opera di un materiale amorfo, elettrone-lucente, flocculento o finemente granulare (Fig. 4) che non di rado giunge ad occludere il lume. Occasionalmente sono presenti, intrappolati in tale contesto, fibrille senza periodicità o tralci di fibrina (Fig. 5), detriti cellulari ed emazie a profilo distorto. Adagiata al di sopra di tale materiale si profila una membrana basale non altrimenti alterata e in assenza di depositi elettrondensi. Le cellule endoteliali mostrano aspetti variamente degenerativi, con rigonfiamento balloniforme e distacco dalla membrana basale in limitati punti. Le inclusioni nucleari osservate in microscopia ottica, risultano costituite da invaginazioni di frammenti di citoplasma. A livello della parete arteriolare si osservano, oltre a fenomeni degenerativi di isolati miociti, materiale elettrondenso a livello subendoteliale.

TEST DI VERIFICA

4) Qual è la principale caratteristica istologica della BMTN?

- Mesangiolisi
- Vasoparalisi
- Immagini a "doppio contorno"
- Retrazione ischemica del flocculo
- Tutte le precedenti.

5) Quale di queste malattie renali può entrare in diagnosi differenziale con la BMTN?

- Recidiva della malattia ematologica di base (amiloidosi, ecc.)
- Infezione renale da virus poliovirus BK
- Glomerulonefriti (membranosa, GSFS, ecc.)
- Tossicità renale da farmaci
- Tutte le precedenti.

6) Qual è la principale caratteristica ultrastrutturale della BMTN?

- Fibrille subendoteliali/mesangiali di 20-30 nm
- Depositi densi subendoteliali strutturati
- Allargamento subendoteliale di materiale elettrone-lucente flocculento
- Inclusioni tubuloreticolari endoteliali
- Strutture "finger prints" endoteliali.

CLINICA E PROGNOSI

Il primo dato su cui conviene insistere è che la disfunzione renale nella nefropatia cronica del trapianto di midollo è un evento tardivo rispetto al momento della procedura ed alle terapie connesse. Il quadro clinico compare con una latenza di almeno 3-6 mesi, ma talora anche di anni, dalla procedura di trapianto di cellule staminali ematopoietiche; a quel momento la maggior parte di questi pazienti hanno raggiunto condizioni cliniche stabili con remissione della patologia di base. Questo criterio temporale è fondamentale per dissociare questo tipo di TMA dalle forme più severe e clinicamente più evidenti dei primi mesi che abbiamo visto avere una diversa eziologia ed una prognosi complessivamente più severa.

Lo sviluppo della nefropatia cronica del trapianto di midollo è annunciato in genere dalla comparsa di una ipertensione arteriosa o dal peggioramento del controllo di una ipertensione preesistente, di solito sufficientemente severa da richiedere l'uso di parecchi farmaci per ottenerne il controllo. L'ipertensione arteriosa viene ritenuta secondaria alla ischemia glomerulare conseguente alla TMA.

Segue l'incremento dei valori di creatininemia ed azotemia con andamento più o meno progressivo nel tempo, cui si associa una anemia sproporzionata al livello di disfunzione renale, che risente non solo del meccanismo microangiopatico ma anche di una ridotta produzione eritropoietinica (2), ed una più o meno evidente piastrinopenia. La piastrinopenia è spesso moderata e riconoscibile non in tutti i pazienti (2) e quasi sempre solo per confronto con i livelli precedentemente mantenuti. I segni di emolisi sono fluttuanti nel tempo, i più costanti essendo la presenza di schistociti

nello striscio periferico e l'elevazione delle LDH. La severità di questi segni sembra peraltro correlare con l'evoluitività del singolo caso. La elevazione delle LDH come segno di emolisi è forse il dato più costantemente presente; tuttavia essa non è indicativa in se stessa del meccanismo microangiopatico; per di più una analoga elevazione può anche essere secondaria ad una sofferenza epatica, pure frequente in questo tipo di paziente. Inoltre il valore clinico della schistocitosi, che dovrebbe meglio correlare con la diagnosi di microangiopatia, viene messo almeno in parte in crisi dal rilievo che nei pazienti portatori di trapianto di midollo questa è stata segnalata presente quasi costantemente (97-99%), almeno nelle prime 6 settimane dopo la procedura (55). Livelli sierici più o meno ridotti di aptoglobina sono riportati con frequenza minore, probabilmente anche in quanto parrebbero avere un andamento più altalenante nel tempo nel singolo paziente, a segnare soltanto le fasi più attive del processo. Quello che è certo è, che nell'insieme il quadro può essere di severità clinica molto variabile e la diagnosi non può di certo basarsi sulla *pentade* originalmente proposta di trombocitopenia, anemia, anomalie neurologiche, anomalie renali e febbre, deve purtroppo poggiare su una clinica sempre parziale, spesso sfumata e confusa dalle caratteristiche generali del paziente portatore di trapianto di midollo, insieme con un alto indice di sospetto e su una conferma che può venire allora dalla indagine bioptica renale. Si devono pertanto valorizzare soprattutto i segni di un danno renale più o meno evolutivo che compare in un paziente portatore di trapianto di cellule staminali emopoietiche che ha superato il primo più critico periodo dopo la procedura ed è clinicamente stabilizzato; in questo senso la elevazione della creatininemia, la ipertensione arteriosa, la microematuria e la proteinuria divengono i dati centrali da tenere in considerazione. I segni di laboratorio della anemia emolitica microangiopatica e della stessa trombocitopenia devono sempre essere ricercati ma sono al più di conforto e di conferma quando presenti, mentre la loro assenza non esclude affatto la diagnosi. L'indagine bioptica renale, in genere agevolmente effettuabile in questo paziente ormai stabilizzato clinicamente a differenza di quanto avviene nei periodi iniziali post-trapianto, è pertanto il mezzo diagnostico principale per riportare nell'ambito della TMA il processo patologico renale in atto.

Una evoluzione progressiva fino alla insufficienza renale terminale può avvenire rapidamente nello spazio di alcune settimane o con un andamento più lento ed alternante in un 50% circa dei pazienti (2); i pazienti che giungono alla necessità di trattamento sostitutivo della funzione renale presentano una sopravvivenza in dialisi ridotta (27). Il trapianto renale sembra essere una valida alternativa potendo essere

effettuato senza alcuna terapia immunosoppressiva dallo stesso donatore vivente del midollo o comunque, se da altro donatore, con una modesta terapia immunosoppressiva per la ridotta immunocompetenza presentata da questi pazienti (56, 57).

Una stabilizzazione clinica spontanea, o a seguito dell'ottenuto controllo della ipertensione o dopo terapia plasmateretica, è variamente riportata (2, 4, 24), mentre un recupero della funzionalità renale non è di solito osservato ed una residua IRC stabilizzata appare la regola nei casi ad evoluzione benigna.

PREVENZIONE E TERAPIA

Se la nefropatia cronica post-trapianto di midollo è, in tutto o in parte, una nefrite da raggi allora una serie di provvedimenti, dalla schermatura dei reni durante l'irradiazione al frazionamento delle dosi somministrate e, forse, alla somministrazione di *scavengers* dei radicali liberi, possono avere un ruolo preventivo (4, 8, 30, 59). Se la patologia dipende dal trattamento chemioterapico di induzione allora ogni sforzo dovrebbe essere fatto per eliminare o almeno ridurre negli schemi in uso la Ciclofosfamida, che appare il candidato più autorevole tra tutti (5); tuttavia non si può nascondere che ancora oggi l'eliminazione di questo farmaco in induzione appare poco percorribile. In ogni caso entrambe le opzioni andrebbero seriamente valutate e, dove possibile, adottate perché la prevenzione appare, anche a fronte delle modeste opzioni terapeutiche, la scelta migliore. Gli inibitori della calcineurina dovrebbero essere, ed in genere lo sono, utilizzati per il tempo e le dosi strettamente necessarie e sospesi ogni volta che appaiano potenzialmente in causa. Lo stesso dovrebbe essere fatto per ogni altro farmaco noto per essere associato allo sviluppo di microangiopatie trombotiche (46, 47). Ogni sforzo dovrebbe essere fatto per confermare od escludere un'infezione, soprattutto virale, che sia alla base del quadro in atto, anche perché la odierna, ed ancor più futura, disponibilità di farmaci antivirali efficaci può dischiudere nuove potenzialità terapeutiche.

La plasmateresi (PE) è stata utilizzata come terapia con risultati non univoci nelle diverse forme di TMA dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche; si ha l'impressione complessivamente che le forme più precoci e clinicamente severe non rispondano a tale terapia ed inoltre le complicanze della procedura appaiono più frequenti in questo tipo di paziente (51). Le casistiche che comprendono insieme forme precoci e forme tardive risentono probabilmente di questa mancata selezione. Le forme tardive multifattoriali comprese nella definizione di nefropatia cronica del trapianto sembrano, infatti, avere risposte più convincenti (52,

53), soprattutto se tale terapia è sufficientemente protratta (54), e questa è anche la nostra personale esperienza (31). Il problema principale nella conduzione della terapia plasmferetica è che il più delle volte non vi sono in questi pazienti parametri subito evidenti da monitorare per valutarne immediatamente l'efficacia. In assenza, infatti, di indici diretti di emolisi o di una chiara piastrinopenia, cosa possiamo seguire nel singolo paziente per valutare il risultato della terapia? La nostra personale politica è quella di seguire i dati di funzione renale, mirando ad una stabilizzazione di questi con un iniziale ciclo di PE adeguatamente protratto, che viene ripetuto se alla sospensione del trattamento si assiste ad una ripresa dell'attività nei termini di un nuovo incremento della creatininemia.

L'ipertensione arteriosa, insieme con il meccanismo reninico che sta alla sua base, oltre ad essere un importante componente del quadro clinico, ne influenza in maniera sostanziale l'evoluitività ed il controllo pressorio, doveroso in tutte le nefropatie, appare particolarmente importante in questa. Modelli animali di nefrite da raggi suggeriscono che gli ACE-inibitori possono essere efficaci nella prevenzione e nel trattamento (8, 58) di questa entità e, seppure l'estensione all'uomo con nefropatia cronica del trapianto di midollo di questa osservazione appaia non pienamente accettabile, si può nell'insieme indicare l'uso di questi farmaci in particolare, all'interno del regime farmacologico necessario ad ottenere un adeguato controllo pressorio. La eritropoietina è stata utilizzata con successo nella gestione della anemia (2), come del resto era stato segnalato nella nefropatia da Mitomicina C.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Una insufficienza renale cronica evolutiva dopo trapianto di un organo diverso dal rene è diventata una evenienza di frequente riscontro nella pratica clinica nefrologica (61); tale quadro può essere più o meno evolutivo verso la IRC terminale e riconoscere eziopatogenesi diverse e spesso multifattoriali, complesse e sovrapposte. Tali quadri vengono per lo più indagati in modo incompleto ed il ricorso alla diagnostica bioptica renale è al meglio parziale. In ogni caso la IRC che ne deriva rende più complessa la gestione di questi pazienti e ne altera in senso sfavorevole la prognosi complessiva. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche non sfugge a questa regola ed anzi il quadro clinico-patologico è, come evidenziato, ancora più complesso; ne deriva che i processi patologici che rientrano nella diagnostica differenziale sono numerosi e dai confini nosografici tuttora poco definiti. In particolare le microangiopatie trombotiche possono presentarsi nel paziente trapiantato di midollo con quadri che rico-

noscono eziologia diversa nei differenti tipi di trapianto e nei diversi periodi dopo la procedura, sovrapponibile meccanismo patogenetico (accomunato dal comune danno endoteliale) ed indistinguibile quadro anatomico-patologico ma quadro clinico e prognosi differenziati per la eziologia e la intensità del processo.

Il criterio temporale riesce in parte a dare ordine alla materia associando un certo momento del decorso del paziente trapiantato a uno o più meccanismi fisiopatologici di danno renale che possono essere in causa. Anche effettuando una distinzione in base al momento di insorgenza della IRC però, e limitando la analisi alle forme ad insorgenza tardiva, oltre i 3-6 mesi dalla procedura ematologica, anche analisi recenti come quella di Hingorani (24) sono costrette ad identificare un gruppo di malattie renali croniche "idiopatiche", presunte diverse dalle ben documentate forme microangiopatiche trombotiche, in quanto non soddisfano i criteri diagnostici clinici di TMA e mancano del dato istologico, che altro non sono nella stragrande maggioranza dei casi a nostro avviso se non la dimostrazione di un deficit di diagnostica bioptica renale. Questa è tanto più doverosa invece in quanto si tratta in questa fase di pazienti ben stabilizzati che quindi si prestano ad una diagnostica anche invasiva; una migliore conoscenza dei quadri ed una diagnosi più precisa sono propedeutici a casistiche più uniformi che consentano studi clinici terapeutici di qualità.

Il caso da noi qui descritto, come gli altri 3 riportati da noi precedentemente, è un autotrapianto non sottoposto ad alcuna radioterapia e quindi nonostante le evidenti e note analogie istologiche questo quadro non può essere ricondotto ad una nefrite da raggi. Il fatto che tutti i nostri pazienti abbiano subito trapianti autologhi elimina ogni possibilità che abbiamo di fronte una *graft-versus-host disease* e contemporaneamente l'assenza di una terapia con inibitori della calcineurina di anche minima durata elimina un altro attore principale dalla scena. Il fattore lesivo iniziale non può che essere ricondotto alla chemioterapia effettuata, anche se la Ciclofosfamida ad alte dosi, che appare il farmaco più sospetto, nel caso specifico descritto è stata somministrata solamente per la raccolta di cellule staminali, mentre il condizionamento pre-trapianto è stato effettuato con Busulfano e Melphalan. Ulteriormente suggestiva in questo senso appare nei nostri pazienti la presenza più o meno evidente delle atipie nucleari che sottolineano la stretta vicinanza tra questo quadro e la nefropatia da Mitomicina C; verisimilmente queste potrebbero marcare una prima alterazione dell'endotelio che sarebbe così disposto a reagire in modo deviato ad un secondo stimolo lesivo di diversa natura, ad esempio virale o batterico.

L'interferone potrebbe a sua volta essere implicato in questo specifico caso; si deve però tener conto del fatto

che la sospensione del farmaco era stata decisa per la presenza di una intolleranza di tipo generale di nuova insorgenza, a tipo sindrome *flu-like*, mentre la funzione renale non appariva a quel momento compromessa. Solo i successivi controlli mostravano, infatti, la comparsa di una elevazione della creatinemia; non si può escludere però del tutto che il processo fosse già innescato e che la stabilizzazione del quadro nel caso in esame consegua effettivamente alla sospensione della terapia interferonica. L'interferon è peraltro una rara causa di HUS ed il modo in cui interverrebbe patogenicamente è poco definito; si suppone peraltro che potrebbe agire con un effetto modulatore sui recettori endoteliali, rendendo queste cellule maggiormente suscettibili agli effetti di agenti lesivi come le tossine batteriche e mediando la produzione di radicali liberi dell'ossigeno da parte delle cellule fagocitiche attivate (46). Si deve ricordare peraltro che la sospensione del farmaco non sempre interrompe l'evolvere della insufficienza renale una volta che il processo è stato scatenato; la nostra paziente, per fortuna, è andata invece incontro quanto meno ad una stabilizzazione del quadro.

La biopsia renale ha un ruolo insostituibile nel corretto inquadramento della nefropatia cronica del trapianto di cellule staminali emopoietiche; solo una corretta diagnosi nefrologica potrà nel tempo migliorare la nostra conoscenza del quadro e quindi la gestione terapeutica di questi pazienti.

TEST DI VERIFICA

7) Quale di questi fattori è stato indicato come possibile causa di nefropatia cronica post-trapianto di midollo:

- Irradiazione *total body*
- Farmaci chemioterapici utilizzati nei regimi mieloablativi
- Immunosoppressori per la profilassi e terapia della GvHD
- Infezioni opportunistiche
- Tutte le precedenti.

8) La biopsia renale:

- Non serve alla diagnosi di nefropatia cronica post-trapianto di midollo, che è una diagnosi clinica
- È necessaria e sufficiente alla diagnosi di nefropatia cronica post-trapianto di midollo, essendo questa una MTA
- Può essere utile solo in alcuni selezionati casi di nefropatia tardiva post-trapianto di midollo
- È necessaria ma deve essere integrata con i dati clinici per consentire una corretta diagnosi di nefropatia cronica post-trapianto di midollo

e. Di solito non è consentita dalle condizioni del paziente.

9) La diagnosi di nefropatia cronica post-trapianto di midollo può essere fatta quando:

- Nei primi tre mesi post-trapianto compare una SEU
- Dopo almeno 3-6 mesi dalla procedura compare una chiara evidenza clinica di microangiopatia trombotica
- Dopo almeno 3-6 mesi compare una IRC più o meno ingravescente, con o senza segni clinici di MTA, ma con un quadro istologico renale compatibile
- Nel post-trapianto compare una IRC progressiva con ipertensione associata
- Sono evidenti i segni clinico-laboratoristici di una anemia emolitica microangiopatica.

RIASSUNTO

*Il trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe o allogeniche è una pratica ematologica ben stabilita; le complicanze di interesse nefrologico in questo quadro sono numerose, possono intervenire in ogni fase e ne condizionano in maniera pesante la prognosi. Tra le complicanze tardive è nota da tempo la possibile comparsa di una insufficienza renale cronica evolutiva che si accompagna ad ipertensione arteriosa e a modeste alterazioni urinarie, cui si associa un quadro istologico di microangiopatia trombotica spesso senza una evidenza clinica corrispondente. Il quadro necessita di essere differenziato da altri quadri di microangiopatia trombotica con clinica più severa soprattutto delle fasi precoci post-trapianto e dalle altre cause di patologia renale nell'ambito del trapianto di cellule staminali emopoietiche. Nella eziologia di questa patologia sono state implicate la irradiazione *total body*, i farmaci chemioterapici, gli inibitori della calcineurina, le infezioni opportunistiche. L'inquadramento nosografico appare ancora in parte incerto e confuso, così come la reale prognosi e terapia. La biopsia renale appare come una indagine necessaria ad una corretta diagnosi; una diagnosi corretta può far emergere la reale frequenza di questa patologia, differenziarne la prognosi rispetto ad altri quadri e guidarne la razionale terapia.*

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Lawton CA, Cohen EP, Barber-Derus SW, et al. Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 1991; 67: 2795-800.
2. Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE, Becker CG, Ash RC. Clinical course of late-onset bone marrow transplant nephropathy. *Nephron* 1993; 64: 626-35.
3. Kamil ES, Latta H, Johnston WH, Feig SA, Bergstein JM. Radiation nephritis following bone marrow transplantation (abstract). *Kidney Int* 1978; 14: 713.
4. Antignac C, Gubler MC, Leverger G, Broyer M, Habib R. Delayed renal failure with extensive mesangiolysis following bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1989; 35: 1336-44.
5. Hébert MJ, Fish D, Madore F, et al. Mesangiolysis associated with bone marrow transplantation: new insights on possible etiogenic factors. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 882-3.
6. Chappell ME, Keeling DM, Prentice HG, Sweny P. Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation? *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 339-47.
7. Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE. Bone marrow transplant nephropathy: radiation nephritis revisited. *Nephron* 1995; 70: 217-22.
8. Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 903-18.
9. Juckett M, Perry EH, Daniels BS, Weisdorf DJ. Hemolytic uraemic syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 405-9.
10. Zeigler ZR, Shadduck RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 247-53.
11. George JN, Li X, McMinn JR, Terrel DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uraemic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44: 294-304.
12. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035-50.
13. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347 (8): 589-600.
14. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 151-61.
15. Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 485-97.
16. Hanna WT, Krauss S, Regester RF, Murphy WM. Renal disease after mitomycin C therapy. *Cancer* 1981; 48: 2583-8.
17. Boscutti G, Pizzolitto S, Montanaro D, et al. Microangiopatia trombotica secondaria a Mitomicina C. *G Ital Nefrol* 2001; 18 (Suppl. 18): S24.
18. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006; 69: 430-5.
19. George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1073-4.
20. Iacopino P, Pucci G, Arcese W, et al. Severe thrombotic microangiopathy: an infrequent complication of bone marrow transplantation. Gruppo Italiano Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 47-51.
21. Pettitt AR, Clark RE. Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 495-504.
22. Noël C, Hazzan M, Noël-Walter MP, Jouet JP. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2464-6.
23. El-Seisi S, Gupta R, Clase CM, Forrest DL, Milandinovic M, Couban S. Renal pathology at autopsy in patients who died after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 683-8.
24. Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1995-2005. Epub 2006 May 24.
25. Chang A, Hingorani S, Kowalewska J, et al. Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1014-23. Epub 2007 Jul 11.
26. Schrier RW, Parikh CR. Comparison of renal injury in myeloablative autologous, myeloablative allogeneic and non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 678-83. Epub 2005 Mar 1.
27. Cohen EP, Piering WF, Kabler-Babbitt C, Moulder JE. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron* 1998; 79: 408-12.
28. Robbins ME, Bonsib SM. Radiation nephropathy: a review. *Scanning Microsc* 1995; 9: 535-60.
29. Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: dose-effect relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1228-32. Epub 2006 May 6.
30. Lawton CA, Cohen EP, Murray KJ, et al. Long-term results of selective renal shielding in patients undergoing total body irradiation in preparation for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 1069-74.
31. Boscutti G, Pizzolitto S, Bosco M, et al. Nefropatia post-trapianto autologo di midollo: una patologia trattabile. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 35): S35.
32. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B, Storb R, McSweeney PA, Parikh CR. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 89-94.
33. Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, Weiss NS, McDonald GB. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 223-9.
34. Pasquette RL, Tran L, Landaw EM. Thrombotic microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation is associated with intensive graft-versus-host disease prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 351-7.
35. Marshall RJ, Sweny P. Haemolytic-uraemic syndrome in recipients of bone marrow transplants not treated with cyclosporine A. *Histopathology* 1986; 10: 953-62.
36. Miralbell R, Bieri S, Mermillad B, et al. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 579-85.
37. Hanna WT, Krauss S, Regester RF, Murphy WM. Renal disease after mitomycin C therapy. *Cancer* 1981; 48: 2583-8.
38. Waiser J, Budde K, Rudolph B, Ortner MA, Neumayer HH. De novo haemolytic uraemic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 556-60.
39. Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 350-5.
40. Murer L, Zacchello G, Bianchi D, et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1132-7.
41. Petrosiannis-Halioitis T, Sakoulas G, Kirby J, et al. BK-rela-

- ted polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
42. Matsuda Y, Hara J, Miyoshi H., et al. Thrombotic microangiopathy associated with reactivation of human herpesvirus-6 following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in young children. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 919-23.
 43. Fassas AB, Buddharaju LN, Rapoport A, et al. Fatal disseminated adenoviral infection associated with thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 801-4.
 44. Grigg A, Clouston D. Disseminated fungal infection and early onset microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 795-7.
 45. Robboy SJ, Salisbury K, Ragsdale B, Bobroff LM, Jacobson BM, Colman RW. Mechanism of Aspergillus-induced microangiopathic hemolytic anemia. *Arch Intern Med* 1971; 128: 790-3.
 46. Ravandi-Kashani F, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM. Thrombotic microangiopathy associated with interferon therapy for patients with chronic myelogenous leukaemia: coincidence or true side effect? *Cancer* 1999; 85: 2583-8.
 47. Ohashi N, Yonemura K, Sugiura T, et al. Withdrawal of interferon-alpha results in prompt resolution of thrombocytopenia and hemolysis but not renal failure in haemolytic uremic syndrome caused by interferon-alpha. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: E10.
 48. van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, et al. von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999; 93: 3798-802.
 49. Arai S, Allan C, Streiff M, Hutchins GM, Vogelsang GB, Tsai HM. Von Willebrand factor-cleaving protease activity and proteolysis of von Willebrand factor in bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Hematol J* 2001; 2: 292-9.
 50. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 709-15.
 51. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, et al. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 2000; 40: 896-901.
 52. Bosch T, Buhmann R, Lennertz A, Samtleben W, Kolb HJ. Therapeutic plasma exchange in patients suffering from thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Ther Apher* 3: 1999; 252-6.
 53. Christidou F, Athanasiadou A, Kalogiannidis P, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with grade 2-3 hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a ten year experience. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 259-62.
 54. Milone J, Napal J, Bordone J, Etchegoyen O, Morales V. Complete response in severe thrombotic microangiopathy post bone marrow transplantation (BMT-TM) after multiple plasmaphereses. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 1019-21.
 55. Zomas A, Saso R, Powles R, et al. Red cell fragmentation (schistocytosis) after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 777-80.
 56. Butcher JA, Hariharan S, Adams MB, Johnson CP, Roza AM, Cohen EP. Renal transplantation for end-stage renal disease following bone marrow transplantation: a report of six cases, with and without immunosuppression. *Clin Transplant* 1999; 13: 330-5.
 57. Hamawi K, De Magalhaes-Silverman M, Bertolatus JA. Outcomes of renal transplantation following bone marrow transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 301-5.
 58. Moulder JE, Fish BL, Cohen EP. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 93-9.
 59. Leblond V, Sutton L, Jaquaud C, et al. Evaluation of renal function in 60 long-term survivors of bone marrow transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1661-5.
 60. Cruz DN, Perazella MA, Mahnensmith RL. Bone marrow transplant nephropathy: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 166-73.
 61. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.