

TRAPIANTO

PO

TRAPIANTO RENALE DA VIVENTE: VALUTAZIONE DELLA MORFOLOGIA E FUNZIONE RENALE DEL DONATOREAbdelkawy H¹, Grassi G², Barsotti M³, Paleologo G³, Rizzo G³, Donadio C²¹Dipartimento Medicina Interna, Pisa; ²Uo Nefrologia Universitaria, Pisa; ³Uo Nefrologia e Trapianti, Ssn

La valutazione del potenziale donatore di rene vivente richiede un accurato studio morfo-funzionale renale. La misura diretta del filtrato glomerulare (GFR) è il valore di riferimento per la misura della funzione renale. Comunque, spesso il GFR è valutato da creatinemia (S-Creat), cistatinemia C (S-Cis) o clearance della creatinina (Ccr). In alternativa, il GFR è stimato dai valori di S-Creat o S-Cis, impiegando formule la cui affidabilità nei soggetti normali è incerta. La morfologia e le dimensioni renali possono essere valutate con l'ecografia, mentre informazioni sulla simmetria funzionale dei reni possono essere ottenute eseguendo una scintigrafia renale statica.

Scopo di questo studio, eseguito in 79 (52 F, 27 M) potenziali donatori di rene (POT-DON) (età 25-73 anni), è stabilire l'accuratezza dei test per la valutazione funzionale renale in confronto con la misura del GFR e di confrontare l'utilità di scintigrafia ed ecografia renale per la valutazione morfo-funzionale del donatore.

Il GFR è stato misurato come clearance del ^{99m}Tc-DTPA. Inoltre, il GFR è stato stimato da S-Creat con le formule di Cockcroft e Gault (CG-CCr) e MDRD (MDRD-GFR), e da S-Cis (Cis-GFR) con una formula basata sulla relazione tra S-Cis e GFR. La scintigrafia renale è stata eseguita dopo iniezione di DMSA-^{99m}Tc con uno scanner lineare (Ital-Elettronica), mentre l'ecografia è stata eseguita con apparecchio Esaote AU490.

La correlazione con GFR è risultata significativa per S-Cis ($r=0.2737$) e S-β2Microglobulina ($r=0.2319$), ma non per S-Creat.

ml/min/1,73 m ²	range	media	errore predizione	correlazione con GFR
GFR ^{99m} Tc-DTPA	58-147	92.4		
MDRD-GFR	52-141	89.7	22,1	0.3380, p<0,0001
CG-CCr	59-166	95.1	26,1	0.5177, p<0,0001
Cis-GFR	44-193	100.4	33,3	0.2648, p<0,02

La lunghezza dei reni era compresa tra 9 e 12.8 cm (media 10.5) alla scintigrafia e tra 9.5 e 13.1 cm (media 11,1) all'ecografia. La lunghezza renale è risultata significativamente correlata con il GFR: $r=0.3911$, $p<0.0005$ per la scintigrafia; $r=0.5309$, $p<0.0001$ per l'ecografia. Il volume renale, misurato con l'ecografia, è risultato ancora più strettamente

(segue)

NA

QALYS: ASPETTATIVA DI VITA IN ANNI, DI UNA PERSONA, AGGIUSTATI PER LA QUALITÀ DELLA VITA CUA (ANALISI COSTO UTILITÀ DEL TRATTAMENTO EMODIALITICO E DEL TRAPIANTO RENALE)Adesse R, Di Lullo L, Comegna C, Cecilia A, Tomaselli M, Vitale M, Polito P
U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli (Roma)

Obiettivi. Lo scopo di questa ricerca è valutare la qualità di vita percepita dalle persone sottoposte a dialisi o trapianto in rapporto al costo/utilità. L'analisi del costo/utilità si utilizza nel momento in cui la scelta di un determinato trattamento deve essere fatta non solo in funzione dell'obiettivo quantitativo raggiunto ma anche dell'obiettivo qualitativo. L'analisi costo/attività (CUA) misura i benefici in termini di anni di vita risparmiati, ponderati per la loro qualità, confrontando così l'efficacia di programmi alternativi. Il QALYs (Qualità Adjusted Life Years) tiene conto sia della quantità di vita (riduzione della mortalità) sia della qualità (riduzione della morbilità). Pertanto i QALYs uniscono due dimensioni, una quantitativa (anni di vita guadagnati) ed una qualitativa (miglioramento atteso della qualità della vita).

Materiali e metodi. Lo studio è stato condotto presso la Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi dell'ospedale di Tivoli e nell'Unità Decentrata di Guidonia nel periodo gennaio-ottobre 2008. Gli strumenti utilizzati sono stati: Questionario SF-36 (strumento multidimensionale che consta di 8 dimensioni); Test dello scambio temporale (Time Trade-Off); Lotteria (Standard Gamble). I pazienti in emodialisi oggetto dello studio sono stati 81 (30 Tivoli, 51 Guidonia); i pazienti trapiantati 15.

Risultati. L'analisi dei dati dimostra che i pazienti in trattamento dialitico hanno una cattiva percezione della qualità della vita. Essi riferiscono che, a causa del proprio stato di salute, trovano difficoltà nello svolgimento delle normali attività lavorative quotidiane (80%), si sentono sempre agitati (52%), stanchi (75%) e il 53% si aspetta che la propria vita andrà peggiorando. Nel gruppo dei trapiantati si segnala un notevole miglioramento della qualità della vita percepita ed ottimismo riguardo al futuro.

Conclusioni. Il modello della emodialisi è di particolare interesse per la possibilità di verifiche trasversali, in ambienti diversi, e longitudinali, nel tempo, con pazienti che richiedono terapie abbastanza omogenee. La Qualità di Vita dopo trapianto renale è argomento poco noto ma che sta assumendo importanza nel monitoraggio clinico poiché sta diventando una misura della riuscita del trapianto stesso. Occorre pertanto un indicatore in grado di cogliere i due aspetti principali: riduzione della morbilità (guadagno in qualità: "come vivrò") e riduzione della mortalità (guadagno in quantità: "quanto vivrò?").

correlato con il GFR: $r=0.6703$, $p<10^{-6}$.

La funzione renale può essere stimata nei POT-DON come CG-CCr, MDRD-GFR o Cis-GFR, con un errore di predizione compreso tra il 22 e il 33% del GFR vero, che rimane il metodo di riferimento della funzione renale.

In conclusione, la misura diretta del GFR rimane il solo metodo per valutare con accuratezza la funzione renale del potenziale donatore di rene. L'ecografia e la scintigrafia renali sono utili complementi, dato che forniscono informazioni non solo sulla morfologia, ma anche sulla funzione renale.

NA

PREVALENZA DI DANNO RENALE CRONICO IN PAZIENTI RICEVENTI IL TRAPIANTO RENALEAdesse R, Comegna C, Di Lullo L, Vitale M, Tomaselli M, Cecilia A, Polito P
U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Evangelista, Tivoli (Roma)

Introduzione. La malattia renale cronica e le complicanze associate hanno elevata prevalenza nei riceventi un trapianto renale. In stati patologici come l'insufficienza renale l'aumento dello spessore medio-intimale della carotide (IMT) è risultato un predittore indipendente di eventi cardiovascolari. Infine, secondo alcuni studi, nei riceventi un trapianto renale un indice di resistenza delle arterie renali (RI) ≥ 0.80 predice la sopravvivenza dell'organo e la mortalità da cause cardiovascolari.

Pazienti e Metodi. Abbiamo incluso 15 pazienti trapiantati renali afferenti al nostro ambulatorio con età 26-61 anni ed età del trapianto 1.5-16 anni. Tutti erano in terapia con inibitori della calcineurina (ciclosporina 10 pz; tacrolimus 5 pz), 12 ricevevano micofenolato mofetil e 14 prednisone. Nessuno aveva una storia documentata di malattie cardiovascolari. In tutti è stato stimato il filtrato glomerulare (GFR) usando l'equazione abbreviata Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e classificando l'insufficienza renale in stadi secondo le linee guida K/DOQI. Le misurazioni dell'IMT erano eseguite al di sotto e al di sopra della biforcazione carotide, calcolando quindi il valore medio e assumendo che valori di IMT > 1 mm indicano la presenza di un ispessimento medio intimale. Il valore di RI renale è stato ottenuto dal segnale doppler di tre arterie prossimali segmentali.

Risultati. 4/15 pazienti avevano un GFR tra 60-89 ml/min/1.73m²; in 10/15 pazienti il GFR era 30-59 ml/min e 1 paziente con GFR 15-29 ml/min. Per quanto riguarda la misura di IMT in nove pazienti si rilevava un valore > 1 mm; tutti questi pazienti avevano un GFR tra 60-89 ml/min (Stadio 3 K/DOQI). In nessun paziente si rilevava RI ≥ 0.80 ma i valori più elevati di RI si sono ottenuti nei pazienti con riduzioni maggiori della funzione renale.

Conclusioni. Questa analisi, seppur limitata, ha mostrato che i riceventi un trapianto renale hanno una riduzione della funzione renale classificabile secondo le linee guida K/DOQI; nel nostro caso la maggioranza dei pazienti aveva una insufficienza renale cronica di stadio 3, cui si è associata la presenza di un ispessimento del complesso medio-intimale quale segno di danno vascolare. Inoltre la classificazione dei riceventi un trapianto renale secondo gli stadi K/DOQI dell'insufficienza renale può permettere di identificare i pazienti a rischio aumentato e creare così un piano terapeutico.

PO

È INDICATO IL TRAPIANTO RENALE DA DONATORE VIVENTE IN RICEVENTE CON NEOVESICIA DI CAMEY? LEZIONE DESUNTA DA UN CASO CLINICOAiroldi A¹, Volpe A², Marchioro G², Billia M², Fenoglio R¹, Lazzarich E¹, Menegotto A¹, Sacchetti GM³, Baiocco C³, Inglese E³, Terrone C², Stratta P¹¹ Scdu Nefrologia e Trapianto, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Aou Maggiore della Carità, Novara; ² Scdu Urologia, Aou Maggiore della Carità, Novara; ³ Scdo Medicina Nucleare, Aou Maggiore della Carità, Novara

Introduzione. La neovescica ortotopica di Camey è un reservoir urinario creato chirurgicamente con un tratto di intestino tenue dopo un intervento di cistectomia. In letteratura sono riportati casi di trapianti renali in pazienti pediatrici portatori di neovescica di Camey, mentre non esistono segnalazioni riguardo a pazienti adulti.

Caso Clinico. Riportiamo il caso di un paziente maschio di 41 anni sottoposto all'età di 22 anni, per tubercolosi genitourinaria, a nefrectomia destra e cistectomia seguita da ileocistoplastica secondo Camey. All'età di 39 anni, a causa di insufficienza renale secondaria a nefropatia da reflusso, viene avviato trattamento emodialitico, mentre l'anno successivo viene eseguita nefrectomia sinistra per pielonefrite tubercolare cronica.

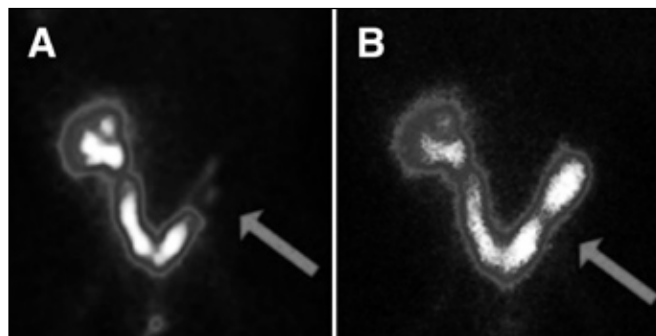
All'età di 41 anni il paziente è stato sottoposto a trapianto renale da donatore vivente apparentato (madre) con anastomosi ureterale al polo superiore del corno destro della neovescica. Nel post-trapianto si è assistito ad un recupero funzionale solo parziale (sCr fino a 3 mg/dl) secondario al prolungato tempo d'ischemia calda per problemi di natura chirurgica e alla discrepanza di massa muscolare tra donatore e ricevente. Per l'immediata comparsa di idronefrosi dopo rimozione dello stent ureterale a un mese dal trapianto, si è reso necessario riposizionamento definitivo dello stesso.

A 45 giorni dal trapianto è stato rimosso il catetere vescicale con successivo incremento della sCr fino a 4.2 mg/dl che ha richiesto riposizionamento dello stesso; lo studio urodinamico eseguito ha documentato normali valori di pressione intravesicali. La scintigrafia renale con ^{99m}Tc MAG3, ha mostrato indice di Hilson 178 (valore normale <150) e polo superiore della neovescica vuoto (Fig. 1A, freccia rossa) a catetere vescicale aperto, documentando invece peggioramento dell'indice di Hilson (220), e accumulo di tracciante fino al polo superiore del corno sinistro della neovescica e a livello della pelvi renale (Fig. 1B) a catetere vescicale chiuso.

La cateterizzazione vescicale permanente, successivamente sostituita da autocateterismi 4 volte/die, ha portato ad un miglioramento funzionale (sCr 2,5 mg/dl a 3 mesi dal trapianto). Nell'arco dei 4 mesi successivi si è verificato un ulteriore episodio di insufficienza renale acuta da pielonefrite acuta con peggioramento della importante acidosi

(segue)

metabolica cronica pre-esistente (secondaria alla perdita di bicarbonati e riassorbimento di ammonio dalla neovescica e in minore misura alla ridotta escrezione renale di H⁺), solo parzialmente compensata dalla iperventilazione (pH 7.30, HCO₃⁻ 12 mEq/L, pCO₂ 19 mmHg).



Discussione e Conclusioni. Il caso descritto costituisce la prima segnalazione in letteratura di trapianto da vivente in portatore di vescica ortotopica, ed evidenzia come in pazienti adulti portatori di neovescica ileale di Camey si possano osservare complicanze urologiche, infettive e metaboliche tali da pregiudicarne l'outcome già in tempi di follow-up molto brevi. L'insieme di queste considerazioni suggerisce una riflessione attenta sui pro e i contro di questa scelta, soprattutto nel contesto del trapianto da vivente, caratterizzato da grandi aspettative sia nel donatore che nel ricevente.

PO

MAGGIOR EFFICACIA DI TACROLIMUS RISPETTO A CICLOSPORINA NELLA SOSPENSIONE PRECOCE DELLO STEROIDE (5° GIORNO) IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A PRIMO TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE DECEDUTO. RISULTATO DI DUE STUDI PROSPETTICI SEQUENZIALIAslam N¹, Sandrini S¹, Setti G¹, Bossini N¹, Chiappini R¹, Valerio F¹, Sottini L², Cancarini G¹¹Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia; ² Sottini

Introduzione. L'uso protratto dello steroide è tra le cause principali di morbilità dopo trapianto di rene. Ad oggi, pochi studi hanno confrontato i risultati della sospensione precoce dello steroide ottenuti con Tacrolimus (Tac) o con Ciclosporina (CsA).

Scopo dello studio. Confrontare, in due protocolli prospettici sequenziali, efficacia e sicurezza di due schemi immunosoppressivi privi di steroide dal 5° giorno, che prevedono l'associazione di (CsA) + sirolimus (Srl) versus (Tac) + sirolimus (Srl).

Pazienti e Metodi. Tra febbraio 2002 e settembre 2004 sono stati arruolati consecutivamente 56 pazienti in terapia con CsA+Srl (gruppo A) e, tra ottobre 2004 e giugno 2006, altri 56 pazienti in terapia con Tac+Srl (gruppo B). Tutti i pazienti ricevevano induzione con Basiliximab (20 mg al Tx e 4° giornata) e Metilprednisolone, che veniva sospeso in 5° giornata. Il Srl veniva iniziato in 2° giornata alla dose di 6 mg poi ridotto a 2 mg (livelli basali 5-10 ng/ml), la CsA veniva somministrata al trapianto alla dose di 5 mg/Kg/die (dopo il 6° mese livelli di C2: 200-400 ng/ml) ed il Tac alla dose di 0.2 mg/Kg (dopo il 6° mese livelli basali di 5-7 ng/ml). La diagnosi di rigetto acuto veniva accertata biopicamente. Lo steroide veniva ripreso stabilmente in caso di 2 episodi di rigetto cellulare (1A/1B sec. Banff) o dopo un episodio di rigetto vascolare (2A/2B sec. Banff). Dopo un follow-up di 36 mesi venivano valutati: durata 1° ricovero, probabilità di rigetto a 12 e 36 mesi, percentuale di pazienti liberi da steroide, funzione renale, complicanze e sopravvivenza del tx e del paziente.

Risultati. Le 2 popolazioni a confronto erano sovrapponibili per età del donatore e del ricevente, compatibilità HLA A,B e DR, tempo di ischemia fredda e giorni di anuria.

Dall'analisi di confronto è emerso che i pazienti del gruppo B (Tac) avevano una significativa minore incidenza di rigetto acuto, una maggiore probabilità di rimanere liberi da steroide, una maggior incidenza di diabete post-tx. I 2 gruppi non differivano per incidenza di complicanze infettive. Sopravvivenza del paziente e rene ottimi in entrambi i gruppi. La funzione renale era sovrapponibile in entrambi i gruppi.

(segue)

	Gruppo A (CsA + Srl)	Gruppo B (Tac + Srl)	P
Probabilità di rigetto a 12 mesi	48%	32%	<0.04
Probabilità di rigetto a 36 mesi	53%	33%	<0.004
Mediana per il 1° rigetto (giorni)	18	16	
Pazienti liberi dallo ste a 36 mesi	64%	88%	<0.06
Sopravvivenza del trapianto	92%	98%	NS
Sopravvivenza del paziente	92%	95%	NS
Durata del 1° ricovero (giorni)	21 ± 10	17 ± 7	0.001
Creatinemia (mg/dl)	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.6	NS
Diabete mellito post-tx	31%	8%	0,02

Conclusioni. In un protocollo di sospensione precoce dello steroide, il Tac risulta significativamente più efficace della CsA, associandosi a minor incidenza di rigetto acuto e più elevata probabilità di mantenere il paziente trapiantato libero da steroide (88% vs 64%). Entrambi gli schemi si sono peraltro rivelati sicuri, con una sopravvivenza dell'organo a 3 anni compresa tra il 98 ed il 92%.

PO

PCR REAL-TIME SU URINE: INDICE PRECOCE DI REPLICAZIONE DEL POLIOMAVIRUS BK NEL POST-TRAPIANTO DI RENEBarile M¹, Pietropaolo V², Tinti F¹, Umbrò I¹, Mischitelli M², Fioriti D², Limonta A³, Guidi S³, Ferretti G³, Poli L⁴, Chiarini F², Taliani G³, Berloco PB⁴, Mitterhofer AP¹¹Uo Nefrologia B, Dai Nefro-Urologico, ^{1°} Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma; ²Uo Analisi Microbiologiche Speciali, Dai Medicina Diagnostica, ^{1°} Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma; ³Uo Malattie Infettive e Tropicali, Dip.To di Malattie Infettive e Tropicali, ^{1°} Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma; ⁴Uo Trapianti D'organo, Dip.To di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e Trapianti D'organo, ^{1°} Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma

La replicazione del Poliomavirus umano tipo BK (BKV) dai siti di latenza è il presupposto della nefropatia interstiziale da BKV. Nel trapianto di rene la migliore efficacia della terapia immunosoppressiva con farmaci maggiori come tacrolimus e micofenolato ha aumentato il rischio di patologie infettive, spesso da virus latenti, tra cui il poliomavirus.

Scopo. Studiare la prevalenza della replicazione del BKV in pazienti immunocompetenti (pzl+) in lista di attesa di trapianto di rene e le modificazioni della replicazione virale nei pazienti trapiantati di rene sottoposti a terapia anti-rigetto e pertanto immunosoppressi (pzl-).

Materiali e metodi. Da una lista di attesa di 160 pazienti, in 105 (lista attiva, 66 M e 39 F, tutti stabilmente in dialisi), è stata valutata la replicazione del BKV con PCR qualitativa su plasma (T-1). Di questi, 36 pazienti sono stati ad oggi sottoposti a trapianto di rene da donatore cadavere e a terapia con tacrolimus o ciclosporina, micofenolato e steroidi a dosaggi nel range terapeutico, ed è stata valutata la replicazione del BKV con PCR quantitativa su sangue ed urine: al momento del trapianto (T0), a 3 (T1) ed a 6 mesi (T2) post-trapianto.

Risultati. Solo il 14.2% (15/105) dei pzl+ presentava replicazione del BKV (+), mentre nel post-trapianto la prevalenza della replicazione virale aumentava fino al 52% (19/36) pzl- a 6 mesi. Da notare che dei 19 pazienti (pzl- BKV+) 8 (22%) erano già positivi a T-1 (gruppo A), mentre 11 (30%) erano BKV- nel pre-trapianto (T-1) (gruppo B). Inoltre, la valutazione del numero di copie del BKV nel plasma e nelle urine ha mostrato un progressivo aumento con valori massimi a T2. È stato osservato inoltre, che l'aumento della viruria precede l'aumento della viremia.

Conclusioni. Nel gruppo di pazienti fino ad oggi studiati, il tempo ed il grado di immunosoppressione e non il tipo di terapia, sembrano avere un ruolo sulla replicazione del virus BK nel post-trapianto; la PCR su urine sembra essere un indice precoce di replicazione virale; lo stato di infezione latente non sembra essere l'unico fattore di rischio di replicazione virale; la carica virale dell'organo trapiantato potrebbe essere un ulteriore fattore di rischio di infezione, l'ampio della casistica in corso permetterà ulteriori valutazioni.

POD

EVEROLIMUS ASSOCIATO A DOSI MOLTO BASSE DI CYA DETERMINA ELEVATO GFR RISPETTO AL TRATTAMENTO STANDARDBertoni E, Larti A, Rosso G, Di Maria L, Zanazzi M, Salvadori M
Nefrologia dei Trapianti, Ospedale Careggi, Firenze

Scopo dello studio è stato quello di confrontare l'efficacia in pazienti trapiantati di rene di elevate dosi di Everolimus associato a dosi molto basse di Neoral con dosi standard di Neoral associato a acido micofenolico.

In uno studio randomizzato prospettico in aperto 56 pazienti riceventi il primo trapianto di rene sono stati arruolati a ricevere Everolimus (CO 8-10 ng/ml) + Neoral (C2 250-300 ng/ml) e steroidi (gruppo E) e 50 pazienti sono stati arruolati a ricevere Myfortic (1440 mg/die) + Neoral (C2 500-700 ng/ml) (gruppo M).

È stata valutata l'efficacia sul breve (3 mesi) e sul medio periodo (1 anno).

L'analisi è stata condotta per protocol e i gruppi sono stati confrontati con t di student, chiadadro con valutazione del rischio relativo (RR) e Kaplan-Meier con Log Rank test.

I due gruppi erano ben confrontabili per sesso, età ricevente, età donatore, tempo in dialisi, ischemia fredda dell'organo e mismatch. Relativamente al primo periodo i gruppi non differivano per giorni di degenza post trapianto (24.77 E) vs (24.57 M) e per incidenza di rigetti acuti (18.8% E) vs (18.2% M). Il gruppo E aveva una incidenza di necrosi tubulare significativamente inferiore rispetto al gruppo M (22.6% vs 40.9%; p<0.05, RR 0.65).

Ad un anno la graft survival del gruppo E era superiore a quella del gruppo M (95% vs 88%); p=NS. La dose di CyA ad un anno era significativamente inferiore nel gruppo E (1.52 ± 0.67 vs 2.55 ± 0.79 mg/Kg; p<0.0001). L'eGFR (Cockcroft Gault) era significativamente più elevato nel gruppo E (81.64±32.67 vs 62.62±22.81 ml/min; p<0.001). La pressione arteriosa sistolica era più bassa nel gruppo E (124.9±14.64 vs 131.1±13.23 mm/Hg; p=0.03). Il numero dei farmaci antipertensivi assunti dai due gruppi era uguale. I pazienti del gruppo E erano tendenzialmente più anemici (Hb 12.62±1.42 vs 13.01±1.3 g/l; p=NS; RR per anemia 1.302). Il colesterolo sierico era simile nei due gruppi (E 219.1±47.20 vs M 207.2±38.8 mg/dl; p=NS). Il RR per assunzione di statine era 1.49 nel gruppo E. La proteinuria nelle 24 ore era più elevata nel gruppo E (519.7±77.31 vs 296.7±33.42 mg/24h; p=0.01).

In conclusione basse dosi di CyA in associazione con elevate dosi di Everolimus rispetto a dosi standard di CyA in associazione con Myfortic sono associate a una minore incidenza di necrosi tubulare e, ad un anno, a una simile sopravvivenza del graft, a un GFR significativamente più elevato, e ad una PA sistolica significativamente più bassa. Everolimus ad alte dosi è associato a un trend ad una Hb più bassa, ad una colesterolemia più elevata ma controllabile con statine, ad una proteinuria sulle 24 ore più elevata.

NA

CHANGES OF PLASMA NGAL AND BNP AFTER KIDNEY TRASPLANT: A LONGITUDINAL STUDY IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DELAYED GRAFT FUNCTIONBasso F¹, De Cal M¹, Cruz D¹, Lentini P¹, Chiaramonte S¹, Disegna D1, Goepel V¹, Brendolan A¹, Nalesso F¹, Zanello M¹, D'angelo A², Ronco C¹¹Department of Nephrology Dialysis and Transplantation San Bortolo Hospital, Vicenza; ²Clinical Nephrology University of Medical School, Padua, Italy

In clinical practice serum creatinine is used to verify graft function after kidney transplantation. However creatinine does not reflect the damage until steady state has been reached. B-type natriuretic peptide (BNP) is considered a biomarker for heart failure. BNP levels are also elevated in patients with chronic renal failure. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is induced in kidney tubule cells after ischemic injury and recent studies indicate NGAL as an early biomarker for acute kidney injury. The aim of this study was to describe the variation of plasma BNP and urine NGAL during the first three months after kidney transplantation among patients with and without delayed graft function (DGF). Urine NGAL is predictive biomarker of DGF however few studies have looked at plasma NGAL level longitudinally. Plasma NGAL, BNP, and serum creatinine were measured in nine patients (4M, 5F) before transplant (pre Tx) and 24h, 1 month, 3 months after kidney transplantation. DGF, defined as dialysis requirement during the first week after transplantation, occurred in three patients.

Results: As expected, patients with DGF have markedly higher creatinine levels 24 h after transplantation compared to patients with prompt graft function (PGF). These remain slightly elevated 1 month after transplantation. By the 3rd month post-transplantation, the two groups were quite similar. (Fig. 1, 2) BNP levels increased overall in the first 24 hrs after transplantation, likely related to routine volume expansion performed post-operatively. However, BNP appeared to be markedly higher among patients with DGF. BNP levels decreased to below pre-transplantation levels by 1 month in both groups and appeared relatively stable up to 3 months post-transplantation. (Fig. 1) Both plasma NGAL and serum creatinine levels rapidly decreased 24h post-transplantation in patients with PGF and were normal at 1 and 3 months. In the 3 DGF patients, plasma NGAL decreased slightly despite concomitant increase in creatinine; these NGAL levels were however higher than in the PGF group. At 1 and 3 months, they appeared similar to the PGF group. (Fig. 2)

Conclusions. Plasma NGAL and BNP levels vary in the first 3 months after transplantation. Different patterns are seen among patients with delayed vs. prompt graft function.

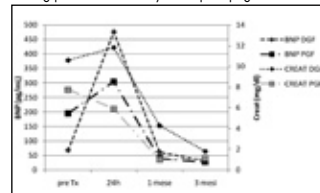


Fig. 1 - BNP vs Creatinine

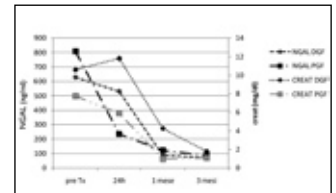


Fig. 2 - NGAL vs Creatinine

NA

PAZIENTE CON PREGRESSA MALATTIA NEOPLASTICA E TRAPIANTO DI RENEBiagini M¹, Ippolito E², Salvadori M¹¹Nefrologia, Nefrologia dei Trapianti e Dialisi, Aou Careggi, Firenze; ²Nefrologia, Ao Prato, Prato

La presenza di neoplasia in atto nel ricevente è controindicazione assoluta al trapianto d'organo. Avere nella storia clinica una neoplasia già eradicata non deve rappresentare, però, un limite per il trapianto. I candidati al trapianto devono essere liberi da neoplasia ma, i pazienti con precedente neoplasia trattata con successo, possono essere candidati al trapianto.

Dai registri internazionali la malattia neoplastica recidiva dopo trapianto con una percentuale dal 21% (CTTR) al 7.8% (UNOS). La probabilità di recidiva dipende dal grado di malignità, dal tipo di neoplasia e dal tempo intercorso tra l'eradicazione del tumore e l'intervento per trapianto. Dai dati in letteratura risulta che una neoplasia può recidivare per 54% se il trapianto avviene entro 2 anni dal trattamento del tumore, per 33% se avviene tra 2 e 5 anni, e per 13% quando l'intervallo è oltre 5 anni, logicamente a parità di stadio. È necessario un intervallo di tempo prestabilito tra eradicazione della neoplasia e trapianto. Tale intervallo dipenderà dal tipo di neoplasia.

È molto difficile per il nefrologo valutare il paziente con pregressa malattia neoplastica, il rischio di recidiva va attentamente bilanciato con i benefici del trapianto.

A definizione e conferma dell'iter attuato, portiamo 2 casi clinici di pazienti con pregressa neoplasia.

1° caso clinico: donna di 57 anni in dialisi da due anni per nefropatia da IgA sottoposta a prostatectomia radicale per Adenocarcinoma prostatico moderatamente differenziato (Gleason 3+3) multifocale, bilaterale. Secondo TNM T2c N0 MTX 0.

Per NCCN la probabilità di assenza di malattia è a rischio intermedio (65-75% assenza di malattia a 5 anni). Dai dati dei registri internazionali la probabilità di recidiva per questo stadio è 16% con latenza media di tempo di comparsa 10.6 mesi, tempo di attesa consigliato per il trapianto 2 anni. Da consulenza con IPITR il rischio di recidiva è 6% e l'attesa consigliata 2 anni. Dopo 27 mesi dalla prostatectomia viene sottoposta a trapianto di rene con donatore giovane ad alto grado di istocompatibilità (score =12). Schema immunosoppressivo: induzione con steroide e.v ed inibitori Rc II-2, triplice terapia con ciclosporina, steroide ed everolimus.

A 15 mesi dal trapianto il paziente ha buona funzione renale, non episodi di rigetto acuto, non segni clinici, strumentali o di laboratorio di ripresa di malattia neoplastica.

2° caso clinico: donna di 35 anni in dialisi da 10 mesi per pielonefrite da reflusso sottoposta ad intervento di isterectomia con conservazione degli annessi per carcinoma squamoso microinvasivo della cervice uterina. TNM: T1A N0 M0. Sopravvivenza a 5 anni per questo stadio è del 98%. È presente una correlata infezione da HPV del sottotipo 84-55 (basso rischio oncogenico).

Dai dati dei registri il carcinoma ha bassa probabilità di recidiva (0-10%) ma elevata mortalità se recidiva (66%). Latenza media di tempo di recidiva 20 mesi. Attesa consigliata per il trapianto 2 anni. A 45 mesi dall'isterectomia la paziente è stata trapiantata con rene di donatore giovane a score 12. Schema immunosoppressivo: induzione con steroide ed inibitori Rc II-2, triplice terapia con ciclosporina, steroide ed everolimus.

A 23 mesi dal trapianto presenta buona funzione renale, non episodi di rigetto acuto, esame citologico vaginale negativo per atipia cellulare, positivo per HPV sottotipo 84-55.

PO

SUCCESSO TERAPEUTICO IN UN CASO DI ECTHYMA GANGRENOSUM IN PAZIENTE CON TRAPIANTO DI RENE

Bosio F, Rampino T, Gregorini M, Bedino G, Piotti G, Esposito P, Corradetti V, Rocca C, Valsania T, Pattonieri EF, Gabanti E, Mugione A, Fasoli G, Dal Canton A

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Pavia e Fondazione Ircs Policlinico San Matteo, Pavia

Riportiamo il caso di un paziente di 61 anni diabetico, portatore di trapianto di rene, che ha sviluppato *Ecthyma Gangrenosum* da *Pseudomonas Aeruginosa* senza setticemia, 2 mesi dopo il trapianto.

Il decorso post-trapianto era stato complicato da una riattivazione dell'infezione da Citomegalovirus (CMV), trattata con ganciclovir endovena (ev). La terapia immunosoppressiva comprendeva ciclosporina, micofenolato e steroide. Nonostante la sospensione del micofenolato il paziente manifestava progressivamente leucopenia (0.75×10^9 cell/l); per tale motivo veniva disposto il ricovero. Durante il primo giorno di degenza iniziava trattamento con Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) e sospendeva ganciclovir per la negativizzazione della viremia. All'esame obiettivo si riscontravano febbre (39°C) ed escare necrotiche dolenti in regione inguinale e scrotale bilateralmente (diametro 5-8 mm). Per escludere un'infezione correlata allo stato di immunosoppressione venivano eseguiti esami colturali su sangue e urine, aspirato naso-faringeo ed Rx torace. Nel sospetto di una necrosi di Fournier, si praticavano biopsia e tamponi delle lesioni e si impostava terapia antibiotica ev empirica con ceftriaxone e teicoplanina, senza ottenere una regressione della sintomatologia febbrile.

Gli esami strumentali e colturali su sangue, urine ed aspirato naso-faringeo risultavano negativi. La biopsia cutanea mostrava necrosi dei tessuti dermo-epidermici e sottocutanei con vasculite e trombosi capillare, reperti compatibili con fascite necrotizzante e gangrena scrotale di Fournier. Le colture dei tamponi delle lesioni risultavano positive per *Pseudomonas Aeruginosa*. Si poneva quindi diagnosi di *Ecthyma Gangrenosum* e si iniziava terapia antibiotica mirata con ceftazidime. Con il ripristino della conta leucocitaria (5×10^9 cell/l) dopo 4 somministrazioni di G-CSF si assisteva alla regressione della sintomatologia febbrile. Si proseguiva il trattamento antibiotico per un mese, ma per il persistere della positività dei tamponi cutanei per *Pseudomonas Aeruginosa* si continuava trattamento topico delle lesioni con acido acetico al 3% diluito 1:1 in soluzione fisiologica. In 4 settimane le lesioni cutanee miglioravano progressivamente fino ad ottenere una completa guarigione.

Sebbene raro, l'*Ecthyma Gangrenosum* è una manifestazione cutanea spesso associata a setticemia da *Pseudomonas Aeruginosa*, che nei pazienti immunocompromessi ha un

(segue)

tasso di mortalità elevatissimo. Questo caso è uno dei pochi esempi clinici di *Ecthyma Gangrenosum* non evoluto in setticemia in un paziente sottoposto a trapianto di organo solido. Lo stato di immunosoppressione, il diabete, la grave leucopenia sono i fattori che hanno favorito lo sviluppo di *Ecthyma Gangrenosum*. Nel nostro caso l'uso di G-CSF, incrementando il numero dei neutrofili, in combinazione con una terapia antibiotica appropriata, ha permesso la risoluzione del caso.

CO

BIOPSIE PROTOCOLLARI DEL RENE TRAPIANTATO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA DI INDUZIONE CON CAMPATH 1H IN UN REGIME IMMUNOSOPPRESSIVO PRIVO DI STEROIDE

Bossini N¹, Sandrini S¹, Tardanico R², Setti G¹, Chiappini R¹, Valerio F¹, Aslam N¹, Sottini L¹, Cancarini G¹

¹Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia; ²Servizio di Anatomia Patologica II, Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. Il Campath1H è sempre più spesso impiegato nella terapia di induzione nel trapianto (tx) di rene. Consente di ridurre l'incidenza di rigetto acuto precoce e di minimizzare la terapia immunosoppressiva di mantenimento. Tuttavia, sembra associarsi a maggior incidenza di rigetto umorale tardivo. Nel nostro centro il Campath è stato impiegato in un protocollo immunosoppressivo privo di steroide.

Scopo dello studio. Valutare con biopsie protocolлари effettuate dopo un anno di tx, l'incidenza di rigetto subclinico e gli "indici di danno cronico", in pazienti clinicamente stabili sottoposti a terapia di induzione con Campath1H.

Pazienti e Metodi. Tra maggio 2006 e aprile 2008, 52 pazienti con rischio immunologico standard (1°tx, PRA <50%) che ricevevano un tx di rene da donatore deceduto presso il nostro centro, sono stati sottoposti a terapia di induzione con Campath 1H, somministrato in unica dose di 30 mg, preceduta da Metilprednisolone 500 mg. La terapia di mantenimento era costituita da Tacrolimus (Tac) (livelli ematici: 5-8 ng/ml) associato a Sirolimus (SRL) (livelli ematici: 5-10 ng/ml). Dopo 1 anno ai pazienti veniva chiesto di sottoporsi a biopsia del rene trapiantato. L'esame istologico veniva effettuato secondo i criteri di Banff 2007, sia per la diagnosi di rigetto acuto e cronico, sia per la valutazione degli indici di cronicità, e la ricerca di C4d veniva effettuata con metodo semiquantitativo. All'atto della biopsia veniva eseguita la ricerca sierica di anticorpi anti-HLA classe I e II, donatore specifici e non.

Risultati. Eseguite 35 biopsie su 36 proposte, di cui 3 non diagnostiche. Non sono state osservate complicanze post-biopsiche maggiori (ematoma/fistola arterovenosa con anemizzazione). Rigetto umorale è stato diagnosticato in 4 pazienti. Tre di questi erano in terapia immunosoppressiva con singolo farmaco (Tac/SRL). Due pazienti, pur in assenza di lesioni istologiche compatibili con rigetto, presentavano segni di attività umorale: C4d positività nei capillari peritubulari ed Ab-antiHLA nel siero.

(segue)

Caratteristiche dei pazienti all'atto della biopsia:

Tempo dal tx	15.9 mesi
Creatinina plasmatica	1.3±0.3 mg/dl
Proteinuria <0.3 gr/24h	100%
Pazienti liberi da steroide	100%
Pazienti in terapia con FK+SRL	56%
Pazienti in monoterapia FK/SRL	44%
Ab-antiHLA I e/o II positività	8 (25%)

Esito delle 32 biopsie diagnostiche:

Normalità	16 (50%)
Lesioni croniche score tra 1-3	7 (22%)
Lesioni croniche score >3	3 (9.2%)
Rigetto cellulare	0
C4d positività >10%	7 (21.8%)
Rigetto umorale	4 (12.5%)

Conclusioni. Le biopsie protocolлари si confermano uno strumento utile per la gestione clinica del malato. In questo studio hanno consentito di rivelare, in pazienti clinicamente stabili con buona funzione dell'organo e senza proteinuria, la presenza non solo di attività umorale latente, ma persino di franco rigetto cronico umorale in una percentuale significativa (12.5%), confermando che non il rigetto cellulare, bensì quello umorale rappresenta il problema più difficile da affrontare, anche nei pazienti sottoposti ad induzione con Campath.

CO

POLIMORFISMO DEL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR E RISCHIO CARDIOVASCOLARE DOPO TRAPIANTO RENALE

Cappuccilli ML, La Manna G, Comai G, Lanci N, Panicali L, Corsini S, Della Bella E, Cianciolo G, Scolari MP, Stefani S

Unità Operativa di Nefrologia Dialisi e Trapianto - Ospedale S. Orsola Malpighi, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Università di Bologna

Introduzione e scopo dello studio. Il vascular endothelial growth factor (VEGF) è coinvolto nell'amplificazione della risposta infiammatoria ed elevati livelli sierici di tale proteina sono stati correlati con il rischio cardiovascolare in pazienti con ipertensione e diabete. Poche sono le segnalazioni sul ruolo di VEGF sulla malattia cardiovascolare nei trapiantati renali, attualmente principale causa di morbidità e mortalità in tali pazienti. In analogia con altri fattori infiammatori, la produzione individuale di VEGF è geneticamente controllata. È stato descritto un polimorfismo in posizione +936 della regione 3'UTR del gene di VEGF che consiste nella sostituzione C/T; in particolare, l'allele T è associato a maggiori livelli di VEGF *in vitro* e *in vivo*. Finalità dello studio è stata la valutazione del ruolo del genotipo di VEGF sul rischio cardiovascolare dopo trapianto di rene.

Metodi. Nello studio sono stati inclusi 175 trapiantati di rene tra il 1997 e il 2006 (follow-up minimo: 12 mesi). Dopo estrazione di DNA genomico, in tutti i pazienti è stato analizzato il polimorfismo VEGF/C936T mediante PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism). È stato assegnato il seguente genotipo produttore sulla scorta delle evidenze della letteratura: alti produttori (VEGF/936 CC) e bassi produttori (VEGF/936 CT+TT). Successivamente tra i pazienti portatori del diverso genotipo produttore (alti vs bassi produttori) sono stati comparati alcuni marker di rischio cardiovascolare: colesterolo totale e LDL, omocisteina, proteina C reattiva (CRP), Lp(a), fibrinogeno, tissue plasminogen activator (t-PA), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), P-selectin (P-selectin) e CD40 ligand (CD40L). La determinazione di colesterolo totale e LDL, omocisteina, CRP, Lp(a) e fibrinogeno è stata effettuata con metodi standard. Il dosaggio sierico di t-PA, MCP-1, VCAM-1, P-selectin e CD40L è stato eseguito mediante FlowCytomix assay. Le differenze tra i due gruppi sono state analizzate con t test di Student con limite di significatività stabilito a $p < 0,05$.

Risultati. I due gruppi di pazienti con genotipo alto ($n=132$) e basso produttore ($n=42$) di VEGF erano omogenei in termini di sesso, età del ricevente, età del donatore, BMI, età dialitica, tempo di ischemia fredda, numero di mismatches HLA e schemi immunosoppressivi. Nella nostra popolazione di trapiantati renali, sono stati osservati livelli significativi-

(segue)

mente più elevati di t-PA ed MCP-1 negli alti produttori di VEGF rispetto ai bassi produttori (t-PA: 6419 ± 820 ng/ml vs 4337 ± 1729 ng/ml, $p=0,04$; MCP-1: 4805 ± 223 ng/ml vs 1574 ± 178 ng/ml, $p=0,04$).

Conclusioni. Il genotipo alto produttore di VEGF sembra essere associato ad un incremento dei livelli di alcuni biomarkers di rischio cardiovascolare, suggerendo un potenziale significato prognostico di polimorfismi di molecole infiammatorie nel rischio cardiovascolare dopo trapianto renale.

PO

RUOLO DELL'ALLOREATTIVITÀ NATURAL KILLER E DEL SISTEMA IMMUNOGENETICO KIR NEL TRAPIANTO DI RENECappuccilli ML¹, La Manna G¹, Corsini S¹, Conte D¹, Piccari M¹, Lanci N¹, Matteucci E², Iannelli S², Scolari MP¹, Bontadini A², Stefani S¹¹Unità Operativa di Nefrologia Dialisi e Trapianto - Ospedale S. Orsola Malpighi, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Università di Bologna, Bologna; ²Immunematologia e Trasfusionale, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina di Laboratorio, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

Introduzione e scopo dello studio. Il sistema immunogenetico KIR ("Killer cell immunoglobulin-like receptors") consiste in un insieme di recettori che possono avere, a seconda della struttura, una azione attivatrice o inibitoria sulla citotossicità delle cellule Natural Killer (NK). Tali cellule NK, giocano un ruolo centrale nel controllo della risposta immunitaria, che si esprime con la funzione di sorvegliare e lisare cellule infettate da virus, cellule neoplastiche o cellule estranee all'organismo come nel trapianto d'organo. I recettori KIR vengono attivati da molecole del sistema HLA di classe I, in particolare dagli antigeni HLA-C, dagli antigeni del locus B appartenenti alla superspecificità Bw4 e dagli antigeni A3 e A11. Attualmente le conoscenze sul ruolo del sistema KIR sull'outcome del trapianto di rene sono limitate. Lo scopo dello studio è quello di individuare eventuali correlazioni tra genotipo KIR e risposta immunitaria nel trapianto di rene.

Metodi. Nel presente studio è stato valutato l'impatto dell'alloreattività NK mediante analisi del genotipo KIR sul rigetto acuto in una popolazione di 94 pazienti sottoposti a trapianto di rene tra il 1997 e il 2005 (follow-up minimo: 2 anni), di cui 36 erano andati incontro ad almeno un episodio di rigetto, e 58 pazienti di controllo che non avevano presentato tale complicanza. L'analisi del genotipo KIR è stata eseguita mediante la metodica SSO Genotyping test per Luminex.

Risultati. Nella popolazione di trapiantati renali in studio, sono state riscontrate due associazioni vicine alla significatività tra il genotipo KIR del ricevente e il rigetto acuto. In particolare, il genotipo KIR2DS1 era sovrarappresentato nel gruppo di pazienti con rigetto acuto rispetto ai controlli senza rigetto (64.9% vs 44.0%, O.R.=1.44, $p=0,06$). Al contrario il genotipo KIR2DL2 si presentava con minor frequenza nei pazienti con rigetto rispetto a quelli senza rigetto (44.4% vs 62.7%, O.R.=0.47, $p=0,08$).

Conclusioni. I risultati dello studio sembrano suggerire una tendenza ad una differente distribuzione di alcuni alleli KIR nei trapiantati renali con rigetto rispetto ai pazienti trapiantati senza rigetto, seppur caratterizzata da una significatività ancora non statistica. In particolare, il KIR2DS1, a cui è attribuita una funzione attivatoria sull'alloreattività NK, si è presentato con maggior prevalenza nel gruppo di riceventi trapianto renale con

(segue)

rigetto, mentre il KIR2DL2, con funzione inibitoria, risultava più frequente nei pazienti di controllo senza episodi di rigetto. Una migliore definizione dell'alloreattività NK e del ruolo del sistema KIR nella tolleranza del trapianto potrà essere di utilità per ampliare le conoscenze sulle basi biologiche del rigetto e per individuare pazienti particolarmente a rischio di perdita del graft che possano beneficiare di trattamenti preventivi più mirati ed efficaci.

POD

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN PAZIENTI HIV-POSITIVI (HIV+) SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI RENEChiappini R¹, Panzali A², Sandrini S¹, Sottini L¹, Aslam N¹, Bossini N¹, Valerio F¹, Setti G¹, Casari S³, Costarelli S³, Cancarini GC¹¹Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e A.O. Spedali Civili, Brescia; ²3° Laboratorio-Università e A.O. Spedali Civili, Brescia; ³Malattie Infettive, Università e A.O. Spedali Civili, Brescia

Introduzione. Nei pazienti (pti) HIV+ con trapianto di rene (Tx) è nota la necessità di adeguare la posologia degli inibitori delle calcineurine (IC) e del sirolimus (SIR) per le interazioni con gli inibitori delle proteasi (PI). Al contrario non sono noti gli effetti degli immunosoppressori sui livelli ematici dei PI, aspetto rilevante in considerazione della maggior incidenza di dislipidemia e complicanze cardiovascolari.

Scopo. Valutare la variazione della posologia dei PI in pti HIV + con Tx trattati con IC, attraverso il monitoraggio dei livelli ematici dei PI (TL).

Pazienti e metodi. Da giugno 2007 a maggio 2009 abbiamo sottoposto a Tx 9 pti HIV+. Al Tx l'età media dei pti era 44 (30-55) anni, tutti erano in trattamento emodialitico da 53 (23-119) mesi ed in lista d'attesa da 8 (1-21) mesi. L'età media dei donatori era 36 (20-67) anni, tutti "a rischio infettivo non calcolabile". La terapia di induzione è stata per tutti con Basiliximab (20 mg x2) Lo steroide veniva sospeso in 5° giornata. Il mantenimento prevedeva IC (6 pti Ciclosporina, 3 pti Tacrolimus) e Acido Micofenolico. 8 su 9 pti al Tx erano in terapia con PI, 1 pte l'ha introdotta al Tx.

In Tabella 1 sono descritti i PI utilizzati

Tabella I

Farmaco	al Tx		dopo Tx	
	n. pti	mg/die (n. dosi)	n. pti	mg/die (n. dosi)
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	4	800/200 (2)	3	600/150 (2)
Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)	1	300/100 (1)	2	300/100 (1)
Darunavir/Ritonavir (DRV/r)	1	1200/200 (2)	1	600/100 (2)
Fosamprenavir (FosAMV)	1	2800 (2)	1	2800 (2)
Efavirenz	1	600 (1)	1	600 (1)

TL basali (T0) e dopo 3 ore (T3) sono stati eseguiti mensilmente nel 1° anno, successivamente ogni 3 mesi o al bisogno. I PI sono stati modificati nei casi di intolleranza o sviluppo di mutazioni di resistenza dimostrate genotipicamente.

Risultati. I valori medi e le mediane dei TL degli IP sono indicati nella Tabella I. Variazioni posologiche su base farmacocinetica sono state effettuate per LPV/r (da 800 a 600 mg/die) e per DRV/r (da 1200 a 600 mg/die). La viremia HIV si è positivitàata in 1 pte per

(segue)

PO

UTILITÀ DI UN PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA POLIOMAVIRUS BK NEL TRAPIANTO DI RENE

Chiappini R, Valerio F, Sandrini S, Setti G, Bossini N, Cancarini GC, Cattedra e Divisione di Nefrologia, Sezione Trapianto Rene, Università e A.O. Spedali Civili, Brescia

Introduzione. L'infezione da poliomavirus BK (IBKV) rappresenta un problema emergente nella gestione clinica del paziente (pte) con trapianto di rene (TxR). È più frequente nei primi 6-12 mesi post-trapianto. Causa nefrite interstiziale (NBK) in circa il 5% dei pazienti con perdita del graft nel 30-60% dei casi. La precocità della diagnosi e del trattamento potrebbero migliorare la prognosi del graft.

Scopo. Valutare i vantaggi di una diagnosi precoce di IBKV mediante un protocollo di monitoraggio nel corso del primo anno di TxR.

Pazienti e metodi. Dall'agosto 2006 abbiamo attivato per i pti sottoposti a TxR, un protocollo di monitoraggio dell'IBKV: controllo mensile della citologia urinaria per decoy cells (CU), nei primi 12 mesi di TxR - dosaggio della viremia (VBK) nei pti CU positiva - biopsia renale con ricerca del virus su tessuto qualora VBK positiva. I pazienti con NBK sono stati sottoposti a trattamento con cidofovir e/o leflunomide, proseguendo il monitoraggio virologico sino ai 6 mesi successivi alla negativizzazione della VBK.

L'incidenza di IBKV ed i suoi effetti sulla funzione renale (FR) sono stati confrontati con quelli osservati in un gruppo di pti sottoposti a TxR nel periodo immediatamente precedente l'attivazione del protocollo.

Risultati. Nel periodo in studio (agosto 2006-dicembre 2007) il protocollo di monitoraggio è stato applicato in 50 pti, 38 sottoposti a terapia (tp) di induzione con alemtuzumab e 12 con basiliximab: dopo un tempo medio di 4 mesi dal trapianto (mediana 2 mesi; range 1-11 mesi), 5 pti (10%) avevano CU positiva per decoy cells con VBK positiva; 4 pti eseguivano biopsia renale con riscontro di NBK in 3 (gruppo A). Il gruppo di controllo, includeva 63 pti sottoposti a TxR tra giugno 2005 e luglio 2006, 12 trattati in induzione con alemtuzumab e 51 con basiliximab. A distanza di 17 mesi (range 6-28 mesi) dal TxR, 21 pti (33%) venivano sottoposti a biopsia renale per peggioramento della FR, con diagnosi istologica incidentale di NBK in 4 (19%, gruppo B). In entrambi i gruppi i pti con NBK, assumevano terapia immunosoppressiva con FK, associato a sirolimus in 4 e a MMF+steroidi in 1.

I dati relativi alla funzione renale dei pti del gruppo A e B sono riportati in tabella, così come i risultati ottenuti con l'applicazione del protocollo di monitoraggio.

(segue)

resistenza alla terapia ed in 1 pte per non aderenza alla stessa. La conta dei CD4 si è mantenuta >200/mm³ in tutti i pazienti.

Tutti i pazienti hanno sviluppato severa dislipidemia con necessità di intraprendere trattamento specifico. Nel periodo di osservazione non si sono verificati eventi cardiovascolari.

Tabella II

Farmaco	n. PK	T0		T3	
		mediana	Min/max	mediana	Min/max
LPV/r, ug/ml	21	5.62	2.55/9.56	8.06	4.78/11.57
ATV/r, ug/ml	6	1.12	0.56/2.52	6.63	2.51/7.92
DRV/r, ug/ml	5	8.60	6.83/9.89	13.38	12.98/14.24
FosAMV, ug/ml	6	0.35	0.21/1.67	3.13	1.47/11.3

Conclusioni. La nostra esperienza documenta la necessità di monitoraggio dopo Tx dei livelli ematici non solo degli IC ma anche dei PI; questo consente una riduzione anche rilevante della posologia di questi ultimi prevenendone un sovradosaggio e le complicanze ad esso associate.

	Gruppo A	Gruppo B	p
Creatinina al 1° mese post-tx (mg/dl)	1.83	1.48	NS
Intervallo TxR-diagnosi di NBK (mesi)	4	17	0.05
Creatinina alla diagnosi di NBK (mg/dl)	1.77	2.48	0.002
Delta creatinina 1° mese-diagnosi NBK (mg/dl)	p= NS	p= 0.002	
Creatinina a 3 mesi dalla diagnosi di NBK (mg/dl)	1.70	3.15	0.03
Delta creatinina 1° mese-3° mese post-diagnosi NBK (mg/dl)	p= NS	p= 0.007	
Creatinina a 6 mesi dalla diagnosi di NBK (mg/dl)	1.73	3.03	0.02
Delta creat 1° mese-6° mese post-diagnosi NBK (mg/dl)	p=NS	p= 0.005	
Sopravvivenza graft (%)	100	100	NS

Conclusioni. I nostri dati confermano che l'applicazione di un protocollo di monitoraggio della NBK è utile per la diagnosi precoce di NBK e l'inizio immediato del trattamento; ciò comporta beneficio sulla progressione del danno, impedendo significativamente il deterioramento della funzione renale.

PO

CORRELAZIONI TRA DECOY CELLS URINARIE, VIREMIA BK E TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEL TRAPIANTO DI RENE

Comai G, La Manna G, Dalmastrì V, Valentini C, Baraldi O, Conte D, Feliciangeli G, Scolari MP, Stefoni S
U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Policlinico S. Orsola, Malpighi, Università di Bologna, Bologna

Introduzione. L'infezione da Polyomavirus e la nefropatia ad esso correlata è una problematica infettiva in costante crescita nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Le manifestazioni cliniche possono variare da un'infezione asintomatica fino allo sviluppo di nefropatia e successiva perdita del graft. La diagnosi si basa sulla ricerca delle decoy cells urinarie, sulla determinazione della viremia e della viruria (BK DNA) ed infine sulla biopsia renale. Il presente lavoro si pone l'obiettivo di studiare la popolazione trapiantata mediante l'esecuzione routinaria delle decoy cell per poter identificare i pazienti a rischio di sviluppare tale infezione in rapporto alla terapia immunosoppressiva e proseguire con l'approccio diagnostico e terapeutico migliore.

Materiali e Metodi. Nel presente lavoro sono stati studiati prospetticamente a partire dal 2007 mediante la ricerca delle decoy cells urinarie, 70 pazienti sottoposti a trapianto renale (ogni tre mesi per il primo anno post trapianto). I pazienti con almeno un campione positivo per decoy cells sono stati sottoposti alla determinazione della viremia e della viruria (PCR DNA BK) ogni 4 settimane e, nel caso di positività (viremia > 10000 copie/ml e/o viruria > 1000000 copie/ml), i pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale.

Risultati. La positività per la ricerca delle decoy cells è stata riscontrata in 10 pazienti (14.3%) sui 70 esaminati; in 3 di questi pazienti (4.3%) è risultata positiva anche la determinazione della viremia, per cui questi pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale che ha confermato la diagnosi di nefropatia da BK. Dall'analisi dei dati, anche se non statisticamente significativi, sono risultati associati allo sviluppo di decoy cells, la funzione renale al primo mese, misurata come VFG secondo MDRD ($p < 0.09$), la terapia con tacrolimus ($p < 0.08$), la proteinuria al primo mese ($p < 0.08$) e l'età del paziente al trapianto ($p < 0.07$). Il valore di emoglobina all'anno è risultato essere statisticamente significativo ($p < 0.04$). Inoltre non sono presenti pazienti con decoy cells positive nel gruppo di pazienti in terapia con ciclosporina ($p < 0.05$).

Conclusioni. La ricerca delle decoy cells appare un utile ed economico esame di screening per l'infezione da Polyomavirus. L'utilizzo routinario di questa metodica nel primo periodo post-trapianto renale consente di identificare i pazienti a rischio. La diagnosi precoce di infezione e di nefropatia deve essere, infatti, l'obiettivo primario durante il follow-up di questi pazienti.

Inoltre l'immunosoppressione, in particolare il tacrolimus, è risultato essere un fattore di rischio per lo sviluppo dell'infezione.

POD

SURVEY SULLE INTERAZIONI TRA CENTRI DIALISI (DCENTRI) E CENTRI TRAPIANTO (TX CENTRI) IN LOMBARDIA

Conte F¹, Sandrini S², Minetti E³

¹Nefrologia e Dialisi Ao di Melegnano-Cernusco S/N (Mi); ²Nefrologia Dialisi Trapianto, Ao Spedali Civili, Brescia; ³Nefrologia Dialisi Trapianto, Ospedale Maggiore Cà Granda, Milano

Introduzione. L'attività di trapianto in Lombardia negli ultimi anni ha mostrato un rallentamento in confronto con altre regioni italiane. Tra i fattori possibili le interazioni tra centri dialisi e centri trapianto potrebbero avere un ruolo. La sezione lombarda della società ha promosso un'indagine sulle interazioni e le procedure organizzative esistenti tra i 48DCentri e i Tx Centri. I direttori delle nefrologie sono stati invitati a rispondere ad un questionario nel settembre 2008 con riferimento al dicembre 2007. Le domande sono state poste per evidenziare il possibile ruolo delle procedure dei centri nell'influenzare l'immissione in lista trapianto dei pazienti in dialisi.

Materiali e Metodi. Due versioni del questionario sono state preparate per i DCentri e per i Tx Centri. Il questionario per i DCentri riguardava i seguenti punti: caratteristiche del centro, modalità dell'informativa al paziente, procedure per l'immissione in lista trapianto, numero di pazienti in lista Tx, presenza di un medico nefrologo responsabile per la lista d'inserimento, operatività nella gestione del follow-up del paziente stabilizzato, relazioni DCentro-TxCentro, livello di soddisfazione, commenti liberi. Il questionario per i Tx Centri era rivolto alla esplorazione degli stessi punti nell'ottica di un Centro trapianto.

Risultati. 47/48 (98%) dei centri hanno risposto al questionario, rappresentando 6603/6694 pazienti prevalenti (98.6%) e 1573/1602 pazienti incidenti (98.2%). I pazienti con età compresa tra 15-65 anni, più suscettibili di essere sottoposti a trapianto (salvo i pediatrici) rappresentano solo il 34% dei prevalenti. Solo il 50% di questi era in lista di attesa per il trapianto (828) o in studio per l'immissione (362). Tutti i centri informano i pazienti sulla possibilità di aderire ad programma di trapianto, per lo più (79%) durante la fase predialitica del follow-up, il 6% all'inizio della dialisi, il 15% a paziente stabilizzato. Soltanto il 23% fornisce al paziente informazioni scritte; nel 42% l'informazione viene fornita direttamente dal medico coinvolto nella gestione trapianti. L'informativa sul Tx da vivente viene fornita nel 75%, mentre il 25% preferisce riferirlo a pazienti selezionati o su richiesta. Il 91% dei centri immette in lista trapianto tutti i pazienti che ne abbiano le caratteristiche senza alcuna selezione preventiva. Circa la metà dei DCentri considera le procedure per l'inserimento in lista eccessive per impiego di tempo e troppo onerose. Il numero medio di pazienti seguiti da ciascun nefrologo era di 21.6, ma aggiustando per il tempo dedicato era di 75. I DCentri seguono il follow-up solo del 20% dei pazienti

(segue)

NA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA SECONDARIA A NEFROPATIA DA POLYOMAVIRUS DOPO TRAPIANTO RENALE: CASO CLINICO

Comai G, La Manna G, Centofanti F, Monti M, Dalmastrì V, Liviano D'Arcangelo G, Feliciangeli G, Scolari MP, Stefoni S

U.O. di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Policlinico S. Orsola, Università di Bologna

Introduzione. L'infezione da Polyomavirus può essere causa di nefropatia tubulo interstiziale e di successiva perdita del graft. Recenti studi hanno evidenziato come la diagnosi precoce ed il trattamento di tale infezione possano portare ad una risoluzione dell'infezione stessa e della nefropatia, con miglioramento dell'outcome a medio e lungo termine.

Materiali e metodi: uomo di 65 anni sottoposto ad intervento di trapianto renale singolo da cadavere nel dicembre 2008, creatinina sierica alla dimissione 1.5 mg/dl. Terapia immunosoppressiva a base di steroide, tacrolimus a lento rilascio, micofenolato mofetile. Ricoverato presso il nostro Reparto per insufficienza renale acuta con creatinemia fino a 7.0 mg/dl esordita dopo 3 mesi dal trapianto renale, in assenza di sintomatologia clinica. Diuresi spontanea 1500 ml/die. Sono state escluse le seguenti cause di insufficienza renale acuta: ostruzione delle vie urinarie; alterazioni emodinamiche (ipotensione arteriosa e stenosi dell'arteria renale); nefrotossicità da farmaci. Assenti segni di attivazione immunologica. Antigenemia CMV negativa. Riconcontro di numerosissime decoy cells all'esame citologico delle urine associato a dosaggio sierico della viremia del Polyomavirus francamente positivo (48748 copie/ml). Effettuato accertamento istologico sul rene trapiantato: quadro compatibile con nefropatia tubulo interstiziale associato a focali aspetti di infezione da Polyomavirus (microscopia ottica; immunostochimica; estrazione del DNA su tessuto istologico).

Risultati. Sulla base dei reperti raccolti è stata formulata diagnosi di insufficienza renale acuta secondaria a nefropatia tubulo interstiziale da Polyoma virus. È stata quindi sospesa la terapia con micofenolato mofetile ed è stata somministrata terapia specifica a base di leflunomide, immunoglobuline endovena, moxifloxacina ottenendo una buona risposta in termini di ripresa funzionale (creatinina sierica alla dimissione, dopo 10 giorni dall'inizio della terapia, 2.3 mg/dl). Ad un mese dalla diagnosi la funzione renale è stabile con creatinemia di 2.2 mg/dl; la viremia del Polyoma è in riduzione (10000 copie/ml).

Conclusioni. L'infezione da Polyomavirus, insorta precocemente dopo trapianto renale, può presentarsi con un quadro di insufficienza renale acuta; la diagnosi precoce e la terapia specifica possono portare alla risoluzione del quadro clinico.

trapiantati. L'età non viene generalmente considerata come una condizione di esclusione dalla lista trapianto: solo 2 centri pongono il limite a 70 anni. L'attesa mediana dei pazienti in lista per un trapianto è attualmente di circa 25 mesi ma è variabile da centro a centro. Circa il 20% dei pazienti è sospeso dalla lista per ragioni differenti ma soprattutto di tipo clinico. In conclusione i DCentri evidenziano la carenza di un sistema di comunicazione strutturata al fine di generare un network tra centri dialisi e centri trapianto. La decentralizzazione dei pazienti stabili può servire a migliorare i livelli di conoscenze pratiche tra tutti i nefrologi.

PO

VALUTAZIONE DI COLESTEROLO E TRIGLICERIDI PLASMATICI IN RICEVENTI DI TRAPIANTO RENALE TRATTATI CON EVEROLIMUS, CICLOSPORINA E STEROIDI

Corsini A¹, Salvadori M², Scolari MP³, Citterio F⁴, Rigotti P⁵, Cossu M⁶, Dal Canton A⁷, Goepel V⁸, Messa P⁹, Berloco P¹⁰, Montanaro D¹¹, Veroux P¹², Federico S¹³, Bartezaghi M¹⁴, Corbetta G¹⁴

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano; ²Nefrologia Trapianti e Dialisi, Policlinico di Careggi, Firenze; ³U.O. Nefrologia e Dialisi-Centro Trapianti di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ⁴Istituto di Clinica Chirurgica, Policlinico Gemelli, Roma; ⁵Centro Trapianti Rene e Pancreas, Clin. Chirurgica III, Ospedale Policlinico, Padova; ⁶Div. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale Civile Ss. Annunziata, Sassari; ⁷U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Policlinico S. Matteo - Irccs, Pavia; ⁸U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale S. Bortolo, Vicenza; ⁹Uo Nefrologia e Dialisi Pad. Croff - Osp. Magg. Pol. Mangiagalli e Reg. Elena- Fond. Irccs, Milano; ¹⁰Il Clin. Chirurgica Azienda Policlinico Umberto I^o, Roma; ¹¹Soc Nefrologia Dialisi e Trapianti Renali, Ao-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine; ¹²Dip. di Scienze Chirurgiche, Trapianti d'organo, Ao-Universitaria Policlinico, Catania; ¹³Nefrologia e Trapianti Renali, Dip. Patologia Sistemica, Ao Universitaria Policlinico Federico II, Napoli; ¹⁴Dipartimento Medico, Novartis Farma Spa, Origgio (Va)

Introduzione. Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia sono effetti collaterali noti di everolimus (EVL). Scopo del presente studio è quello di descrivere le variazioni di colesterolo (COL) e trigliceridi plasmatici (TRI) in riceventi di trapianto renale (Tx) *de novo* trattati per 6 mesi con EVL (dose in base ai livelli ematici), basse dosi di ciclosporina (CsA) e steroidi (studio Everest).

Metodi. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: Gruppo A, con farmaci ipolipemizzanti; Gruppo B, senza farmaci ipolipemizzanti. Sono state valutate le dosi e i livelli ematici dei farmaci immunosoppressori, i valori di COL totale, COL HDL, COL LDL, TRI e rapporto COL totale/COL HDL al Tx e dopo 1, 3 e 6 mesi.

Risultati. Sono stati valutati 285 pazienti (M:F = 183:102), età media 45.6±11,2 anni. 167 pazienti (58.6%, gruppo A) avevano fatto ricorso a farmaci ipolipemizzanti (statine >90%, omega3 43%, fibrati 4%) e 118 (41.4%) non ne avevano mai fatto ricorso (gruppo B). I dosaggi medi di EVL e CsA nel gruppo A erano 1.92±0.8 mg/die e 2.12±0.6 mg/kg/die, nel gruppo B 1.79±0.7 mg/die e 2.37±0.8 mg/kg/die. I livelli ematici di EVL al 1° mese (M1) erano più elevati nel gruppo A (8.53±3.1 Vs. 7.22±2.8), ma al M6 le differenze erano inferiori (7.8±3,1 Vs 7.52±3.0). I valori medi di COL totale e TRI al trapianto erano leggermente più elevati nel gruppo A, ed aumentavano in modo più marcato raggiungendo un picco al M1, con un calo al M3 e M6 a seguito dell'adozione delle terapie ipolipemizzanti (Tabella 1). Nel gruppo B si ha un aumento meno marcato dei parametri al M1 seguito da una stabilizzazione, con valori al M6 sovrapponibili a quelli del gruppo A. Il COL HDL aumenta in entrambi i gruppi in modo sovrapponibile. Nel gruppo A il rapporto COL totale/HDL mostra un aumento più marcato al M1, rispetto al gruppo B, ma l'aumento al M6 rispetto al basale è inferiore nel gruppo A (11.9% rispetto al gruppo B (24.5%).

Tabella 1 - Valori medi di COL e TRI prima e durante trattamento con EVL e CsA

	Gruppo A - con farmaci ipolipemizzanti (N=167)					Gruppo B - senza farmaci ipolipemizzanti (N= 118)				
	Col. Tot. mg/dl	Col. LDL mg/dl	Col. HDL mg/dl	Rapp. Col. tot/HDL	Triglic. mg/dl	Col. Tot. mg/dl	Col. LDL mg/dl	Col. HDL mg/dl	Rapp. Col. tot/HDL	Triglic. mg/dl
Basale	176±47	105±40	49.6±16	3.85±1.2	163±98	160±44	87,5±31	49,0±17	3.51±1.2	134±91
Mese 1	285±61	170±50	65.8±18	4.54±1.3	297±165	232±44	132±34	64.0±22	3.92±1.1	194±81
Mese 3	252±56	148±60	60.2±16	4.41±1.3	275±137	232±45	136±36	59.6±20	4.12±1.2	191±86
Mese 6	236±50	130±45	58.5±20	4.31±1.5	247±137	235±47	137±36	56.1±16	4.37±1.2	197±101

Conclusioni. COL e TRI plasmatici aumentano in trattamento con EVL e CsA; un intervento con farmaci ipolipemizzanti (principalmente statine) è stato ritenuto necessario nel 60% circa. Nei pazienti non trattati con terapie ipolipemizzanti (40% circa) l'aumento di COL e TRI si stabilizza entro un mese dall'inizio del trattamento. Il rapporto COL totale/ (segue)

COL HDL, quale indice del rischio cardiovascolare, aumenta in modo contenuto a M6 in entrambi i gruppi, ma l'aumento risulta essere inferiore nel gruppo trattato con farmaci ipolipemizzanti.

POD

RISCHIO DI NEFROPATIA E MONITORAGGIO DELLA REPLICAZIONE DEL POLYOMAVIRUS BK NEI TRAPIANTATI RENALI MEDIANTE MISURAZIONE DEL VP1 mRNA

Costa C¹, Giacchino F², Bergallo M¹, Cavallo R¹, Garneri G², Astegiano S¹, Terlizzi ME¹, Sidoti F¹

¹Scuola Virologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista, di Torino; ²S.C.Nefrologia, Asl To 4 Ivrea, (To)

Introduzione e obiettivi. BK è un polyomavirus ubiquitario ad elevata sieroprevalenza che rimane latente nel rene e nelle vie urinarie e può riattivarsi determinando nefropatia (BKVAN) nei trapiantati renali in un contesto di intensa immunosoppressione. Lo screening della replicazione virale può consentire un intervento precoce in caso di BKVAN, evitando quindi l'espianto. Obiettivo di questo studio è stato di valutare la misurazione dell'mRNA per la proteina capsidica VP1 come marker di replicazione virale e rischio di BKVAN.

Metodi. VP1 mRNA urinario, viremia e viruria sono stati valutati in 217 campioni di urine e siero di 114 trapiantati di rene (61 maschi, 53 femmine; età media ± deviazione standard, 56.9±9.7 anni; range, 29-77). VP1 mRNA e viremia e viruria sono stati valutati, rispettivamente, mediante Real Time Taqman RT-PCR e PCR. La diagnosi di BKVAN è stata posta con l'esame istopatologico.

Risultati. In base alla misurazione di VP1, la replicazione di BKV era presente in 31/217 campioni (14.3%) di 20/114 pazienti (17.6%); in particolare, 15 campioni (6.9%) di 9 pazienti (7.9%) con livelli >10⁴ copie/10³ cellule e 5 (2.3%) di 3 (2.6%) >10⁵. Una diagnosi di BKVAN è stata posta in due di questi pazienti (66.7%). VP1 mRNA è stato rilevato in tutti i casi, tranne cinque, in associazione a viremia e in tutti a viruria. Considerando il valore maggiore in ciascun paziente, il livello mediano di VP1 mRNA era di 31236 copie/10³ cellule; i valori di VP1 mRNA nei due pazienti con BKVAN non differivano significativamente dai valori più elevati riscontrati nei pazienti che non hanno sviluppato BKVAN.

Conclusioni. La quantificazione di VP1 mRNA nei trapiantati di rene può essere usata per monitorare la presenza di replicazione virale; tuttavia non sembra essere superiore alla valutazione di viremia e viruria nell'identificare i pazienti a rischio di BKVAN.

PO

ACTINOMICOSI NEL TRAPIANTO DI RENE: CASO CLINICO

Dalmastrì V, La Manna G, Capelli I, Comai G, Patregnani L, Orsi C, Feliciangeli G, Scolari MP, Stefani S

U. O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna

Introduzione. Lo sviluppo di nuove terapie immunoppressive in grado di ridurre l'incidenza di episodi di rigetto acuto e di migliorare l'esito dei trapianti d'organo ha cambiato il pattern di infezioni opportunistiche comunemente presenti nel post-trapianto portando ad un aumento degli episodi infettivi causati da specie microbiche un tempo ritenute rare nei pazienti portatori di trapianto d'organo.

L'actinomicosi, malattia granulomatosa cronica causata dal batterio saprofito ubiquitario *Actinomyces israelii*, può essere favorita dalla condizione di immunosoppressione legata alla terapia anti-rigetto e provocare infezioni localizzate e sistemiche nei pazienti trapiantati.

Materiali e Metodi. Uomo di 54 anni sottoposto a trapianto renale singolo da cadavere nel febbraio 2008, creatinina serica alla dimissione 1.8 mg/dl successivamente stabilizzata su valori di 1.2 mg/dl. Terapia immunosoppressiva a base di Thymoglobuline, steroidi, Belatacept e Sirolimus. Ricoverato presso il nostro Reparto a distanza di 9 mesi dal trapianto per episodio febbrile associato ad importante calo ponderale e alvo diarroico persistente. Funzionalità renale stabile. Esami laboratoristici, ecografia addome e radiografia torace privi di reperti significativi. Coproculture e marker neoplastici negativi. Assenti segni di attivazione immunologica. Antigenemia CMV, EBV e Polyomavirus negative. Rettocolonscopia negativa. All'esofagogastroduodenoscopia si rilevano due ulcere esofagee lineari a fondo fibrinoso il cui esame istologico evidenzia un infiltrato flogistico del corion con essudato infiammatorio e le tipiche druse di *Actinomyces*.

Risultati. Sulla base dei reperti raccolti e dopo valutazione collegiale con i consulenti infettivologo e gastroenterologo è stata formulata diagnosi di infezione opportunistica esofagea da *Actinomyces israelii*. È stata quindi modificata la terapia immunosoppressiva sospendendo le infusioni di Belatacept ed iniziando terapia con ciclosporina ed è stata somministrata terapia antibiotica con amoxicillina 2 gr/die da proseguire per due mesi con progressivo miglioramento del quadro clinico. L'esofagogastroduodenoscopia di controllo eseguita al termine del ciclo di terapia antibiotica ha evidenziato riduzione dell'esofagite ulcerata e ricerca negativa per le druse di *Actinomyces*.

Conclusioni: L'utilizzo di nuovi schemi terapeutici immunosoppressivi, come l'associazione di induttori della deplezione T-lymfocitaria, inibitori dei segnali di co-stimolazione e

(segue)

inibitori della proliferazione, ha dimostrato incoraggianti risultati in termini di sopravvivenza con il vantaggio di un miglior profilo cardiovascolare e metabolico, maggior preservazione della funzionalità renale e minor incidenza di nefropatia cronica da trapianto. Le innovazioni terapeutiche si riflettono in variazioni nei quadri infettivi che vengono a presentarsi nel post-trapianto e per tale motivo è importante effettuare un monitoraggio microbiologico frequente e ad ampio spettro senza sottovalutare la sintomatologia dei pazienti trapiantati, anche se aspecifica e riconducibile, in prima istanza, ad effetti collaterali dei farmaci. Sarebbe utile potersi avvalere di test specifici per il monitoraggio del livello di immunosoppressione in modo da stabilire il rischio infettivologico individuale dei pazienti con trapianto d'organo e impostare una terapia anti-rigetto personalizzata.

PO

RUOLO DELLA RAPAMICINA NEL TRATTAMENTO DEL SARCOMA DI KAPOSI E DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE NEI PAZIENTI PORTATORI DI TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

De Fabritiis M, Mezzopane D, Bruno F, Infante B, Stallone G, Gesualdo L
S.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto-Dipartimento di Scienze Biomediche-Università degli Studi di Foggia

L'utilizzo di potenti e più efficaci farmaci immunosoppressori nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo (TMO), se da un lato ha ridotto l'insorgenza della Graft Versus Host Disease (GVHD) consentendo un miglioramento della qualità di vita, dall'altro rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di patologie neoplastiche non comuni nella popolazione generale, come il Sarcoma di Kaposi (SK), che rappresentano una delle principale causa di mortalità e morbidità in questi pazienti.

Riportiamo il caso di un soggetto di sesso maschile, di 57 anni, sottoposto a TMO allogeneico HLA-identico, per leucemia mieloide acuta. Il paziente era stato sottoposto a terapia immunosoppressiva con inibitori della calcineurina (ICN), dapprima ciclosporina e successivamente tacrolimus, per la prevenzione ed il trattamento della GVHD. Dopo cinque anni dal TMO, il paziente giungeva alla nostra osservazione per alterazione degli indici di funzionalità renale (creatininemia 1.6 mg/dl) e dispnea. All'esame obiettivo si evidenziavano numerose lesioni papulo-nodulari di colore rosso-violaceo localizzate alla cute della gamba sinistra, ed un'unica lesione localizzata alla mucosa orale. Veniva eseguita una biopsia cutanea che poneva diagnosi di SK; si procedeva alla stadiazione strumentale (TAC total body, EGDS) per valutare un eventuale coinvolgimento linfonodale e di altri organi parenchimatosi, oltre che a quello viscerale della mucosa bronchiale e gastrointestinale. Veniva eseguita anche la ricerca sierologica per herpes-virus 8. La valutazione strumentale ed ematochimica risultava negativa per ulteriori localizzazioni di malattia. Si procedeva, pertanto, alla modifica della terapia immunosoppressiva, sospendendo il tacrolimus ed introducendo la Rapamicina (RAPA). Dopo circa due mesi, si assisteva a completa regressione sia delle lesioni cutanee che di quelle della mucosa orale senza insorgenza di sintomatologia da riferire a GVHD, ed a normalizzazione degli indici di funzionalità renale.

Questo caso suggerisce che la RAPA inibisce la progressione delle lesioni cutanee e mucosali del SK nei pazienti sottoposti a TMO, garantendo allo stesso tempo un'adeguata prevenzione della GVHD.

Sebbene ci siano evidenze sull'efficacia della RAPA nella profilassi della GVHD nel paziente portatore di TMO, oltre che nel trattamento del SK post-trapianto, questo è il primo caso in cui si evidenzia il duplice ruolo della RAPA nel controllo della GVHD e nel trattamento del SK nei portatori di TMO. Questo caso suggerisce come la corretta modulazione dei diversi farmaci immunosoppressori consente di poter affrontare ed eventualmente risolvere le svariate complicanze tipiche di questa tipologia di pazienti.

NA

ANEMIA SECONDARIA AD INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19 NEL TRAPIANTO RENALE: CASO CLINICO

Dalmastrì V, Capelli I, Comai G, Patregnani L, Orsi C, Todeschini P, Feliciangeli G, La Manna G, Scolari MP, Stefoni S

U. O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna

Introduzione. Quadri clinici di anemia severa sono di frequente riscontro nei pazienti portatori di trapianto renale e possono essere associate ai farmaci immunosoppressori, ad alcuni anti-ipertensivi, come ACE-inibitori e agonisti dei recettori dell'angiotensina II. L'infezione da Parvovirus B19 dovrebbe essere sospettata in caso di forme severe e inspiegabili di anemia o di pancitopenia resistenti a terapia con eritropoietina che si presentano in soggetti con trapianto di rene sottoposti a terapia anti-rigetto.

Alcuni studi hanno dimostrato come una diagnosi precoce e il trattamento dell'infezione possano risolvere il quadro clinico con miglioramento della funzionalità renale.

Caso clinico. Donna di 63 anni sottoposta ad intervento di trapianto renale singolo da cadavere nel febbraio 2007. Creatinina serica alla dimissione di 1.2 mg/dl. Terapia immunosoppressiva a base di basiliximab, steroidi e tacrolimus. Ricoverata a distanza di 19 mesi dal trapianto per insorgenza acuta di anemia normocromica normocitica con emoglobina fino a 5 gr/dl, riscontro di reticolocitopenia, leucopenia e peggioramento della funzionalità renale con creatininemia fino a 1.9 mg/dl. Assenti segni di emolisi e di attivazione immunologica. L'esofagogastroduodenoscopia e la ricerca del sangue occulto fecale hanno escluso una causa gastroenterica all'origine dell'anemia. È stata effettuata la biopsia osteomidollare il cui esame istologico ha evidenziato un quadro di disritropoiesi e plasmocitosi reattiva compatibile con l'infezione da Parvovirus. La ricerca del DNA del Parvovirus B19 mediante PCR è risultata positiva sia sul sangue periferico che midollare con valori superiori a 10^{12} U/ml.

Sulla base dei reperti istologici e laboratoristici è stata formulata diagnosi di anemia secondaria a infezione da Parvovirus B19. È stata quindi modificata la terapia immunosoppressiva sostituendo il tacrolimus con la ciclosporina ed è stata somministrata terapia con 400 mg/Kg/die di immunoglobuline e.v. per 5 giorni ottenendo una stabilizzazione del quadro clinico. Alla dimissione creatinina sierica 1.3 mg/dl, emoglobina 9.2 gr/dl, leucociti 3530/mmc. Nei mesi successivi si è assistito ad una progressiva riduzione della viremia con risoluzione dell'anemia e della leucopenia.

Conclusione. L'infezione da Parvovirus B19, che si manifesta con un quadro di severa anemia aplastica, può essere favorita dallo stato di immunosoppressione dei pazienti con trapianto renale. È segnalata una correlazione con l'utilizzo di Tacrolimus, Azatioprina e Sirolimus e l'insorgenza dell'infezione da Parvovirus B19 nel trapianto d'organo. La ricerca del DNA del Parvovirus mediante PCR è di grande utilità in questi pazienti, incapaci di generare una risposta immunologica nei confronti dell'infezione virale attiva, in quanto la diagnosi precoce e la terapia specifica possono portare a una pronta risoluzione dell'anemia con conseguente miglioramento della funzionalità renale e del quadro clinico generale.

POD

IMPATTO DI UNA STRATEGIA PRE-EMPTIVE CONSISTENTE NELLA RIDUZIONE DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA BASATA SUL MONITORAGGIO DELLA REPLICAZIONE VIRALE DEL BKV IN TRAPIANTATI DI RENE

De Paolis P¹, Favarò A¹, Ferrari I¹, Iappelli M², Abbate I³, Capobianchi M³, Di Giulio S¹
¹ Nefrologia- Trapianto, Dipart. Interaziendale Trapianti, S. Camillo-Forlanini - Spallanzani; ² Chirurgia dei Trapianti, Dipart. Interaziendale Trapianti, S. Camillo-Forlanini - Spallanzani; ³ Laboratorio Virologia - Inmi L. Spallanzani

Abbiamo condotto uno studio preliminare prospettico per valutare gli effetti di una strategia pre-emptiva di modulazione della terapia immunosoppressiva, in base al monitoraggio della carica virale di BKV nel siero e nelle urine, Sugli indici di funzione renale e sull'andamento della carica virale in una popolazione pazienti sottoposti a trapianto renale.

72 trapiantati di rene (M/F: 48/24) di età media \pm DS e mediana 48 \pm 14 e 49 anni, sono stati monitorati mensilmente per carica virale di BKV con tecnica PCR real-time, su siero e urine a partire dall'immediato post-trapianto. In caso di positività al BKV, l'intervallo tra le determinazioni veniva ristretto a 15 gg.

Sono stati eseguiti 1211 prelievi sierici ed urinari (media \pm DS, mediana e range: 16.8 \pm 7.2; 16 e 4-36 prelievi/paziente). La riduzione della terapia immunosoppressiva avveniva per valori di viremia $> 10^3$ e di viruria $> 10^5$ copie/ml. La terapia immunosoppressiva era costituita da basiliximab, Tacrolimus (Tac), Micofenolato Mofetil (MMF) e steroidi (Ste). I pazienti erano divisi secondo assenza o presenza (saltatoria o persistente) della carica virale nelle urine e siero (rispettivamente NU - SU - PU e NS - SS e PS). Il follow up dell'osservazione, espresso in media \pm DS e mediana, era di 12.5 \pm 6.5 e 13 mesi, rispettivamente.

Ripartiamo per gruppi, i dati ottenuti espressi come: tempi di insorgenza [la massima carica virale (CV) in n. copie/ml e osservata in % dei pazienti] e di negativizzazione della viruria e viremia in mesi rispetto alla data di esecuzione del trapianto, i valori di creatinina sierica in mg/dl all'inizio ed alla fine dell'osservazione post-trapianto espressi come media \pm DS e

(segue)

Gr	N(%)	Insorg	CV(%)	Negat	Creat pre
Great post					
NU	52(72,2)			1.8+/-0.5	1.3+/-0.3
SU	10(13.8)	2.9+/-2.9 10 7(30)	4.5+/-3.7	2.9+/-1.6	1.8+/-1.2
PU	10(13.8)	1.6+/-1.6	10 7(90)	1.6+/-0.6	1.5+/-0.7
NS	53(73.6)			1.5+/-0.6	1.4+/-0.5
SS	10(13.8)	5.6+/-5.7 10 3 [20]	4.5+/-1.1	1.4+/-1	1.6+/-0.6
PS	9 (12.5)	2.3+/-1.6 10 7 (11)		1.5+/-0.7	1.4+/-0.5

La riduzione progressiva della terapia immunosoppressiva (del 25, 50 e 75% del MMF e successivamente se non sufficiente, del Tacrolimus per raggiungere dosaggi plasmatici di 4-6 ng/ml) fu eseguita in 20 pazienti dei gruppi SU-PU e SS-SP (27.6%). La viruria persistente (PU) dopo un periodo di 8.45+/-5.9 mesi era attestata a: 1 paziente a 10⁵, 1 a 10⁶, 3 a 10⁴ e 5 a 10³ mentre la viremia nel gruppo SP risultava: 2 pazienti a 10³ e 7 a 10². In tutti i casi la viruria precedeva di 1 mese la comparsa di viremia e risultava generalmente 2-3 log copie/ml superiore a quelli della viremia. Nel periodo di osservazione si evidenziò solo 1 episodio di rigetto acuto steroido-sensibile.

Il nostro studio preliminare conferma la necessità di uno stretto controllo delle cariche virali per BKV già dall'immediato post-trapianto per modulare anticipatamente la terapia immunosoppressiva e prevenire lesioni tipiche del BKV, stando attenti però al rischio di rigetto acuto per eccessiva riduzione dell'immunosoppressione.

Studi randomizzati e più estesi sono necessari per confermare gli effetti positivi di tale approccio diagnostico-terapeutico.

vivenza dell'rTx rispetto ai rTx senza DGF (p=0.001), soprattutto se associata a rigetto acuto, ma non influenza, nel nostro studio, la sopravvivenza del paziente né a breve né a lungo termine.

Conclusioni. La DGF peggiora la sopravvivenza dell'rTx ed aumenta i costi (> degenza ospedaliera, > necessità dialitica, > necessità di accertamenti), non influisce invece sulla sopravvivenza del paziente. Si ritiene che l'intervento sui fattori di rischio, in particolare l'accorciamento dell'IF e la riduzione della permanenza in dialisi del ricevente (inserimento rapido in lista rTx) in associazione all'utilizzo di TI a bassa/assente nefrotossicità, sia utile a ridurre tasso e durata della DGF, soprattutto in presenza di donatori e riceventi sempre più anziani.

CO

FATTORI DI RISCHIO ED IMPATTO DELLA RITARDATA RIPRESA FUNZIONALE (DGF) SULLA SOPRAVVIVENZA DEL RENE E DEL PAZIENTE: ANALISI DI 1200 TRAPIANTI RENALI (RTX) IN UN SINGOLO CENTRO

Dolla C, Tognarelli G, Messina M, Giraudi R, Boaglio E, Di Vico MC, Fop F, Segoloni GP

Nefrologia Dialisi e Trapianto, A.O.U. San Giovanni Battista, Torino

Introduzione. La DGF è una complicanza precoce dell'rTx, la cui incidenza varia a seconda delle casistiche tra il 5% e il 50-60%. La sua patogenesi viene attribuita sia al danno ischemico e alla nefrotossicità farmacologica che a fattori immunologici e non (età del donatore, caratteristiche cliniche del ricevente). Il suo impatto sulla sopravvivenza del rene e del paziente è ancora controverso in letteratura.

Scopo. Individuare i principali fattori di rischio (FR) della DGF; analizzarne le conseguenze a breve ed a lungo termine sul graft e sul ricevente; valutare l'importanza di comorbidità che ne potenziano l'impatto sulla sopravvivenza dell'organo.

Materiali e Metodi. Si è condotto uno studio retrospettivo sui rTx da donatore deceduto eseguiti presso il Centro Trapianti di Torino dal 1/1/1996 al 31/12/2007 (1217). Ci si è attenuti alla definizione di DGF intesa come necessità di dialisi nella prima settimana di trapianto. Per ciascun trapianto sono stati analizzati i dati anagrafici ed anamnestici sia dei riceventi (sesso, età, nefropatia di base, tipo e durata della dialisi preTx, BMI, HLA, PRA, durata della degenza) che dei rispettivi donatori (sesso, età, causa di morte, BMI, diabete e/o ipertensione, HLA, creatininemia, clearance creatinica secondo Cockcroft, biopsia renale) e le caratteristiche del trapianto (singolo, doppio o combinato, nTx, ischemia fredda [IF], terapia immunosoppressiva d'induzione [TI], presenza e durata della DGF, rigetto).

Risultati. Nel periodo considerato l'incidenza media della DGF è risultata del 26,8%, con un netto decremento negli anni (1996 DGF 42,4%-2007 DGF 24%). I principali FR analizzati tramite un'analisi multivariata sono risultati: la durata della dialisi preTx [OR=2,07(IC 95% 1.5-2.7)] e il tipo di dialisi, in particolare l'emodialisi [OR=2,44(IC 95% 1.5-3.8)]; l'età del donatore >50 anni [OR=2,28(IC 95% 1.6-3.1)]; l'IF [OR=1,9(IC 95% 1.4-2.6)], il cui incremento di 6 ore in 6 ore si associa ad un significativo aumento della DGF (p=0). Nella nostra casistica la TI non sembra influenzare l'incidenza bensì la durata della DGF: schemi contenenti inibitori delle calcineurine (CNI) o CNI (a < dosaggi) + mTOR inibitori favoriscono una maggior durata della DGF rispetto a quelli privi di CNI [(12.08±9.3 giorni e 13.5±10.2 vs 7.15±5.7 (p=0)]. Per quanto riguarda le conseguenze, la DGF oltre a prolungare la durata dell'ospedalizzazione [38.4±20.2 giorni vs 22.1±13.9 (p=0)], aumenta il rischio di sviluppare rigetto acuto [OR=2(IC 95% 1.4-2.8)], peggiora la soprav-

(segue)

PO

EVEROLIMUS: BASE THERAPY NEL TRAPIANTO RENALE

Donati D, Ambrosini A, Dossi F

U.O. Nefrologia, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo", Varese; Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo", Varese

L'efficacia immunosoppressiva degli inibitori della calcineurina è tale da renderne indispensabile l'utilizzo nel trapianto renale tuttavia la loro nefrotossicità, dose correlata, è un fattore limitante il loro impiego nel medio-lungo periodo. Gli inibitori del segnale di proliferazione sono anch'essi potenti farmaci immunosoppressori e privi di tossicità renale ma finora impiegati solo con un ruolo "ancillare" nei vari protocolli terapeutici. Abbiamo avviato un programma in cui everolimus viene invece utilizzato come base therapy e che prevede la minimizzazione/eliminazione degli steroidi e degli inibitori della calcineurina a breve-medio termine. Viene qui riportata l'esperienza su 28 pazienti con un follow-up minimo di 2 mesi, 16 m e 12 f, di età compresa tra 35 e 59 anni, sottoposti a trapianto renale da cadavere, sia primari (25) che re-trapianti (3), con un protocollo che comprende Basiliximab nell'induzione (20 mg POD 0 e 4), everolimus (trough levels 4 - 10 ng/ml) e minime dosi di ciclosporina (C2 <400 ng/ml) e steroidi (4 mg di 6-MP). Il follow-up è di 2-28 mesi: attualmente tutti gli organi sono funzionanti con creatininemie comprese tra 0.8 e 2.3 mg/dl. DGF: 1 solo paziente ha necessitato di emodialisi nella prima settimana post-trapianto. Le complicanze chirurgiche sono state rare: un episodio di ematoma tardivo e 2 linforree persistenti, senza peraltro necessità di correzione chirurgica e 2 casi di fistola urinosa. Non vi sono stati significativi ritardi nella guarigione delle ferite. I rigetti sono stati 3 dei quali 2 steroido-sensibili ed uno steroido-resistente ma sensibile agli anticorpi anti-linfocitari. Una paziente ha sviluppato edemi importanti che hanno comportato la sospensione di everolimus. Le complicanze ematologiche sono consistite in sporadici e transitori casi di leucopenia (minimo valore di GB: 2700) senza rilievo clinico e risolti riducendo temporaneamente la dose di everolimus. 9 pazienti hanno necessitato di trattamento ipolipemizzante: numero non diverso da quello riscontrato tra i pazienti trattati con triplice terapia standard. L'incidenza di ipertensione post-trapianto è stata relativamente modesta: 8 pazienti in terapia. Non abbiamo registrato finora alcun caso di polmonite o di proteinuria significativa. I livelli (C2) di CsA sono stati ridotti a <300 ng/ml dopo 6 mesi ed in 6 pazienti gli steroidi sono stati sospesi entro un anno senza successivi episodi di rigetto. I dati preliminari indicano eccellenti risultati in termini di efficacia della terapia immunosoppressiva basata su everolimus. Il profilo di sicurezza è anch'esso ottimale probabilmente per la favorevole farmacocinetica di everolimus.

PO

LE NEOPLASIE DOPO IL TRAPIANTO DI RENE: FOCUS SUI TUMORI "FEMMINILI" IN UNA CASISTICA DI UN SINGOLO CENTRO CON FOLLOW-UP MAGGIORE DI DIECI ANNIFenoglio R¹, Toffolo K¹, Lazzarich E¹, Barbè MC¹, Binda V¹, Cofano F¹, Izzo C¹, Cena T², Stratta P¹¹Scu Nefrologia-Trapianto Renale, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità di Novara; ²Servizio Di Epidemiologia e Statistica, Ospedale Maggiore della Carità di Novara

Introduzione. La popolazione più anziana, la maggior durata del trapianto (Tx) e la maggior esposizione alla terapia immunosoppressiva hanno fatto sì che l'incidenza di neoplasie post-Tx sia nettamente aumentata negli ultimi anni tanto da poter diventare, entro i prossimi 20 anni, la prima causa di morte nei portatori di Tx.

L'incidenza di neoplasia/pazienti (pz) trapiantati è 2 - 3 volte superiore a quella della popolazione generale; in particolare la stessa è di quindici volte superiore per i tumori renali e di circa 20 volte per il sarcoma di Kaposi, il linfoma non Hodgking e i tumori cutanei escluso il melanoma (NMSC).

Scopo. Analizzare l'incidenza di tumori nel nostro Centro trapianti focalizzando l'attenzione sulle neoplasie che coinvolgono maggiormente il sesso femminile.

Pazienti e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente i 630 pz sottoposti a trapianto renale presso il nostro Centro in dieci anni (novembre 1998 - novembre 2008). I pz che hanno sviluppato una neoplasia sono stati suddivisi in tre gruppi diversi per il tipo di neoplasia: 1) NMSC, 2) tumori solidi, 3) disordini linfoproliferativi post-tx (PTLD); sono state valutate inoltre le lesioni precancerose HPV correlate ed analizzate differenti variabili cliniche come fattore di rischio.

Risultati. Abbiamo riscontrato 63 neoplasie in 52 pz (8.2%): 35 M (67%) e 17 F (33%); 7 pz hanno sviluppato più di una neoplasia (13.5%). L'età media al momento della diagnosi era 59±10 aa; il tempo trascorso dal Tx 35.5±25 mesi. L'incidenza della prima neoplasia nei 52 pz variava da un massimo del 31% dei NMSC ad un minimo del 4% dei tumori di testicoli, pleura e rene trapiantato. Dopo la suddivisione dei pz nei tre gruppi la maggior incidenza è stata quella dei tumori solidi (gruppo 2: 53%), seguita dai NMSC (gruppo 1: 39%) e dai PTLD (gruppo 3: 8%). I risultati preliminari hanno evidenziato una correlazione significativa sia tra l'età > 50 aa e i NMSC (HR 1.087, 95% CI 1.02-1.159) che tra l'età e tumori solidi/ematologici (HR 1.061, 95% CI 1.006-1.119). Nell'ambito del gruppo 2 le neoplasie più frequenti sono risultate quelle polmonari e i tumori dell'utero (27%). Lo screening per HPV eseguito in 53 pz è risultato positivo in 1 pz con lesioni intraepiteliali squamose ad alto grado. Tra le 17 F che hanno sviluppato tumori, in 9 (53%) sono state

(segue)

PO

PREVALENZA DI CALCIFICAZIONI DELL'ANULUS MITRALICO IN RICEPIENTI DI TRAPIANTO RENALE

Floccari F, Di Lullo L, Adesse R, Iannacci GR, Polito P

Uoc Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli

La presenza di calcificazioni dell'anulus mitralico (MAC) è associata alla mortalità cardiovascolare ed all'incidenza di cardiopatia ischemica sia nella popolazione generale che in quella portatrice di ESRD. La presenza di tali calcificazioni è un potente fattore di rischio per lo stroke e la fibrillazione atriale.

Non esistono dati in letteratura circa l'incidenza di tali calcificazioni in pazienti recipienti di trapianto renale.

Obiettivo di questo studio è stato quindi valutare la prevalenza di calcificazioni dell'anulus e del restante apparato valvolare mitralico in una popolazione di diciotto pazienti recipienti di trapianto renale (8 uomini, 10 donne, età media 60.2±11.2 anni).

Il 40% dei pazienti presentava MAC. Il 29% presentava calcificazioni a carico dell'apparato valvolare aortico. Il 29% aveva storia nota di cardiopatia ischemica, il 12% presentava disfunzione ventricolare sinistra (FE<50%), che solo in un caso poteva definirsi severa (5.5% del campione, FE<30%). Il 60% dei pazienti presentava ipertrofia ventricolare sinistra, mentre il 45% presentava dilatazione atriale sinistra.

I pazienti con MAC erano più anziani, prevalentemente maschi, caratterizzati da una maggiore incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra, minori livelli di FE e di eGFR, maggiori diametri telesistolici e telediastolici del ventricolo sinistro, maggiori livelli di creatinina, calcio, fosforo e PTH. Non erano evidenti differenze statisticamente significative circa i livelli di emoglobina, colesterolo totale, HDL ed LDL. Il numero complessivo di mesi trascorsi in trattamento emodialitico prima di ottenere il trapianto era estremamente superiore tra i pazienti portatori di MAC. Non si evidenziavano differenze significative nell'anzianità di trapianto fra pazienti portatori di MAC e pazienti che non presentavano calcificazioni.

In questo studio si evidenzia la sostanziale sovrapposibilità nella prevalenza di MAC tra i pazienti trapiantati rispetto ai dati presenti in letteratura sulla popolazione dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

Le calcificazioni dell'apparato mitralico, con il loro carico prognostico negativo, sono quindi maggiormente frequenti nei recipienti di trapianto renale che presentino disfunzione del graft, alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e che abbiano atteso a lungo il trapianto.

riscontrate forme neoplastiche o lesioni precancerose correlate al sesso femminile.

Conclusioni. I nostri dati evidenziano come le neoplasie ginecologiche rappresentino le forme più frequenti nell'ambito dei tumori solidi nei pz portatori di Tx renale. Oltre alla modulazione del trattamento immunosoppressivo con protocolli più mirati e contenuti, la prevenzione riveste un ruolo cruciale in questo ambito e solo uno stretto monitoraggio pre e post-Tx può minimizzare i rischi. Questo diventa ancora più importante nelle donne con età > 25 - 30 aa nelle quali la vaccinazione per HPV non può essere eseguita e che costituiscono la porzione maggiore della nostra popolazione.

PO

TRAPIANTO RENALE IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA PORFIRIA ACUTA INTERMITTENTE: UTILIZZO DI TACROLIMUS, ACIDO MICOFENOLICO E STEROIDE

Gallo E, Leonardi G, Guarena C, Lavacca A, Agli I, Canella M, Rossetti M, Tognarelli G, Segoloni GP

Sc Nefrologia, Dialisi, Trapianti Cattedra di Nefrologia, Torino

Le porfirie sono dovute all'accumulo di uno dei precursori dell'eme per ridotta attività di uno degli enzimi della sua via biosintetica.

La Porfiria Acuta Intermittente (PAI) è la più comune (prevalenza di 1-5/10000), a trasmissione autosomica dominante, dovuta al deficit del 50% della porfobilinogeno (PBG) deaminasi, con accumulo dei precursori acido-delta aminolevulinico (ALA) e PBG. È più comune nelle donne e si manifesta dopo la pubertà. Elementi scatenanti sono: farmaci, digiuno, dieta ipocalorica/ipoglicidica, alcol, stress post-chirurgico, ormoni endogeni. I farmaci e gli ormoni coinvolti inducono il citocromo P-450, contenente eme. Una quota di pazienti con PAI sviluppa ipertensione arteriosa e insufficienza renale terminale.

In letteratura sono riportati pochi casi di trapianto renale in pazienti affetti da PAI, con utilizzo di vari immunodepressori senza successive crisi di PAI. In soli due casi è stato utilizzato il tacrolimus.

Le classificazioni dei farmaci sulla base del loro potenziale porfirigeno considerano sicuro l'acido micofenolico e potenzialmente pericolosi gli steroidi ed il tacrolimus, in grado di indurre il Citocromo P-450.

Riportiamo un caso di trapianto renale in una donna di 68 anni affetta da PAI esordita all'età di 20 anni con dolore addominale, nausea, vomito, urine scure, tetraparesi e paralisi respiratoria necessitante la tracheotomia. Dall'età di 24 anni assenza di crisi; residuava una neuropatia periferica di tipo motorio alle mani ed agli arti inferiori. L'attività enzimatica di PBG deaminasi eritrocitaria era ridotta del 50%. L'analisi molecolare del gene della PBG deaminasi mediante PCR e sequenziamento identificava in eterozigosi la mutazione c.673C/T nell'esone 12.

Dall'età di 43 anni riscontro di ipertensione arteriosa e insufficienza renale con progressivo peggioramento fino all'avvio dell'emodialisi dal marzo 2007 (66 anni).

L'immissione in lista per trapianto renale ha previsto un test di somministrazione di tacrolimus alla dose di 0.1mg/kg/BID per cinque giorni. Raggiunti livelli ematici di 24ng/ml e 14ng/ml rispettivamente al terzo ed al quinto giorno. Il test è stato considerato negativo in assenza di sintomi attribuibili a PAI. Non eseguiti i dosaggi di ALA e PBG urinari per l'anuria della paziente, nè i dosaggi di ALA e PBG sierici, non disponibili in Italia. Come atteso, coproporfirine, uroporfirine, protoporfirine eritrocitarie dopo somministrazione di

(segue)

tacrolimus erano immodificate rispetto al basale.

In data 20/4/2009 la paziente è stata sottoposta a singolo trapianto renale da donatore deceduto. Lo schema immunodepressivo ha compreso basiliximab, tacrolimus, acido micofenolico e steroide (metilprednisolone e.v. e prednisone per os). L'osservazione nelle 24h post-intervento è stata effettuata in rianimazione, con avvio immediato di terapia nutrizionale parenterale. Nel post trapianto presenza di DGF con necessità di 4 sedute dialitiche e successivo sblocco diuretico e funzionale. Non si sono verificate altre complicanze, in particolare non si sono verificate crisi di PAI. Altre terapie concomitanti hanno compreso Valganciclovir (CMV Don/Ric: Pos/Neg), ciprofloxacina, morfina, sotalolo. Il dosaggio di ALA e PBG su urine sono risultati ripetutamente di norma.

In conclusione anche nel nostro caso l'utilizzo di tacrolimus e steroide post trapianto non ha scatenato crisi di PAI.

POD

LA RECIDIVA DI NEFROPATIA A DEPOSITI MESANGIALI DI IgA NEL TRAPIANTO RENALE (RTX): ESPERIENZA MONOCENTRICA

Giraudi R¹, Mezza E¹, Messina M¹, Vigotti F N¹, Manzione A M¹, Gallo E¹, Tamagnone M¹, Di Vico M C¹, Boaglio E¹, Fop F¹, Segoloni G P¹

¹Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Aso San Giovanni Battista di Torino, Torino

La nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgAN) è la malattia glomerulare più comune; nel rene trapiantato può recidivare a seconda delle casistiche dal 20-46% dei casi fino a più del 60% nei pazienti sottoposti a biopsie renali (BR) di protocollo.

Scopo. Valutare l'incidenza di recidiva di IgAN in un Centro Trapianti dove non vengono eseguite BR di protocollo.

Pazienti e metodi: Studio retrospettivo in cui sono stati analizzati 107 rTx in 102 riceventi con diagnosi biotipica di IgAN sui reni nativi, nell'arco di circa 26 anni (da 11/1981 a 12/2000: 2154 rTx). La popolazione studiata ha un follow-up di 6.2 ± 3.7 anni, età media di 46.5 ± 12 anni, ratio M/F 81/21, 9 rTx da vivente e 4 ritrapianti. La BR è stata eseguita a vari intervalli - tempo medio 6.8 anni (1.0-15.1) - nel 41% dei riceventi in conseguenza dell'aumento della creatinemia sierica (sCr) e/o della comparsa di proteinuria (PTO) $> 1g$.

Risultati. Il 43% (18/42) dei riceventi biopsiati ha mostrato la presenza di una recidiva di IgAN. In questo sottogruppo di pazienti: età media 42.7 ± 12.4 anni, ratio M/F 16/2, nessun rTx da vivente e follow-up 9.8 ± 4.7 anni. Al momento della BR, la sCr era di 1.9 ± 0.8 mg/dl, la PTO/24 ore di $1.2 g$ (0.3-5), in 17/18 vi era microematuria, 22% erano in triplice terapia immunodepressiva (ID), 61% in duplice ID e il 17% in monoterapia. Il 28% dei pazienti aveva sospeso lo steroide (ST) 4.8 ± 2.9 anni prima della diagnosi biotipica di recidiva. Dopo BR: nel 50% dei casi è stato reintrodotta/aumentato il micofenolato mofetile (MMF), nell'11% è stato riavviato lo ST per os, nell'11% avviato ACE/ARB e nel 17% non sono state eseguite modifiche della ID; 2 pazienti (11%) sono stati trattati con boli di ST ev dopo peggioramento funzionale severo. 3 pazienti sono andati incontro alla perdita del graft: 2 per recidiva della nefropatia di base (in entrambi i casi non sono state osservate semilune alla BR) e in un caso per sovrapposta glomerulopatia da trapianto. La sCr e la sopravvivenza del rene al 2°, 3°, 5°, 10° anno sono rispettivamente: 1.5 ± 0.5 , 1.5 ± 0.6 , 1.5 ± 0.5 e 1.5 ± 0.8 mg/dl e 100%, 94%, 88%, 80%.

Conclusioni. Pur non potendo fare un confronto tra la popolazione dei riceventi con recidiva e quelli senza recidiva biotipicamente dimostrata, ci sembra di poter affermare che nella maggioranza dei nostri pazienti, la recidiva di IgAN abbia un andamento indolente, caratterizzato da PTO intermittente e, nella quasi totalità dei casi da microematuria. La perdita dell'organo si è verificata nell'11% dei pazienti dopo 9 anni dal rTx. In letteratura

(segue)

CO

BIOPSIE DI PROTOCOLLO NEL TRAPIANTO RENALE: INDICATORI DELLA FUNZIONALITÀ RENALE A LUNGO TERMINE?

Ghirardo G¹, Zanella C¹, Della Vella M², Andreetta B¹, Carasi C¹, Murer L¹

¹U.O. di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria, Università Di Padova, Padova; ²Laboratorio di Immunopatologia e Biologia Molecolare del Rene, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova

La biopsia renale è il gold-standard diagnostico in condizioni di disfunzione acuta del trapianto, mentre resta controverso il suo ruolo nel follow-up del trapianto in condizioni di stabilità funzionale. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati istologici di 365 biopsie di protocollo eseguite in 166 pazienti pediatrici (M/F 92/74, età 13.8 ± 6.61 anni, follow-up m41 mesi, range 6-60mesi) di cui 110, 123, 90, 42 rispettivamente a 6, 12, 24, 60 mesi post-trapianto. I risultati sono stati correlati con variabili cliniche e biomorali. Le lesioni acute (Banff97 t1-3,v1-3,g1-3,i1-3) erano presenti nelle biopsie a 6 e 12 mesi (14% e 4% rispettivamente), con maggiore prevalenza in pazienti in terapia con CsAAvsFK506 (p 0.002) e in AZAvsMMF (p 0.03).

La prevalenza di lesioni croniche (Banff97c1-3,ct1-3,cg1-3mm1-3,cv1-3,ah1-3) era 21%, 32%, 47.8%, 69% rispettivamente a 6, 12, 24, 60 mesi, e si correlava significativamente con i livelli ematici di CsA a due ore (p 0.01), di trigliceridi (p 0.03) e colesterolo (p 0.01). La presenza di lesioni croniche a 6 e 12 mesi, si correlava in maniera negativa con la funzione renale a 2 e 5 anni post-trapianto, indipendentemente dal valore della stessa al momento della biopsia. Tale correlazione si confermava anche in analisi multivariata, mentre né le lesioni croniche né la CICreatinina si correlavano significativamente alle altre variabili considerate quali rigetti acuti (clinici o subclinici), mismatch HLA, tempi di ischemia, ipertensione, proteinuria, anemia, glicemia, profilo lipidico.

I nostri risultati confermano l'utilità delle biopsie di protocollo a 6 e 12 mesi per identificare lesioni acute e croniche subcliniche predittive di declino della funzionalità renale a lungo termine.

nessun protocollo immunodepressivo risulta essere il più efficace nel prevenire la recidiva; anche nella nostra esperienza nessun farmaco risulta protettivo, per quanto sia molto più frequente la recidiva nei pazienti in duplice/mono ID rispetto a quelli in triplice ID (22% vs 78%). Il valore diagnostico e terapeutico (pur con dei limiti) della BR ci pare suffragato dal fatto che:

- Nel 67% dei casi abbiamo osservato una stabilizzazione della funzionalità renale dopo le strategie terapeutiche adottate.
- La BR consente di evidenziare altre lesioni glomerulari suscettibili di trattamenti specifici.

Infine, alla luce di questi parziali risultati, riteniamo utile ed etico eseguire la BR anche in presenza di una funzione renale stabile, qualora si intenda modificare la terapia immunodepressiva.

NA

BMI E OUTCOME DEL TRAPIANTO RENALE: APPLICAZIONE DEGLI ALBERI DECISIONALI

Greco R, Papalia T, Lofaro D, Maestripieri S, Mancuso D, Bonofiglio R, Uo Nefrologi Dialisi e Trapianto. Ospedale Annunziata, Cosenza

Introduzione. Da diversi anni sono ormai note le potenzialità predittive delle applicazioni degli algoritmi derivati dall'Intelligenza Artificiale alla ricerca medica; anche in Nefrologia questi algoritmi sono stati testati con un certo successo.

In questo lavoro sono stati applicati in una popolazione di trapiantati gli algoritmi di classificazione basati sugli alberi decisionali per costruire modelli predittivi di fallimento del graft, al fine di cercare l'esistenza di eventuali interazioni tra il BMI, al momento del trapianto, e i molteplici fattori di rischio notoriamente implicati nella perdita del graft.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente 194 pazienti con trapianto renale (128 maschi e 66 femmine, età media al trapianto di 43,9 aa), con un follow-up di 5 aa. Sono stati considerati criteri d'esclusione l'età < 18 aa, il trapianto multiorgano e il ritrapianto. Il BMI era stato calcolato con il peso e l'altezza al momento del trapianto.

All'interno dell'algoritmo di classificazione ogni paziente è rappresentato da un elemento descritto da un insieme di attributi (es. età, mismatch...) e da una classe di appartenenza (FAIL, no FAIL). Gli alberi decisionali sono utilizzati per rappresentare regole di classificazione di una serie di elementi, attraverso una struttura gerarchica e sequenziale. Tali regole consentono di suddividere i pazienti in sottogruppi contraddistinti da un'etichetta di classe, che rappresenta la classe predetta.

Nell'algoritmo di classificazione sono stati inseriti i seguenti parametri: età, sesso, età dialitica, tipo di donatore (vivente/cadavere), HLA mismatch, BMI, DGF, AR, CAN. Dopo 5 anni di follow-up i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo 1 con trapianto funzionante e gruppo 2 con perdita del graft (rientro in dialisi). Per la predizione dell'endpoint considerato sono stati costruiti alberi decisionali basati sull'algoritmo J48. Per la validazione è stata utilizzata una Leave-One-Out Cross Validation.

Risultati. L'algoritmo di classificazione ha prodotto un albero che ha consentito di valutare l'interazione tra AR, DGF, CAN e BMI sull'outcome mostrando una sensibilità dell'88.2% e una specificità del 73.8% al validation set (Fig. 1). Il modello individua come soggetti a rischio di graft failure, nei primi 5 anni, i pazienti che durante il follow-up presentano eventi di AR, o eventi di DGF e di CAN, oppure i pazienti con BMI al trapianto >24.8 kg/m² e CAN (Fig. 1).

Conclusioni. L'uso degli alberi decisionali nella pratica clinica può essere una valida alternativa all'uso dei tradizionali metodi statistici perchè consente di analizzare le interazioni tra diversi fattori di rischio al di là delle conoscenze note a priori.

(segue)

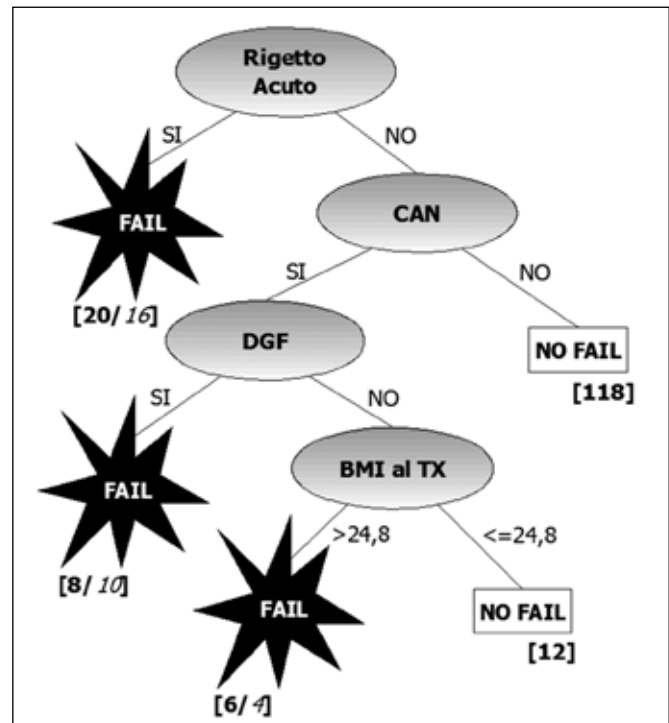


Fig. 1 - Albero di Classificazione per la predizione di fallimento del trapianto. Sotto i nodi foglia sono riportate le istanze classificate correttamente (neretto), e gli errori (corsivo) sul training set.

PO

LE LESIONI CUTANEE NEL FOLLOW-UP DEL TRAPIANTO DI RENE: PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI

Gregorini M¹, Rampino T¹, Castello M², Klersy C³, Esposito P¹, Fasoli G¹, Bosio F¹, Bedino G¹, Piotti G¹, Gabanti E¹, Rocca C¹, Corradetti V¹, Pattonieri EF¹, Valsania T¹, Dal Canton A¹

¹Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi di Pavia e Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Pavia; ²Clinica Dermatologica, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Pavia; ³Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Pavia

Le lesioni cutanee e mucose rappresentano una complicità frequente nei pazienti con trapianto di rene, tuttavia pochi sono i dati riportati in letteratura e non sono noti i fattori di rischio ad esse associati. Scopo del presente lavoro è stato studiare la prevalenza delle lesioni dermatologiche in pazienti con trapianto di rene da cadavere e le associazioni con la terapia immunosoppressiva e con le principali variabili demografiche.

183 pazienti (pz) (M 57.3%, F 42.7%) di età anagrafica (M±DS) 51.5±11.8 anni ed età di trapianto (M±DS) 52.3±34.9 mesi erano esaminati tra gennaio 2000 e gennaio 2009 presso il Centro Trapianti di Pavia. Le lesioni cutanee erano diagnosticate mediante esame obiettivo, biotico, culturale e sierologico. La terapia immunosoppressiva di induzione era basiliximab e boli di steroide, la terapia di mantenimento includeva diverse combinazioni di ciclosporina, tacrolimus, steroide, micofenolato mofetile, acido micofenolico, rapamicina, everolimus. La terapia antirigetto consisteva in boli di steroide e/o timoglobuline. Il test di Fisher era usato per confrontare le frequenze ed il test di Mann Whitney per le mediane. I risultati hanno mostrato che le lesioni cutanee o mucose erano presenti nel 95.7% dei pazienti esaminati. Il 37.7% dei pz presentava lesioni virali (25.6% herpes simplex, 14.7% herpes zoster, 8.7%verruche), il 25.6% dei pz mostrava effetti collaterali da farmaci (iperplasia gengivale, iperticosi, afte orali, teleangectasie, petecchie, ecchimosi), 20.2% lesioni batteriche, 15.8% tumori benigni (onicodistrofia, cheratosi seborroica), 14.2% micosi, 11% lesioni pre-cancerose (cheratosi attinica, nevi displastici), 9.2% xerosi cutanea, 8.7% dermatiti, 8.2% tumori maligni. Il 54.1% dei pz aveva più di una lesione.

Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori un'associazione significativa era riscontrata tra inibitori delle calcineurine (CNI) ed iperplasia gengivale (p<0.001), tra inibitori mTOR e lesioni batteriche (p<0.05), tra acido micofenolico e lesioni da herpes simplex (p<0.05), tra micofenolato mofetile e verruche (p<0.05). Il trattamento antirigetto era associato significativamente con la comparsa di lesioni precancerose (p< 0.001), di lesioni batteriche (p<0.05) ed iperplasia gengivale (p<0.001). È interessante sottolineare che

(segue)

nella nostra casistica i tumori maligni erano più frequenti in pazienti con età avanzata (età mediana 66 aa vs 51.6 aa p<0.001), ma non erano associati ad alcuna terapia immunosoppressiva specifica né erano più frequenti nei pazienti che erano stati sottoposti a trattamento antirigetto.

Il fattore tempo era condizionante per numerose lesioni: l'herpes zoster era una complicità frequente nei primi due anni post trapianto (p<0.05), gli effetti collaterali da farmaci erano più frequenti nei pz trapiantati da più di 24 mesi (p<0.001), le lesioni precancerose e i tumori maligni nei pz trapiantati da più di 67.5 mesi (p<0.005).

La follicolite e le dermatiti erano più frequenti nel sesso maschile (p<0.05), mentre i nevi displastici nel sesso femminile (p<0.05).

In conclusione tra le lesioni dermatologiche, le lesioni virali e batteriche sono molto frequenti nei pazienti con trapianto di rene, pertanto la visita dermatologica ed il monitoraggio delle lesioni sono necessari per una corretta e precoce diagnosi e per un adeguato trattamento al fine di evitare sequele a lungo termine.

PO

FATTORI DI RISCHIO DI PERSISTENZA DELLA IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA DOPO TRAPIANTO RENALE

Gropuzzo M, Vallone C, Tulissi P, Montanaro D
Soc di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S.Maria della Misericordia", Udine

Introduzione. La ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è un fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare nella popolazione generale e in quella dei nefropatici, compresi i trapiantati renali (RTR). La prevalenza della IVS è molto elevata nei pazienti con insufficienza renale cronica e in particolare in quelli in trattamento sostitutivo. Dopo il trapianto renale (RTx), la massa ventricolare sinistra (MVS) tende a ridursi ma in molti RTR la IVS persiste nonostante un buon recupero della funzionalità renale. I fattori che causano la persistenza nei RTR di questo importante fattore di rischio cardiovascolare sono ancora in gran parte sconosciuti.

Scopo. Al fine di chiarire questo aspetto, abbiamo studiato le variazioni della massa ventricolare sinistra (MVS) in un gruppo di RTR con buona funzione renale, non diabetici e che prima del RTx presentavano tutti una IVS.

Pazienti e Metodi. In 26 RTR (M=15 e F=11, età anagrafica 43±/9 anni, età dialitica 36±/11 mesi), tutti in terapia con steroide, CsA/FK e MMF/AZA, prima e a 2 anni dal RTx fu valutato l'indice di massa ventricolare sinistra (MVS) mediante ecocardiografia. L'IVS fu definita da valori di LVMi >134 g/m² per i maschi e >110 g/m² per le femmine. Inoltre, al 24° mese post-RTx furono valutati i seguenti parametri: Creatinemia (SCr), Glicemia, Htc, Ca, Pi, PTH, Albumina, Trigliceridi, Colesterolo, livelli ematici di CsA o FK, pressione arteriosa media (PAM), sistolica (PAS), diastolica (PAD) e differenziale (PADF), carico pressorio sistolico (CPS) e diastolico (CPD) nelle 24 ore (tutte le misurazioni pressorie furono eseguite mediante ABPM), variazioni % post-RTx del body mass index (BMI), condizione di dipper, presenza di FAV pervia, uso di ACEi o ARB, abitudine al fumo.

Risultati. Durante il follow-up in tutti i RTR la funzione renale si mantenne buona e stabile (SCr <1.8mg/dl). Al 24° mese dal RTx i valori di MVS risultarono significativamente inferiori rispetto a quelli pre-RTx (175.4±/48.6 vs 133.4±/26.7 g/m², p<0.006) ma in 13 RTR la IVS persistette. La persistenza della IVS risultò positivamente correlata a età dialitica (r=0.29, p<0.03), incremento % post-RTx del BMI (r=0.23, p<0.04), MVS pre-RTx (r=0.19, p=0.05), CPS (r=0.25, p<0.04) e negativamente alla terapia con ACEi o ARB (r=-0.25, p<0.03). All'analisi multivariata di Cox l'età dialitica (OR 1.7, p<0.03), il CPS (OR 1.6, p<0.04) e l'incremento % post-RTx del BMI (OR 1.3, p<0.05) risultarono fattori predittivi positivi di persistenza della IVS mentre la terapia con ACEi o ARB risultò fattore predittivo negativo (OR 1.9, p<0.02).

Conclusioni. Questi risultati suggeriscono che nei RTR con IVS pre-RTx una prolungata permanenza in trattamento sostitutivo e uno scarso controllo dei valori pressori e del peso corporeo dopo il RTx costituiscono fattori di rischio di permanenza della IVS mentre l'utilizzo dei farmaci RAS-bloccanti sembra favorirne la regressione.

IMA, 1 sclerodermia, 1 calcolosi renale, 1 IVU recidivanti.

Conclusioni. Il beneficio per il ricevente e l'incremento dello scarso numero di organi disponibili sono indiscutibili vantaggi del Tx da LD. Quanto al donatore non è documentabile un effetto negativo sul lungo termine in casistiche numerose se la selezione è accurata. Iperensione (trattabile), decremento della funzione renale (raramente progressivo) e lieve PTO sono però rischi documentati, riscontrati anche nella nostra casistica in cui più del 90% dei pazienti è stato valutato in ambito nefrologico. L'età anagrafica media (con un massimo di 71 anni) può essere corresponsabile di alcuni aspetti meno positivi e pertanto richiede una valutazione più attenta.

Riteniamo che informazione corretta al donatore, accurata selezione e, successivamente, un attento f/up siano gli elementi che possono sostenere il medico nella sua posizione a favore del Tx da LD.

POD

FOLLOW-UP A MEDIO-LUNGO TERMINE DEL DONATORE VIVENTE (LD) DI RENE. ESPERIENZA MONOCENTRICA

Lavacca A, Messina M, Tognarelli G, Rossetti M, Tamagnone M, Vigotti FN, Dolla C, Pop F, Segoloni GP

Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Centro Trapianti Renali, Ospedale San Giovanni Battista, Università Degli Studi Di Torino

Introduzione. L'espansione del trapianto (Tx) da LD in alcune parti del mondo e la disponibilità di un f/up sempre più lungo in varie casistiche hanno generato un incremento di studi sulle conseguenze a lungo termine della donazione di rene da vivente (Garg, Kidney Int 2006; Ommen, Clin JASN 2006; Ibrahim, NEJM 2009). L'insorgenza di ipertensione e proteinuria (PTO) dopo donazione, in maggiore entità e frequenza rispetto alla popolazione generale, è fonte di dibattito in letteratura. I LD non hanno un rischio aumentato di IRC terminale rispetto alla popolazione generale corrispondente sebbene siano segnalati in USA 56 casi di LD in lista trapianto; la loro sopravvivenza è, anzi, addirittura migliore secondo alcuni autori (Transpl. 1997).

Scopo. Valutare l'incidenza di ipertensione, PTO e peggioramento funzionale nei LD seguiti sul medio-lungo termine dai nefrologi del Centro Trapianti o del Centro Dialisi di riferimento, oltre che dal medico di famiglia.

Pazienti e Metodi. Tra il 1981 e il 2008 sono stati eseguiti 82 Tx da LD [21 con tecnica "open", 61 in laparoscopia; M/F: 27/55; 64.6% "related", 35.4% "unrelated"]; 43 (53%) seguiti presso il nostro ambulatorio dedicato, 34 (40.7%) in carico al centro dialisi di riferimento o al medico di famiglia e interpellati telefonicamente; 6 persi al f/up.

F/up medio 76.3±55 mesi (0.5-259). Alla donazione: età 49.2±10.2 anni (25-71); 48% >50 anni, 15% > 60 anni), creatinemia (CrS) 0.8±0.1mg/dl (0.5-1.2). CrS clearance (BCrC) 116±31 ml/min (74-231), PTO 0.06±0.06 g/24h (0-0.22), 9 ipertesi.

Risultati. All'ultimo f/up: CrS 1.1±0.2 mg/dl (0.7-1.6); CrS <1.2 mg/dl: 75%, BCrC (n=46) 74.9±17.7 ml/min (41-117); BCrC <60 ml/min: 19.5% e di PTO (n=62) 0.12±0.13 g/24h (0-0.8; PTO >0.2 g/24h: 14.5%).

Analizzando i soli pazienti con f/up >24 mesi (n=58, f/up 78.4±50 mesi): CrS 1.07±0.2 mg/dl (0.7-1.5) [la differenza tra questi valori e quelli pre-donazione è significativa, p=0.001], BCrC 75±18 ml/min (41-117) e PTO 0.1±0.09 g/24h (0.1-0.4): le differenze rispetto ai valori pre-donazione sono significative (p=0.003).

34 ipertesi (41.4%): 27 de novo, in 2/9 ipertesi pre-donazione pressione arteriosa normalizzata. All'ultimo controllo: 14 ipertesi "grado I" (Linee guida europee 2007), 20 con valori tensivi nella norma in terapia.

Eventi avversi maggiori: 2 neoplasie (1 decesso a 72 anni, 7 anni dopo la donazione), 1

(segue)

CO

CELLULE T REGOLATORIE E SIROLIMUS NEL TRAPIANTO RENALE: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO CONTROLLATO

Libetta C¹, Portalupi V¹, Sepe V¹, Abelli M², Margiotta E¹, Kengne Fotso E¹, Canevari M¹, Meloni F³, Morosini M³, Dal Canton A¹

¹ Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Pavia; ² Uo Chirurgia Gastro-Mammaria; ³ Uo di Malattie dell'Apparato Respiratorio

Tra i linfociti T, le cellule T regolatore (T-reg) giocano un ruolo centrale nell'equilibrio fra tolleranza ed immunità, essendo responsabili del mantenimento della tolleranza periferica, che ottengono per la loro azione soppressiva delle cellule T autoreattive, sfuggite alla delezione timica. La tolleranza periferica è controllata da 2 gruppi di cellule T: i cosiddetti T-reg naturali (linfociti CD4+CD25+) e T-reg indotti (sia linfociti CD4+ che CD8+). Oggi il fattore *forkhead* (Foxp3) è considerato come il marker più specifico delle cellule T-reg, anche rispetto al più classico CD25+high. Studi sperimentali hanno dimostrato che la tolleranza al trapianto d'organo dipende principalmente proprio dai linfociti T-reg. L'effetto della terapia immunosoppressiva sulle cellule T-reg non è ancora chiaro. Studi su animali da esperimento hanno dimostrato che la rapamicina induce la proliferazione dei linfociti T-reg. In questo studio, allo scopo di verificare l'ipotesi che la rapamicina nel paziente trapiantato di rene possa aumentare la popolazione T-reg e conseguentemente la tolleranza, abbiamo analizzato gli effetti della terapia immunosoppressiva a base di sirolimus (SRL) vs un regime immunosoppressivo standard con ciclosporina A (CsA) sulle cellule T-reg (Foxp3+) *in vivo*. A questo scopo abbiamo disegnato uno studio prospettico controllato che a tutt'oggi ha arruolato 24 pazienti (14 maschi e 10 femmine) che sono stati randomizzati prima del trapianto di rene da donatore cadavere in 2 gruppi in terapia rispettivamente con: **Gruppo 1**- SRL/MMF/prednisone; **Gruppo 2**- CsA/MMF/prednisone. A tutti i pazienti sono stati eseguiti due prelievi di sangue intero (20 ml) prima di essere sottoposti ad intervento di trapianto (prima della infusione della terapia di induzione con Basiliximab) (BAS) e dopo 6 mesi dal trapianto (Tx 6m, n=14). Le cellule mononucleari periferiche, isolate da 20 ml di sangue intero per gradiente di densità ottenuto con ficoll-hypaque sono state analizzate attraverso la citofluorimetria a flusso, con anticorpi CD4-PE, CD25-FITC e Foxp3-PE, per ottenere la percentuale ed il numero assoluto dei linfociti T CD4+CD25+ e Foxp3+.

(segue)

I nostri risultati, numero di cellule (n) e percentuali (%) sono riportati nella seguente tabella come media \pm DS.

	Gruppo 1		Gruppo 2	
	BAS (n / %)	Tx 6m (n / %)	BAS (n / %)	Tx 6m (n / %)
CD4+CD25+high	105 \pm 71/1.4 \pm 0.93	134 \pm 88/2.1 \pm 1.2	104 \pm 78/1.8 \pm 1.2	91 \pm 47/1.7 \pm 0.8
CD4+Foxp3+	88 \pm 42/1.2 \pm 0.4	168 \pm 120*/2.7 \pm 1.9*	112 \pm 40/2.1 \pm 0.7	131 \pm 73/2.5 \pm 1.6
Foxp3+ (Ly)	113 \pm 43/1.6 \pm 0.4	206 \pm 122*/3.4 \pm 2.0*	134 \pm 41/2.6 \pm 0.9	169 \pm 90/3.2 \pm 1.9

* $p < 0.05$ vs BAS.

I dati preliminari di questo studio mostrano che i pazienti del gruppo 1, in terapia con SRL, dopo sei mesi, mostrano un maggior numero di cellule ad attività regolatoria sia CD4+FoxP3+ che FoxP3+ totali (CD4+/CD8+) rispetto al basale, fenomeno che non accade nel gruppo di pazienti in terapia immunosoppressiva classica con CsA. Le cellule CD4+CD25+ non mostrano invece differenze statisticamente significative tra il BAS e 6 mesi in entrambi i gruppi. Questi risultati, seppur preliminari, suggeriscono che la terapia con inibitori mTOR potrebbe facilitare la tolleranza nei pazienti trapiantati di rene.

CO

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO DONATORE/RICEVENTE ED ALLOCAZIONE DELL'ORGANO NEL TRAPIANTO DI RENE

Losappio V¹, Maiorano A¹, Schena A¹, Zaza G¹, Rossini M¹, Ditunno P², Battaglia M², Schena F¹, Grandaliano G¹

¹Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo, Università di Bari; ²Unità di Urologia, Andrologia e Trapianto di Rene, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo, Università di Bari

Introduzione. La sempre maggiore richiesta di organi a fronte di un ridotto numero di donatori ha promosso un uso crescente di reni da donatori sub-ottimali. D'altro canto, l'età media dei riceventi e le loro comorbidità sono significativamente aumentate. Questa condizione rende necessaria un'accurata definizione pre-trapianto del profilo di rischio relativo sia al donatore che al ricevente. Nyberg ha suggerito un Donor Risk Score (DRS) ed un Recipient Risk Score (RRS) in grado di predire, rispettivamente, la sopravvivenza dell'organo e del paziente trapiantato. Il Centro Nazionale Trapianti valuta il livello di rischio del ricevente utilizzando il sistema del case-mix.

Scopo. Verificare la capacità di predire la sopravvivenza dell'organo e del paziente trapiantato da parte di case-mix, DRS e RRS in una popolazione omogenea di pazienti con trapianto renale.

Pazienti e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente una popolazione di 330 pazienti trapiantati da donatore cadavere nel nostro centro nel periodo dal 1992 al 2002 con un follow-up medio di 88 mesi. Per ciascun paziente, in accordo con lo schema di calcolo del case-mix, abbiamo valutato la presenza di cardiomiopatie, vasculopatia, BPCO, neoplasie, patologie genito-urinarie, collagenopatie, diabete mellito, malattie gastro-intestinali, precedenti trapianti. Per il calcolo del RRS è stata valutata età, età dialitica, presenza di ipertensione e diabete. Per calcolare il DRS sono stati valutati età, causa di morte, clearance della creatinina calcolata, presenza di ipertensione e numero di mismatch.

Risultati. Il RRS permette di predire in modo significativo la sopravvivenza del paziente trapiantato. Incrementi di un punto di RRS causano un aumento del rischio di decesso di 2.3 volte (HR 2.3, IC95% 1.07-4.98, $p=0.03$). Utilizzando la curva ROC, è possibile definire un valore di cut-off del RRS di 2.18 (sensibilità 74%, specificità 60%). La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con RRS>2.18 è significativamente maggiore rispetto a quelli con score<2.18 (96 vs 90%, Log-rank test $p=0.02$).

Il case-mix, d'altro canto, non è in grado di predire la sopravvivenza del paziente, ma i riceventi compresi nella categoria di rischio elevato-intermedio hanno una probabilità raddoppiata di perdere il graft rispetto ai pazienti con rischio standard-basso (HR

(segue)

PO

APPLICAZIONE DEGLI ALBERI DECISIONALI PER LA PREDIZIONE DI CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY (CAN)

Lofaro D, Maestripietri S, Papalia T, Greco R, Mancuso D, Bonofiglio R
Uo Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale Annunziata, Cosenza

Introduzione. In letteratura è noto che le tecniche di Machine Learning, per la loro capacità intrinseca di estrarre rapporti di causa-effetto al di là delle conoscenze note a priori, sono efficaci nell'individuare nuovi indicatori di rischio. Nel trapianto renale pochi Autori si sono cimentati nell'uso di queste tecniche e fin qui ci si è limitati alla validazione di fattori predittivi già noti come DGF, AR, ecc. In questo lavoro presentiamo 2 alberi di classificazione per la predizione di CAN, utilizzando un data set con le caratteristiche immunologiche e non al momento del trapianto e gli esami biochimici, per valutare se parametri biomorali di routine possano aiutare nell'individuazione precoce di CAN.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente 80 pazienti con trapianto renale, effettuato tra il 1998 e il 2003, con follow-up medio di 5 aa. Sono stati considerati criteri d'esclusione l'età < 18 aa, il trapianto multiorgano e il fallimento del trapianto entro il primo anno. L'endpoint primario dello studio è l'insorgenza di CAN accertata istologicamente tra il 6° e il 60° mese post-trapianto. Degli 80 pazienti selezionati (52 maschi, 28 femmine, età media 41.65 \pm 12.52 aa), 16 presentavano CAN dopo 32.69 \pm 12.94 mesi. Per la predizione dell'insorgenza di CAN sono stati costruiti alberi decisionali basati sull'algoritmo J48. Per la validazione è stata utilizzata una Leave-One-Out Cross Validation. Gli alberi decisionali sono stati utilizzati per estrarre regole di classificazione di pazienti, attraverso una struttura gerarchica e sequenziale. I pazienti sono stati suddivisi in sottogruppi con un'etichetta (CAN, no CAN) che rappresenta la classe predetta. I modelli sono stati costruiti con i dati dei pazienti al momento del trapianto e tutti gli esami biochimici al 6° mese. L'accuratezza della predizione dei modelli è riportata in termini di Sensibilità (S), tasso di Falsi Positivi (TFP) e Area sotto la Curva ROC (AUC).

Risultati. L'algoritmo ha selezionato solo alcune delle variabili inserite e ha analizzato la sequenza di interazioni tra i diversi fattori, che predispongono all'insorgenza di CAN (fig.1a-b). Il primo albero ha mostrato S=62,5%, TFP=7,2% e AUC=0,847 (CI 0,749-0,945) sul validation set (fig.1a). Il secondo ha mostrato S=81,3%, TFP=25% e AUC=0,824 (CI 0,713-0,934) sul validation set (fig.1b).

Conclusioni. Disporre di modelli che possono predire l'insorgenza di una patologia multifattoriale e complessa come la CAN, a partire da una analitica interpretazione dei dati specie biomorali è estremamente vantaggioso per la pratica clinica. Pertanto l'uso degli alberi decisionali in clinica, può rappresentare una valida alternativa all'uso dei tradizionali metodi statistici e può consentire di analizzare più chiaramente le interazioni tra i diversi fattori di rischio.

1,92, IC95% 1.07-4.69, $p=0.03$). Anche il DRS è significativamente associato alla perdita dell'organo trapiantato (HR 1.49, IC95% 1.20-1.78, $p=0,0008$). La curva ROC permette di definire un valore di cut-off di DRS di 15,5 (sensibilità 80%, specificità 60%). La sopravvivenza del graft a dieci anni è del 93% nei pazienti con DRS<15.5 e del 76% in quelli con DRS>15.5 (Log-rank test $p<0.0001$). Organi con un DRS>15.5 allocati a riceventi appartenenti alla categoria di rischio elevato-intermedio hanno una sopravvivenza a dieci anni del 71%, significativamente minore di organi con un DRS<15.5 trapiantati in riceventi appartenenti alla categoria di rischio standard-basso (95%, $p<0.0001$).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che case-mix e RRS sono in grado di predire, rispettivamente, la sopravvivenza dell'organo e del paziente trapiantato. Inoltre, l'uso combinato di case-mix e DRS potrebbe essere utilizzato per migliorare l'allocazione del graft.

NA

IMPLICAZIONI ECONOMICHE SULL'USO DI ERITROPOIETINA NELLE DIVERSE TERAPIE SOSTITUTIVE (HD, DP, TX) NELLA ESRD: ESPERIENZA IN UN SINGOLO CENTRO NEFROLOGICO

Maggisano V, Solazzo A, Caracciolo V, Mauro MM
Uoc Nefrologia&Dialisi, Ospedale "S. Giuseppe"; Asl Rmh Albano Laziale, Roma

La ESRD è un problema medico rilevante con costi in incremento per la sua cura; il trattamento dell'anemia è un importante ed economicamente impegnativo aspetto di tale cura.

Lo scopo del lavoro è di valutare qual è la richiesta di eritropoietina nelle differenti modalità di trattamento nella popolazione in end-stage del nostro centro.

Metodi. Lo studio prospettivo è stato condotto per la durata di un anno nella nostra popolazione in ESRD composta da 106 pz (m/f 65/35 %) con una età di 67±12 [24-83] anni; la modalità di trattamento della ESRD era il TX in 34 pz, età 52±7 [24-71] anni ed anzianità di terapia 70±52 mesi (15-240) (32 % della popolazione), l'HD in 60 pz con 64±14 [45-83] anni e 80±53 [15-192] mesi (56%) e la DP in 12 con 63±15 [38-72] anni e 31±15 [12-48] mesi (p=ns tra i tre gruppi per età, p<0.05 per anzianità in Dp vs Tx e HD). La eritropoietina veniva somministrata ev o sc fino al target di Hb≥ 11.0 gr% e, qualora richiesto, supplementi marziali.

I dati di laboratorio per comparare i tre gruppi sono: la media annuale di creatinina (mg%), di Hb (gr%), di ferritina (µg/ml) e la dose media settimanale di eritropoietina se somministrata.

I dati sono espressi come m ± 1ds, il test t-student per la correlazione e la p<0.05 come significativa.

Risultati: i valori nei gruppi erano

terapia	gruppo Tx	p< Tx vs HD	gruppo HD	p< HD vs DP	gruppo DP
Creatinina	1.6 ± 1.3	0.001	9.7 ± 2.7	ns	10.3 ± 3.4
Hb	13.2 ± 1.5	0.01	10.8 ± 2.6	ns	10.2 ± 3
Ferritina	147 ± 62	ns	211 ± 204	ns	209 ± 122
Eritropoietina	7600 ± 1460	0.05	9060 ± 7245	ns	9200 ± 4700

Nel gruppo Tx solo il 12% dei pz (4/34) richiedevano stabilmente eritropoietina, nel gruppo HD il 73% (44/60) e nel gruppo DP il 78% (10/12).

Raffrontando i tre gruppi nel solo gruppo in terapia con trapianto d'organo si stima un risparmio annuo di 6.000-7.000€/anno/persona per la sola terapia dell'anemia.

Conclusioni: L'uso di eritropoietina nei soggetti con trapianto è significativamente ridotta se raffrontata ai gruppi in trattamento con HD e DP; altrettanto importante è l'impatto sulla riduzione dei costi. Nella popolazione in ESRD la terapia sostitutiva del trapianto dovrebbe essere perseguita nella pratica clinica, allorquando possibile, per i suoi effettivi costi inferiori oltre che per la qualità della vita.

Risultati. In tabella II sono riportate le terapie e gli esiti.

Pz	Tipo di linfoma alla biopsia renale	Biopsia osteo-midollare	Terapia	Outcome
1	B grandi cellule	neg	Espianto	Viva
2	B grandi cellule	neg	Stop ID + Rituximab	Deceduta
3	Plasmocitoma-like	neg	Espianto	Vivo
4	Immunocitoma	neg	Rituximab + espianto	Viva

Conclusioni. Le PTLD a localizzazione solo renale costituiscono circa il 10% di tutte le PTLD (Opelz 2003). L'esperienza degli Autori può essere riassunta nei seguenti punti: - la PTLD a localizzazione renale può interessare tutta la cronologia del trapianto nonché il paziente trapiantato rientrato in dialisi; - la diagnosi deve essere sospettata anche in assenza di segni sistemici in caso di aumento della Crs (una pz era ricoverata per sospetto rigetto); - la biopsia renale può essere l'unico strumento di diagnosi, almeno in fase iniziale, specialmente per quei linfomi che sfuggono alle indagini radiologiche di primo livello come l'Ecografia renale: in nessuno dei 4 pazienti, infatti, tale esame era suggestivo per una patologia linfoproliferativa.

PO

DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI POST-TRAPIANTO (PTLD) A PRESENTAZIONE SOLO RENALE: ESPERIENZA MONOCENTRICA

Manziona AM, Mezza E, Messina M, Randone O, Rossetti M, Tamagnone M, Gallo E, Lavacca A, Segoloni GP,
Cattedra di Nefrologia, Università di Torino, S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Aso San Giovanni Battista di Torino

Introduzione. Il trapianto renale (Tx), pur essendo la terapia sostitutiva d'elezione per l'insufficienza renale cronica, espone i pazienti ad un aumentato rischio di sviluppare neoplasie: in quest'ambito, le PTLD, definite dalle ultime Linee guida della WHO (2008) come una proliferazione linfoide o linfoma che si sviluppa come conseguenza dell'immunodepressione in un ricevente di organi solidi o di trapianto di midollo, si verificano nei pazienti trapiantati con un'incidenza di 10-30 volte superiore a quella della popolazione generale (Kasike 2004).

Scopo. Riportare l'esperienza del nostro Centro riguardo le PTLD localizzate solo a livello del rene trapiantato (2206 trapianti effettuati da novembre 1981 al 30 giugno 2008)

Pazienti e Metodi. L'insorgenza di una PTLD a localizzazione elettiva sul rene trapiantato è stata rinvenuta in 4/24 pazienti. La tabella 1 espone le principali caratteristiche all'esordio

Pz	Tx	Tempo dal Tx alla diagnosi	ID alla diagnosi	CrS pre-diagnosi	CrS alla diagnosi	Sierologia/strumentali	Sintomi
F 22aa	28/03/03	0.5 aa	Tac+MMF+St	1.3 mg/dl	2.5 mg/dl	neg/neg	Assenti
F 40aa	04/02/89	17 aa	CyA+Aza+St	HD	-	neg/neg	Febbre
M 42aa	05/06/01	6.4 aa	Tac+MMF+St	1.1 mg/dl	4.1 mg/dl	neg/neg	Assenti
F 43aa	29/07/03	3.2 aa	CyA+MMF+St	1.3 mg/dl	5.2 mg/dl	CM IgGk /neg	Assenti

Legenda: ID: immunodepressione; Tac: tacrolimus; MMF: micofenolato mofetile; St: steroide; Sierologia: IgG IgA IgM, Catene k/lambda, LDH, immunofissazione sierica e urinaria, EBV, Bence Jones; CM: componente monoclonale; Strumentali: eco linfonodi superficiali, TC addome + torace, Biopsia osteomidollare.

(segue)

PO

IL TRAPIANTO DI RENE IN PAZIENTI CON IPERPARATIROIDISMO SEVERO

Mazzola G, Setti G, Valerio F, Sandrini S, Cancarini G
U.O. e Cattedra Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi Di Brescia, Brescia

Introduzione. Molti autori considerano valori di paratormone (PTHi) >700 pg/ml una controindicazione assoluta al trapianto (Tx) di rene. Diversamente, il nostro centro non ha mai considerato questo aspetto una controindicazione al Tx.

Scopo. Valutare se la scelta di trapiantare pazienti (pz) con iperparatiroidismo severo abbia penalizzato, nel lungo termine, la sopravvivenza del pz e del rene.

Pazienti e Metodi. Sono stati valutati 350 pz (64% maschi) sottoposti presso il nostro centro a Tx di rene da donatore cadavere dal 25/06/1995 al 31/12/2002 e seguiti per un follow-up (fu) massimo di 10 anni. L'età media al Tx era pari a 46±13 anni, età dialitica era di 61±51 mesi (mediana 41 mesi); 37 pz erano al secondo Tx. La terapia immunosoppressiva iniziale prevedeva ciclosporina+steroidi (St) nel 73% dei casi, tacrolimus+St nel 17%, sirolimus/everolimus+St nel 20%; il 40% dei pz sospendeva lo St nei primi 6 mesi dal Tx.

Sono stati valutati: durata ed incidenza di anuria post-Tx; funzione renale a 1-5-10 anni; andamento nel 1 anno di PTHi, calcemia (Ca) e fosforemia (P); incidenza di cardiopatia ischemica (CI), osteonecrosi (ON), tendinite nel 1° anno (Td), calcolosi del graft (Ca), fratture (Fr); sopravvivenza del graft e del pz. In base ai livelli di PTHi al Tx, i pz sono stati divisi in 5 gruppi (gruppo 1: PTHi < 12 pg/ml; gruppo 2: 13<PTHi≤ 72 pg/ml; gruppo 3: 73<PTHi≤300 pg/ml; gruppo 4: 301<PTHi≤700; gruppo 5: PTHi≥701pg/ml).

Risultati. Nei 5 gruppi non vi erano differenze significative in termini di età del donatore, ischemia fredda, pz con secondo Tx e pz iperimmuni. Durante il fu 10 pz (1 nel Gruppo 2; 1 nel Gruppo 3; 3 nel Gruppo 4; 5 Gruppo 5) venivano sottoposti a intervento di paratiroidectomia.

Come riportato in Tabella I, incidenza dell'anuria post-Tx e sopravvivenza del rene e dei pz sono risultati sovrapponibili nei 5 gruppi. La funzione renale è risultata significativamente diversa solo tra il gruppo 2 e 5 a 5 anni (**p=0.04). Tra le complicanze, è emersa minore incidenza di ON nel gruppo 3 rispetto ai gruppi 4 e 5 (*p=0.004). Dopo il Tx, i valori di PTHi sono aumentati nei primi due gruppi e diminuiti negli altri. In tutti i gruppi si è osservato un buon controllo dei valori di Ca e P.

(segue)

Tabella I

Gruppo N. pz	Anuria post-Tx	PTHi (pg/ml)		Calcemia (mg/dl)		Fosforemia (mg/dl)		Durata FU (media)	Complicanze					Sopravvivenza a 10 anni		Funzione renale (s-Creat; mg/dl) Anni		
		Tx	1 anno	Tx	1 anno	Tx	1 anno		CI	ON	Td	Cal	Fr	Rene	pz	1	5	10
1) 5	40%	4.6	69	10.7	9.5	5.0	4.6	98 mesi	20 %	0 %	0 %	0 %	0 %	80 %	80 %	1.6	1.9	1.0
2) 61	33%	45	68	10.4	9.6	4.6	3.7	104 mesi	13%	3%	8%	2%	2%	77 %	89 %	1,6	1,8**	1,5
3) 167	32%	175	99	10.3	9.9	4.6	3.5	103 mesi	8 %	0.5%*	4 %	2 %	6 %	84 %	90 %	1.5	1.7	1.6
4) 82	42%	462	211	10.2	10.6	4.8	3.0	98 mesi	12 %	6 %	6 %	2 %	7 %	82 %	89 %	1.5	1.7	1.7
5) 35	37%	1092	528	10.2	10.2	4.8	3.0	105 mesi	11 %	5 %	6 %	5 %	3 %	97 %	89 %	1.4	1.4	1.3

Conclusioni. Nella nostra esperienza, valori elevati di PTHi al momento del Tx non hanno condizionato il decorso clinico dei pz e neppure la loro sopravvivenza, anche dopo 10 anni dal Tx. La sopravvivenza del rene e la funzione renale sono risultate perfino migliori nei pz con valori elevati di PTHi. Il controllo di Ca e P è stato ottimale anche nei pz con iperparatiroidismo severo. Questi risultati supportano la nostra scelta di ritenere il Tx di rene possibile anche in presenza di iperparatiroidismo severo.

PO

IMPATTO DELL'INFEZIONE DA HCV SUL TRAPIANTO RENALE (TX): ESPERIENZA MONOCENTRICA

Mezza E, Boaglio E, Fop F, Messina M, Di Vico MC, Giraudi R, Tamagnone M, Vigotti FN, Rossetti M, Segoloni GP
Cattedra di Nefrologia, Università di Torino, S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Aso San Giovanni Battista, Torino

Introduzione. L'infezione da HCV rappresenta un problema importante nella popolazione dei pazienti con Tx (riportate prevalenze fino al 50% - www.uptodate.com, 12 maggio 2009). Il suo impatto sulla morbilità e sulla sopravvivenza nel trapianto renale è ancora controverso.

Scopo. Riportare la nostra esperienza riguardo ai pz HCV+ trapiantati presso il nostro centro (1203 Tx effettuati dal 1° gennaio 1996 al 31 dicembre 2007).

Pazienti e Metodi. Tramite revisione di 1203 cartelle cliniche sono stati raccolti dati sui 173 pz HCV+; il gruppo di controllo è stato selezionato mediante randomizzazione (173 pz HCV-, di cui 10 persi al f-up). Sono state valutate: sopravvivenza del pz e dell'organo, incidenza di diabete mellito (DM: definito dalla necessità di terapia insulinica o con ipoglicemizzanti orali ad almeno un anno di follow-up), cause di morte. Il confronto è stato effettuato usando test non parametrici per campioni indipendenti. La sopravvivenza è stata calcolata secondo Kaplan Meyer ed il confronto tra le due coorti è stato effettuato mediante log-Rank test e modello di Cox.

La tab 1 riporta le principali caratteristiche dei due gruppi.

	HCV+ (n=173)	HCV- (n=163)	p
M/F	104/69	102/61	0.7
Età al Tx: media; DS; (anni)	47,4±11.3	48,6±12.9	0.4
Durata dialisi: mediana; min-max (mesi)	86 (0-325)	50 (3-240)	<0.01
Durata follow-up: media; min-max (mesi)	67.3 (0.9-146.9)	49 (0-144.7)	0.05
DM pre-trapianto	15 (8.7%)	6 (3.7%)	0.07

Risultati. La tab 2 descrive i principali risultati.

	HCV+	HCV-	p
Sopravv pz a 1 anno	97.7	96.7	0.2
3 aa	91.0	94.7	
5 aa	88.9	92.3	
Sopravv rene a 1 anno	94.2	94.5	<0.001
3 aa	85.1	89.7	
5 aa	76.1	84.1	
Decessi	31 (17.9%)	14 (8.6%)	0.015
Neoplasie	18 (10.4%)	18 (11%)	0.861

(segue)

La sopravvivenza-pz è risultata superiore nel gruppo degli HCV- senza raggiungere la significatività statistica (p=0.2). Per la sopravvivenza d'organo si è dimostrato un vantaggio per gli HCV- (log-Rank test p=0.004). Secondo il modello di Cox, il RR di morte aggiustato per DM (pre o post-trapianto) e durata di dialisi è stato stimato di 1.3 (IC 95% 0.72-2.6) per i pz HCV+ mentre il rischio relativo di perdita del rene sempre aggiustato per DM e durata di dialisi è stato stimato di 1.8 (IC 95% 1.1-2.8). Analizzando le cause di morte (41/45 note), quella cardiovascolare è risultata maggiore nei pz HCV Pos (63% vs 7%). L'incidenza di neoplasie è risultata essere uguale nei due gruppi. Per quanto concerne il DM, nei 158/173 HCV+ e 157/163 HCV- senza DM pre-trapianto, l'incidenza è stata sovrapponibile: 16.5% vs 12.1% (p 0.334).

Conclusioni. Secondo l'esperienza degli autori l'HCV positività non deve rappresentare una barriera al Tx, ancor più ove si consideri il noto vantaggio nei confronti del trattamento dialitico. Infatti, nella nostra casistica l'HCV positività non rappresenta un fattore di rischio per la sopravvivenza del pz, mentre lo rappresenta per il rene, una volta corretto il dato di rischio relativo per durata del trattamento dialitico e presenza di DM. Rimane da esplorare l'aumentato rischio di mortalità cardiovascolare registrato nei pazienti HCV+ rispetto agli HCV-, dal momento che l'incidenza di DM è risultata sovrapponibile nei due gruppi.

PO

STUDIO FUNZIONALE SCINTIGRAFICO DEI RENI NATIVI DOPO TRAPIANTO DI RENE COMBINATO CON ALTRO ORGANO SOLIDO (FEGATO, CUORE)

Mosconi G, Panicali L, Cava F, Lanci N, Corsini S, Conte D, Cappuccilli ML, Stefani S
Unità Operativa di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale S. Orsola, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Università di Bologna, Bologna

Scopo. Il trapianto (tx) combinato di rene con altro organo solido (fegato, cuore) costituisce una valida opzione terapeutica; mancano ben definite "Linee guida nefrologiche" circa il grado di insufficienza renale a cui porre indicazione a programmi di tx combinato in pazienti (pz) con nefropatia cronica non ancora in trattamento dialitico (20-30% della casistica riportata in letteratura). Scopo del lavoro è stato quello di verificare l'andamento funzionale post-tx dei reni nativi in pz in trattamento conservativo al momento dell'intervento.

Pazienti e Metodi. Da gennaio 1997 sono stati eseguiti complessivamente 42 tx combinati (35 rene-fegato, 7 rene-cuore). A partire dal gennaio 2004 nei pz non in dialisi al momento dell'intervento è stato eseguito nel follow-up post-tx uno studio scintigrafico (Tc-99mDMSA o Tc-99mMAG3) per valutare il relativo contributo funzionale dei reni nativi e del rene trapiantato. Sono stati studiati 9 pz (8 trapianti rene/fegato, 1 rene/cuore; età 50±10 anni) portatori di nefropatia organica (policistici 4, vascolare 2, interstiziale 1, glomerulonefrite 1, ESKD 1) ed insufficienza renale cronica (creatinina al tx 2.8±1.0 mg/dl; clearance calcolata 29±12 ml/min). L'età dei donatori era di 36±11; nessun donatore presentava comorbidità di rilievo.

Risultati. Tutti i pz sono stati trattati con inibitori della calcineurina (8 ciclosporina, 1 tacrolimus) associati a steroidi in 6 casi ed a micofenolato in 2. Nessun pz ha presentato una ritardata ripresa funzionale del rene trapiantato. Alla dimissione la creatinina era di 1.2±0.6 mg/dl. Al momento della scintigrafia (4±3 mesi dal trapianto) la funzione renale era nella norma (creatininemia 1.3±0.3 mg/dl). Il relativo contributo funzionale del rene trapiantato è risultato del 77±19%; nei 4 pz policistici del 92±8% (in 1 pz mononefrectomia in corso di tx). In 1 solo pz (nefropatia vascolare) è stato riscontrato a tre mesi dal tx un contributo relativo del rene trapiantato inferiore al 50% (45%). Le curve di sopravvivenza dei pz e della funzionalità renale e a 30 mesi risultano del 100% sia nei trapianti rene-fegato che in quello rene-cuore.

Conclusioni. Il lavoro conferma i buoni risultati dei programmi di tx combinato. In presenza di nefropatia cronica con insufficienza renale si evidenzia un elevato rischio di perdita funzionale dei reni nativi dopo tx. Tale andamento appare particolarmente evidente nei pz policistici nei quali non è peraltro escludibile a priori una nefrectomia in corso di tx;

(segue)

PO

POTENZA ESPLOSIVA DEGLI ARTI INFERIORI E DISPENDIO ENERGETICO IN PAZIENTI TRAPIANTATI PRATICANTI SCI ALPINO

Mosconi G, Panicali L, Cava F, Trerotola M², Storani D², Nanni Costa A², Parigino M³, Pisoni D³, Roi GS³, Stefani S¹

¹Unità Operativa di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Università di Bologna, Bologna; ²Centro Nazionale Trapianti, Roma; ³Education & Research Department Isokinetic, Bologna

Scopo. A fronte di sporadiche segnalazioni di successi sportivi in atleti professionisti dopo trapianto d'organo, pochi sono i lavori che hanno studiato in maniera sistematica l'attività sportiva nei pazienti trapiantati. Scopo del lavoro è stato quello di valutare sul campo le potenzialità sportive di pazienti portatori di trapianto e di verificare gli aspetti metabolici ed in particolare il dispendio energetico in corso di attività sportiva ad alta componente tecnica e muscolare (sci alpino).

Pazienti e Metodi. Sono stati studiati 16 pazienti (13 uomini, 3 donne; età 49±15 anni) portatori di trapianto di organo solido (11 rene, 4 fegato, 1 cuore) che partecipavano ad una competizione di sci alpino, dopo aver subito un trapianto d'organo da 84±67 mesi. Tutti i pazienti, dopo aver firmato il consenso informato, sono stati sottoposti a: 1) misurazioni antropometriche; 2) misurazione del massimo spostamento del centro di massa durante salto in alto da fermo su piattaforma a contatti (test di Bosco); 3) determinazione della lattacidemia capillare con micrometodo (Lactate Pro Arkray) dopo 3-5 minuti dal termine della gara di sci alpino (slalom gigante); 4) determinazione del dispendio energetico (kcal) mediante monitor SenseWear PRO2 Armband (Body Media, Pittsburg, PA) in grado di rilevare la temperatura cutanea, la produzione di calore e la resistenza galvanica della cute, unitamente agli spostamenti sugli assi x e y mediante 2 accelerometri.

Risultati. Il BMI è risultato 24±2 kg/m², con tessuto adiposo del 19±3% negli uomini e del 27±11% nelle donne. La prestazione nel test di Bosco è risultata di 22.4±9.3 cm (range 11-40 cm); la lattacidemia dopo la gara di slalom gigante (durata 75.5±16.5 secondi) è risultata di 3.5±0.8 mM. Il tempo impiegato in gara è risultato significativamente correlato sia con i risultati del test di Bosco (R²=0.4578; p<0.01) che con la lattacidemia (R²=0.3554; p<0.05). Il dispendio energetico nelle 24 ore è risultato di 3.376±739 kcal per gli uomini e di 2.692±131 kcal per le donne. In tutti i pazienti è stata registrata una attività fisica maggiore di 3 METs per un periodo di 3±2 ore.

Conclusioni. I risultati di questo studio indicano che i pazienti trapiantati d'organo possono recuperare la capacità di praticare un'attività sportiva ad elevata componente tecnica, che richiede un importante coinvolgimento del metabolismo lattacido e che implica un elevato dispendio energetico nelle 24 ore.

il volume dei reni può costituire un importante indice prognostico. Alla luce della nostra esperienza si può ipotizzare un valore di clearance della creatinina <30 ml/min quale indice per porre indicazione a programmi di tx combinato. Il riscontro post-tx in uno dei 9 pz studiati di un contributo funzionale relativo dei reni nativi del 56% evidenzia l'importanza di uno stretto monitoraggio pre-tx ed una verifica critica delle indicazioni al tx combinato al fine di escludere forme funzionali e permettere un utilizzo ottimale degli organi disponibili.

NA

CARCINOMA RENALE IN RENE POLICISTICO IN UN PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE.

Murgia E¹, Arceri A¹, Sirigu D², Onano B¹, Michittu MB¹, Murgia MG¹, Pani A¹, Piredda GB¹
¹U.O.Nefrologia - Dipartimento Patologia Renale - A.O. Brotzu - Cagliari; ²Servizio Radiologia - Dipartimento Immagini - A.O. Brotzu - Cagliari

Caso Clinico. Paziente maschio di anni 65. Anamnesi Patologica Remota: ipertensione arteriosa; insufficienza renale secondaria ad ADPKD, dialisi peritoneale dal 1993 al 1996; trapianto renale il 21/07/1996.

Una ecografia addome, effettuata il 12/11/2007, in occasione degli esami routinari del follow-up post-trapianto, ha evidenziato la presenza in entrambi i reni nativi di multiple cisti, talora a contenuto corpuscolato riferibili a fenomeni di emorragia intracistica.

La maggiore di tali cisti, localizzata al polo inferiore del rene sinistro, presentava però un gettone solido parietale, vascolarizzato al color Doppler.

L'analisi ecocontrastografica evidenziava la presenza di un enhancement in fase arteriosa sia della parete, ispessita, che della formazione aggettante.

Tale quadro ecocontrastografico è stato confermato dal rilievo TC.

È stata posta quindi indicazione alla nefrectomia e il referto istologico ha posto diagnosi di carcinoma renale a cellule chiare, grado II di malignità istologica.

Discussione. Il riscontro di formazioni cistiche ai reni può essere secondario a diverse condizioni; la più importante tra queste è la malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD). [1]

L'ADPKD colpisce circa 300.000-600.000 persone negli Stati Uniti ed è ugualmente distribuita nel mondo senza differenza di sesso e razza.

Le complicanze più frequentemente associate sono:

- ipertensione
- pielonefriti ed infezioni cistiche renali
- insufficienza renale terminale richiedente terapia sostitutiva in circa il 50% dei pazienti

Il carcinoma epiteliale renale è una complicanza rara ma possibile; in letteratura sono riportati dal 1934 circa 50 casi di carcinoma epiteliale renale in ADPKD e dal 1954 in solo 11 casi il carcinoma era bilaterale. [2-3]

I principali caratteristiche epidemiologiche che differenziano il carcinoma in ADPKD da quello della popolazione generale sono: età precoce, febbre, metastasi alla diagnosi, bilateralità.

Conclusioni. I dati della letteratura suggeriscono che la diagnostica per immagini del K renale su ADPKD è più complessa di quella sulla popolazione generale. È opportuno quindi eseguire un follow-up ecografico particolarmente attento su tutti i pazienti affetti da ADPKD, compresi quelli in trattamento emodialitico e trapiantati.

L'evidenza di aspetti "complex" di tali cisti come echi interni disomogenei, setti interni, irregolarità parietali fino a nodulazioni aggettanti nel lume, consiglia una valutazione ecografica con m.d.c. (CEUS) che è da considerarsi metodica affidabile e paragonabile alla TC. [4]

Bibliografia:

- 1) Jared J. Grantham. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl Med 2008; 359: 1477-85
- 2) Yu-Lung Chang, Hsiao-Jen Chung. Bilateral renal cell carcinoma in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Chin Med Assoc 2007; vol 70: No 9; 403 - 405
- 3) Douglas S. Keith et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1994; 4: 1661-1669
- 4) G. Ascenzi, et al. Complex Cystic Renal Masses: Characterization with Contrast-enhanced US, Radiology 2007;243:158-165.

PO

PATTERN EVOLUTIVO DEI BIOMARCATORI DI INFIAMMAZIONE E DEI FATTORI DI RISCHIO NON TRADIZIONALI DOPO TRAPIANTO RENALE

Panuccio V, Parlongo G, Catalano C, Cutrupi S, Pizzini P, Biondo A, Tripepi R, Provenzano F, Tripepi G, Zoccali C
Cnr-Ibim & Uo di Nefrologia, Reggio Calabria

Il recupero della funzione renale dopo trapianto induce una drammatica riduzione dell'alto rischio cardiovascolare. Questo fenomeno è apparentemente paradossale in quanto avviene a fronte di un aumento dei fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione, l'ipercolesterolemia o il diabete. Tuttavia i fattori di rischio non tradizionali sono stati finora poco studiati e non ci sono analisi sistematiche dell'evoluzione longitudinale di questi fattori e delle loro inter-relazioni dopo trapianto renale. Abbiamo esaminato il problema in una serie incidente di 59 pazienti (33 M e 26 F) (donatore cadavere: n=55; donatore vivente n=4). La funzione renale, 3 biomarcatori dell'infiammazione/immunità innata [Proteina C reattiva (PCR), IL-6, Procalcitonina], un reattante inverso della fase acuta [albumina] e la molecola fondamentale nella trasduzione infiammazione-trombosi [Fibrinogeno] sono stati rilevati sequenzialmente prima del trapianto renale e alla stabilizzazione funzionale del trapianto (dimissione dei pazienti dal centro). Dall'analisi sono stati esclusi 5 pazienti con fallimento precoce del trapianto (<1 mese). In 35 dei 54 pazienti con trapianto renale funzionante erano disponibili anche controlli a maggior distanza temporale (6-12 mesi). Il campionamento biologico è stato sempre effettuato in fase di stabilità clinica, in assenza di complicanze infettive.

Il filtrato glomerulare post trapianto (MDRD) era 44 ± 24 ml/min/1.73 m². L'infiammazione sistemica mostrava una modesta tendenza a ridursi se analizzata in termini di PCR (pre-trapianto: mediana 3.2 mg/l, 1.0-5.2 mg/l vs post-trapianto: 1.1 mg/l, 0.5-3.4 mg/l; p=0.08) mentre la procalcitonina (un fondamentale elemento dell'immunità innata che segnala risposte ad agenti esogeni) subiva un marcato calo post trapianto (mediana: 0.79 ng/ml, vs 0.13 ng/ml -84 %, p<0.001). Parallelamente il fibrinogeno si riduceva da 372 ± 85 mg/dl a 322 ± 85 mg/dl (-15%, p<0.001). L'evoluzione temporale della Procalcitonina e del fibrinogeno era dissociata da quella della più importante citochina infiammatoria che rimaneva immutata (IL-6: 4.3 pg/ml, 2.0-7.0 pg/ml vs 5.1 pg/ml, 2.6-7.3 pg/ml; P=0.09) mentre il principale marcatore inverso di infiammazione, l'albumina subiva una netta riduzione post trapianto (4.6 ± 0.6 g/dl vs 3.2 ± 0.4 g/dl, P<0.001). Nell'insieme (analisi di regressione per misure ripetute) la procalcitonina era il più forte correlato del filtrato glomerulare (r=-0.75, p<0.001), seguita dal fibrinogeno (r=-0.37, p<0.001) e dalla PCR (r=-0.36, p<0.001). L'IL-6 non correlava con il filtrato glomerulare (r=-0.04, p=0.73). Questa osservazione è potenzialmente rilevante in quanto i dati

(segue)

disponibili nell'insufficienza renale cronica non mostrano un'influenza maggiore del GFR sui livelli circolanti di procalcitonina. L'analisi a distanza (6-12 mesi) confermava la dissociazione nell'evoluzione temporale tra procalcitonina (0.69 ng/ml → 0.12 ng/ml → 0.07 ng/ml, p<0.001) e fibrinogeno (367 mg/dl → 318 mg/dl → 287 ng/dl, p<0.001) da un lato e PCR e IL6 (NS) dall'altro.

Dopo trapianto renale si verifica una consistente riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno. I dati mostrano per la prima volta che tale fenomeno è associato a una regressione di solo alcune alterazioni dell'immunità innata (Procalcitonina). Nell'insieme questi risultati suggeriscono che la riduzione della tendenza alle complicazioni trombotiche sia una componente rilevante per spiegare la riduzione del rischio cardiovascolare dopo trapianto renale.

PO

BODY MASS INDEX CONTINUO COME FATTORE DI RISCHIO INDIPENDENTE PER L'OUTCOME DEL TRAPIANTO RENALE

Papalia T, Greco R, Lofaro D, Maestripieri S, Mancuso D, Bonofiglio R
Uo Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Annunziata, Cosenza

Introduzione. È noto che un alto BMI (body mass index) si associa ad elevata mortalità cardiovascolare e ad aumentato rischio di ESRD nella popolazione generale. Tale andamento si riscontra anche nei pazienti con trapianto renale sebbene diversi studi retrospettivi non sempre hanno riportato risultati univoci.

Scopo di questo studio è valutare se il valore numerico del BMI sia un fattore di rischio indipendente per l'outcome del graft in una popolazione di trapiantati renali.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente 194 pazienti con trapianto renale (128 maschi e 66 femmine, età media al momento del trapianto di 43.9 aa), con un follow-up di 5 aa. Il BMI era stato calcolato con il peso e l'altezza al momento del trapianto. Sono state effettuate analisi uni e multivariate, usando il modello di regressione di Cox (proportional hazard), per determinare l'associazione tra BMI numerico e sopravvivenza del graft. Nell'analisi multivariate il modello è stato aggiustato sia per le covariate classiche (età, sesso, tempo di dialisi, HLA mismatch, stato del donatore) sia per le variabili DGF, AR e CAN che solitamente condizionano la sopravvivenza del graft.

Risultati. Al momento del trapianto il BMI medio era 24.4 ± 2.65 kg/m². Nell'analisi univariate emerge che l'età (p 0.049), il BMI (p 0.005), la DGF (p 0.009), l'AR (p < 0.0001) e la CAN (p 0.001) sono statisticamente correlate con un peggior outcome del trapianto. Nell'analisi multivariate solo il BMI (p 0.013), la DGF (p 0.030) e l'AR (p < 0.0001) risultano correlate alla perdita del graft (Tab. I).

Conclusioni. Questo lavoro ha analizzato il BMI numerico, a differenza di altri autori che riportano la stratificazione in categorie (Classificazione secondo WHO). Variazioni di BMI all'interno della stessa categoria rappresentano un fattore indipendente di rischio di perdita del trapianto renale (rientro in dialisi entro i 5 anni). L'aggiustamento del peso pre-trapianto è una strategia, che dovrebbe essere applicata universalmente.

(segue)

Tabella I - Analisi uni e multivariate dei fattori di rischio per perdita del graft nel tempo

	Univariata			Multivariata		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Età	1.042	1.01-1.09	0.049	1.033	0.99-1.08	0.149
Sesso (femminile)	0.852	0.30-2.42	0.763	0.451	0.15-1.34	0.152
BMI numerico	1.172	1.05-1.31	0.005	1.218	1.04-1.42	0.013
Età dialitica	1.012	0.93-1.11	0.783	0.986	0.86-1.14	0.847
Donatore (vivente)	0.483	0.06-3.64	0.481	0.252	0.03-1.96	0.188
HLA Mismatch (≤3)	0.904	0.35-2.34	0.835	0.926	0.54-1.56	0.780
DGF	3.640	1.40-9.45	0.009	2.883	1,1-7.51	0.030
AR	9.529	3.59-25.26	<0.0001	9.649	3.48-26.72	<0.0001
CAN	6.094	2.14-17.32	0.001	1.858	0.64-5.40	0.256

NA

ESITO FAVOREVOLE DI ANGIOPLASTICA E STENTING DI STENOSI DELL'ARTERIA DI RENE TRAPIANTATO DA DONATORE A CUORE NON BATTENTE: UN CASO CLINICO

Piotti G, Rampino T, Bedino G, Bosio F, Gregorini M, Esposito P, Corradetti V, Valsania T, Rocca C, Pattonieri EF, Dal Canton A
 Unità Di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Irccs Fondazione Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Pavia

Un uomo di 67 anni, portatore di trapianto di rene da circa 2 mesi, si presentò alla nostra attenzione per anuria.

Il paziente, iperteso da tempo imprecisato, aveva sofferto di insufficienza renale cronica secondaria a nefroangiosclerosi ed aveva eseguito trattamento emodialitico extracorporeo dal 2002 al settembre 2008, quando era stato sottoposto a uno dei primi trapianti di rene in Italia da donatore a cuore non battente presso la nostra Unità Operativa; il decorso post-operatorio era stato caratterizzato da una ritardata ripresa funzionale; alla dimissione la creatinemia era 2.5 mg/dl.

Al momento del ricovero il paziente, in triplice terapia immunosoppressiva con ciclosporina, micofenolato e cortisone, riferiva anuria da un paio di giorni, dispnea e astenia; l'esame obiettivo evidenziava uno stato anasarco; gli esami ematochimici mostravano un netto peggioramento della funzione renale (creatinemia 4.5 mg/dl); l'esame ecografico mostrava la presenza di stent ureterale in sede e non documentava dilatazione delle vie urinarie nonostante la presenza di linfocele, il color-doppler escludeva patologie maggiori a carico dell'arteria e della vena renale; l'ecocardiogramma non mostrava difetti di meccanica o funzione cardiaca.

Impossibilitati ad eseguire la biopsia renale in quanto il paziente aveva assunto ticlopidina fino al giorno del ricovero, nel sospetto di rigetto acuto, somministriamo 3 boli di metilprednisolone, ma la terapia rimase senza beneficio; per la persistenza di anuria e dispnea e l'ulteriore peggioramento degli indici di funzione renale (urea 188 mg/dl), fummo costretti a sottoporre il paziente a dialisi per 3 settimane. Anche il tentativo di riposizionamento dello stent ureterale e il drenaggio percutaneo del linfocele non diedero risultati se non un transitorio ripristino della diuresi.

La biopsia renale eseguita 5 giorni dopo il ricovero mostrò un quadro di necrosi tubulare acuta diffusa.

Dopo 3 settimane, nel corso delle quali una volemia adeguata fu ripristinata con la dialisi e venne somministrata dopamina a dosaggio renale, assistemmo all'inversione degli elettroliti urinari e all'elevazione degli indici di resistenza del flusso arterioso, 2 reperti che ci indussero a sottoporre il paziente ad angiografia. L'esame angiografico documentò una stenosi dell'arteria renale del donatore, che venne trattata con angioplastica e stenting; la ripresa della diuresi e dell'attività depurativa del rene trapiantato furono immediate tanto è vero che la dialisi fu immediatamente sospesa e il paziente venne dimesso con un valore di creatinemia di 1.5 mg/dl.

Dalla dimissione del dicembre 2008 ad oggi, il paziente è stato ricoverato nuovamente per 2 episodi di ureopsi e per insufficienza renale acuta secondaria a flutter atriale, ricovero attualmente in corso. Il valore di creatinemia fino a quest'ultimo episodio era di circa 2 mg/dl, testimoniando la buona riuscita di dilatazione e stenting della stenosi vascolare a distanza di 6 mesi.

CO

EVEROLIMUS (C0 8-12 NG/ML) IN ASSOCIAZIONE A CONCENTRAZIONI MOLTO BASSE DI CICLOSPORINA NEL TRAPIANTO RENALE: FOLLOW UP A 24 MESI DELLO STUDIO EVEREST

Scolari M¹, Salvadori M², Citterio F³, Rigotti P⁴, Cosu M⁵, Dal Canton A⁶, Tisoni G⁷, Bonucchi D⁸, Pisani F⁹, Gubbiotti G¹⁰, Piredda G¹¹, Busnach G¹², Sparacino V¹³, Bartezaghi M¹⁴, Corbetta G¹⁴

¹U.O. Nefrologia e dialisi, Centro Trapianti di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²Nefrologia Trapianti e Dialisi, Policlinico di Careggi, Firenze; ³Istituto di Clinica Chirurgica, Policlinico Gemelli, Roma; ⁴Centro Trapianti Rene e Pancreas, Clin. Chirurgica III, Ospedale Policlinico, Padova; ⁵Div. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale Civile Ss. Annunziata, Sassari; ⁶U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Policlinico S. Matteo - Irccs, Pavia; ⁷Centro Trapianti, Chirurgia Generale I, Ospedale S. Eugenio, Roma; ⁸S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ao Universitaria Policlinico, Modena; ⁹Di Trapianti D'organo, Ospedale Civile S. Salvatore, L'Aquila; ¹⁰Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; ¹¹Div. Nefrologia e Dialisi, Ao G. Brotzu, Cagliari; ¹²S.C. Nefrologia e Dialisi e Terapia Medica del Trapianto Renale - Ao Niguarda Ca' Granda, Milano; ¹³Nefrologia con Trapianti, Ao Civico e Benfratelli, Palermo; ¹⁴Dipartimento Medico, Novartis Farma Spa, Origgio (Va)

L'associazione di everolimus (EVR) con livelli ematici (CO) 8-12 ng/ml e ciclosporina (CsA, Neoral) a concentrazioni molto basse (C2 < 400 ng/ml al mese 6, gruppo uEVL) ha consentito una bassa incidenza di rigetto acuto confermato istologicamente (BPAR), una buona funzionalità renale ed inoltre una migliore sopravvivenza del rene a 6 mesi (M6), in riceventi di trapianto renale (RTx) da donatore deceduto, in confronto a EVR a dosi standard (CO 3-8 ng/ml) e basse concentrazioni di CsA (gruppo sEVL, studio Everest).

Scopi. Vengono presentati i risultati dell'estensione osservazionale al M24.

Metodi. Sono stati considerati i RTx che hanno completato lo studio Everest al M6. L'osservazione è stata condotta al M12, M18 e M24.

Risultati. Dei 252 RTx che hanno completato lo studio core sono stati esclusi 29 RTx (11.5%; 1.2% per rifiuto consenso, 1.6% per controindicazioni all'estensione, 8.7% per interruzione del trattamento o violazioni del protocollo nello studio core). Complessivamente 223 RTx (M:F 145:77), età media 45.5±11 anni hanno preso parte all'estensione (uEVL: n=111; sEVL: n=112).

Nel gruppo uEVL e in quello sEVL le dosi medie di EVR a 24 mesi erano rispettivamente 2.2±1.1 e 1.45±0.6 mg/die, quelle di CsA 1.38±0.7 e 1.62±0.5 mg/kg/die. I livelli ematici di EVR (CO) erano 8.2±3.5 e 6.2±2.1 ng/ml, quelli di CsA (C2) 331±159 e 408±159 ng/ml rispettivamente.

(segue)

PO

NEUTROPHIL-GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL): UN NUOVO BIOMARKER DI DELAYED GRAFT FUNCTION (DGF) NEL TRAPIANTO RENALE

Rolla D¹, Tasso F¹, Gherzi M¹, Massarino F¹, Bellino D¹, Marsano L¹, Fontana I¹, De Grandi R², Pasquini P³, Paoletti E¹, Cannella G¹

¹Divisione di Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova; ²Laboratori Centrali, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova; ³Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova

Introduzione. Il Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin (NGAL) è una proteina appartenente alla superfamiglia delle lipocaline espressa dal tubulo renale danneggiato durante i processi di riepitelizzazione, che agisce modulando l'utilizzo del ferro, cruciale nei processi di rigenerazione tubulare e la cui escrezione urinaria aumenta in caso di danno renale di natura tossico-ischemica.

Scopo. Scopo dello studio è stato confrontare i livelli plasmatici e urinari di NGAL in pazienti con DGF rispetto a quelli di soggetti con immediata ripresa della funzione renale dopo trapianto di rene.

Pazienti e Metodi. Sono stati studiati 16 pazienti con DGF e 5 con immediata ripresa funzionale. La DGF è stata definita secondo la formula: $CRR2 < 30\% [CRR2 = (creatinemia \text{ del giorno } 1 - \text{creatinemia del giorno } 2) \times 100 / \text{creatinemia del giorno } 1]$.

Le determinazioni plasmatiche e urinarie del NGAL sono state effettuate al tempo 0 (2 h dopo il Tx) e dopo 1, 4 e 8 gg. con ELISA NGAL KIT (Antibodyshop).

Sette pazienti con DGF sono stati sottoposti a biopsia del graft in 8^a giornata (3 NTA - 1 rigetto II b - 1 pielonefrite acuta - una nefroangiosclerosi avanzata con foscità da CNI - 1 biopsia senza lesioni evidenzabili).

Risultati. I livelli plasmatici basali di NGAL nei 5 soggetti di controllo (926±23.5 ng/ml) erano sovrapponibili a quelli dei 16 pazienti con DGF (847±33.2), con un declino significativo in 4^a giornata soltanto nei controlli (607±141.5 versus 832±41; p<0.05). La concentrazione urinaria di NGAL nei controlli si riduceva da 701±89 a 137±67 ng/ml (p<0.001) mentre non si modificava nei pazienti con DGF (da 703±76 a 716±62 ng/ml). Tale differente comportamento era statisticamente significativo (t-test tra i due gruppi p<0.01).

Nel soggetto con rigetto II b i livelli di NGAL urinario in 4^a e in 8^a giornata risultavano lievemente superiori rispetto a quelli dei pazienti con NTA, mentre erano sensibilmente ridotti nel soggetto con segni di effetto tossico del CNI su rene nefroangiosclerotico.

Conclusioni. Lo studio della concentrazione plasmatica e urinaria seriate di NGAL nelle fasi precoci del Tx dimostra che la determinazione urinaria in 4^a giornata può costituire un biomarker sensibile e precoce di danno tubulare, sia sostenuto da un insulto ischemico (NTA), sia da un evento infiammatorio come il rigetto acuto sia da un danno tossico-ischemico (nefrotossicità da CNI). Pur con i limiti di questa casistica, non sembra invece possibile stabilire una chiara correlazione tra i livelli urinari di NGAL e il quadro istopatologico responsabile di DGF.

Nel gruppo uEVL nessun paziente è deceduto e 3 trapianti sono andati persi (CAN).

Nel gruppo sEVL 1 RTx è deceduto (infarto miocardico) e un trapianto è stato perso (glomerulosclerosi focale segmentale). Complessivamente la probabilità di sopravvivenza del paziente a 24 mesi era del 98.6 e 97.7% rispettivamente nei gruppi uEVL e sEVL; la probabilità di sopravvivenza pura del trapianto era rispettivamente 95.2 e 89.3 (p<0.05). Durante l'estensione (6-24 mesi) sono stati diagnosticati 4 BPAR nel gruppo uEVL (3 IA-IB, 1 IIA) e 1 nel gruppo sEVL (IB), con un'incidenza cumulativa di BPAR a 24 mesi del 15,7% e 15,0% rispettivamente. La funzionalità renale (GFR secondo Nankivell) a 24 mesi è simile nei due gruppi (uEVL 63.0±18 ml/min; sEVL 66.4±18 ml/min). In entrambi i gruppi la GFR risulta stabile o in leggero miglioramento dal 3° al 24° mese.

Nove RTx (8,1%) nel gruppo uEVL (aumento creatinemia; pancreatite; anemia; edema; infezione vie urinarie; mucosite/afiosi orale; ascesso addominale; dolore articolare; proteinuria) e 4 RTx (3,6%) nel gruppo sEVL (iperplasia gengivale, proteinuria, polmonite interstiziale e mancanza di efficacia) hanno interrotto il trattamento con EVR durante l'estensione.

Conclusioni. EVR in associazione a basse dosi di CsA è efficace e ben tollerato e consente il mantenimento di una buona funzione renale in RTx da donatore deceduto 2 anni dal trapianto. Nel gruppo uEVL, con livelli ematici di EVR più elevati (8-12 ng/ml nei primi 6 mesi post-Tx, poi 6-10 ng/ml) ed una minore concentrazione di CsA, si è osservata una migliore sopravvivenza del trapianto rispetto a sEVL. Nello studio di estensione (M6-M24) non si sono osservate differenze tra i due gruppi in merito alla GFR, all'incidenza di BPAR e alla tollerabilità complessiva del trattamento.

PO

C4d IN BIOPSIE PROTOCOLLARI DI TRAPIANTO RENALESepe V¹, Albrizio P², Adamo G², Serpieri N², Esposito P¹, Libetta C³, Dal Canton A³¹U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo, Pavia; ²Cattedra di Nefrologia, Università di Pavia, Pavia; ³U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione Irccs Policlinico San Matteo e Cattedra di Nefrologia, Università di Pavia, Pavia

La recente classificazione BANFF sul rigetto del trapianto renale (Solez K, 2008) considera la capillarite peritubulare diffusamente positiva al C4d (PTC), un evento in grado di anticipare il rigetto subclinico mediato da anticorpi di almeno 1 anno. Il significato della positività focale al C4d è invece ancora incerto. Nel complesso la necessità di eseguire biopsie protocolcolari e il ruolo della positività al C4d è ancora in fase di discussione. Al fine di valutare l'andamento clinico del rene trapiantato ed eventualmente di svelare i casi di rigetto acuto subclinico, il nostro protocollo prevede l'esecuzione di una biopsia prima e di almeno una biopsia entro un anno dal trapianto. Riportiamo i dati riguardanti biopsie protocolcolari eseguite tra il 2006 ed il 2008 di 21 pazienti trapiantati renali. Età media 51±10 anni (media ± deviazione standard; intervallo, 35-67); sesso 14M, 7F; creatinemia (SCr) 1,87±0,89 mg/dl (0.93-4.5); proteinuria g/24 ore (PrU) 0,39±0,33 (0.15-1.74). La colorazione per il C4d si eseguiva con metodica immunostochimica su tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina. Controllo positivo era un rigetto iperacuto umorale intensamente positivo al C4d. Tutte le biopsie eseguite prima del trapianto erano negative al C4d. Positività focale capillare peritubulare al C4d si osservava in 1 (4.8%) paziente (donna; 49 anni; 4 mesi dal trapianto; SCr 1,0 mg/dl; PrU 1.74 g/24 ore) che mostrava un quadro istologico focale di rigetto vascolare. La paziente era trattata con anticorpi antitumorali al dosaggio complessivo di 3 mg/Kg peso corporeo. Al momento della biopsia protocolcolare la paziente assumeva triplice immunosoppressione con metilprednisolone, sirolimus e micofenolato mofetile. A 6 mesi dalla biopsia non si osservavano variazioni significative dei parametri di funzionalità renale (SCr 1.17 mg/dl; PrU 0.48 g/24 ore). Complessivamente il quadro istologico dei 21 pazienti biopsati mostrava 4 casi (19%) di rigetto acuto subclinico vascolare con alterazioni prevalentemente focali, tutti trattati con anticorpi antitumorali. Un solo caso (25%) dei 4 era positivo al C4d con negatività per anticorpi anti-HLA del donatore. Tale analisi non era disponibile negli altri 3 casi di rigetto acuto vascolare negativi al C4d. Tutti i casi di rigetto acuto subclinico sono stati trattati e non hanno mostrato variazioni della funzionalità renale entro 6 mesi dalla biopsia renale. Non si osservavano episodi di rigetto acuto cellulare. In conclusione si può affermare che le biopsie protocolcolari consentono di evidenziare quadri istologici di rigetto acuto subclinico che nella nostra esperienza caratterizzano il 19% dei pazienti entro 1 anno dal trapianto renale. Di questi solo il 25% ha mostrato positività capillare peritubulare focale al C4d. La nostra analisi retrospettiva ci consente di confermare l'utilità di eseguire biopsie protocolcolari al fine di individuare casi di rigetto acuto subclinico altrimenti non diagnosticabili. Nella nostra esperienza la positività focale per il C4d appare complementare nella diagnosi e non ha influenzato l'intervento terapeutico.

il tempo di ischemia calda/fredda, numero di mismatch HLA tra donatore e ricevente e funzione renale.

Conclusioni. Il presente studio conferma l'esistenza di MCT nel trapianto renale, fenomeno che sembra riguardare essenzialmente le cellule epiteliali. Non è stato possibile evidenziare alcuna correlazione tra MCT e molteplici fattori immunologici e non immunologici; soprattutto questo fenomeno non sembra essere correlato con il tipo di danno istologico. Il presente studio è il primo che documenta che MCT è pre-esistente al trapianto e ne confronta l'entità prima e dopo l'atto chirurgico.

CO

IL CHIMERISMO PRETRAPIANTO NON INFLUENZA LA SOPRAVVIVENZA E LA FUNZIONE DEL RENE TRAPIANTATOSerpieri N, Arra M, Mangione F, Esposito C, Grosjean F, Villa L, Castoldi F, Maggi N, Migotto C, Esposito V, Pertile E, Dal Canton A
Nefrologia, Irccs Policlinico San Matteo, Università Di Pavia, Pavia

Introduzione. Il microchimerismo tissutale (MCT) è definito dalla presenza di una piccola quota di cellule di derivazione del ricevente nel graft. Esso è stato studiato nel trapianto di organi solidi in relazione alla tolleranza immunologica a lungo termine; tuttavia l'origine delle cellule chimeriche ed il loro ruolo clinico ed immunologico non sono tuttora del tutto chiariti.

Scopo. Abbiamo analizzato la presenza ed il fenotipo delle cellule chimeriche in biopsie renali, confrontando l'entità del fenomeno prima e dopo il trapianto. Abbiamo valutato la correlazione tra MCT e diversi fattori immunologici e non immunologici, danno istologico, sopravvivenza del graft e funzione renale.

Metodi. Abbiamo selezionato 12 pazienti di sesso maschile, riceventi di trapianto renale da donatore deceduto di sesso femminile presso il nostro Centro. Abbiamo analizzato le biopsie pre-trapianto e le biopsie effettuate entro 12 mesi dall'atto chirurgico per indicazione clinica o secondo follow-up protocolcolare mediante ibridazione *in situ* (FISH) con una sonda marcata con fluorocromo verde specifico per una regione centromerica del cromosoma Y. Abbiamo raccolto i dati relativi ai tempi di ischemia calda e fredda, al numero di mismatch HLA donatore-ricevente, alla funzione renale al momento della biopsia. I pazienti sono quindi stati suddivisi in 3 gruppi sulla base della diagnosi istopatologica: danno immuno-mediato (n=4), danno non immuno-mediato (n=4), tessuto indenne (n=4). Per la caratterizzazione fenotipica delle cellule microchimeriche è stata abbinata alla FISH una colorazione immunostochimica per marcatori endoteliali ed epiteliali.

Risultati. MCT è stato identificato in tutti i pazienti. È stato evidenziato un certo grado di MCT nelle biopsie pre trapianto, sia nel compartimento glomerulare che in quello tubulo-interstiziale (4.8 ± 2.5% e 7.02 ± 4% rispettivamente). Nelle biopsie post trapianto la quota di MCT è risultata significativamente aumentata (glomeruli 15.75 ± 7.3%, tubulo-interstizio 15.38 ± 8.6%; p < 0.0005 e p < 0.013 rispettivamente). Queste cellule sono inoltre risultate principalmente positive per la citocheratina (marcatore epiteliale). Nessuna delle cellule chimeriche è risultata positiva per il CD31 (marcatore endoteliale). Alcune cellule chimeriche presenti nell'interstizio sono risultate negative per entrambi i marcatori epiteliale ed endoteliale, essendo verosimilmente costituite da elementi infiammatori. L'entità di MCT post-trapianto non è risultata significativamente correlata al tipo di lesione istologica. Inoltre non è stata evidenziata alcuna correlazione tra questo fenomeno ed

(segue)

CO

IL TRATTAMENTO CRONICO CON RAPAMICINA INDUCE INSULINO-RESISTENZA MEDIANTE L'ATTIVAZIONE DI AKT

Tataranni T, Mangino M, Cariello M, Schena FC, Grandaliano G

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari, Bari

Introduzione. La rapamicina è un farmaco immunosoppressore utilizzato nella terapia di mantenimento del trapianto renale che inibisce selettivamente mTOR, sensore dei livelli nutritivi ed energetici cellulari. Fra gli effetti indesiderati della rapamicina, l'insulino-resistenza potrebbe dunque imputarsi all'alterazione dei segnali che caratterizzano la pathway di mTOR. mTOR è in grado di assemblarsi in due complessi, distinti dal punto di vista funzionale e strutturale: mTORC1 ed mTORC2. Il complesso mTORC1, in cui mTOR lega Raptor, è un effettore a valle della via del fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3K)/AKT e regola la traduzione proteica tramite la chinasi ribosomiale p70-S6k. mTOR, assemblato a Rictor, costituisce il complesso mTORC2 che fosforila AKT in Ser473 attivandolo.

Scopi. Valutare a livello periferico l'effetto della rapamicina sulle chinasi a monte e a valle di mTORC 1 e 2 ed individuare una possibile correlazione fra il loro stato di attivazione e l'insulino-resistenza.

Pazienti e Metodi. I linfomonociti periferici (PBMC) sono stati isolati da soggetti sani (CTRL=10) e da riceventi di trapianto renale in terapia con rapamicina (RAPA=40) o inibitori della calcineurina (CNI=10). Tutti i pazienti trapiantati ricevevano terapia steroidea a basse dosi. I due gruppi, CNI e RAPA, non differivano per le principali caratteristiche cliniche e demografiche. I livelli di p70-S6k (pT389), p70-S6k totale, AKT (pS473) e AKT totale sono stati dosati mediante un saggio ELISA quantitativo (Invitrogen). L'espressione delle relative proteine totali e quella di Rictor è stata, inoltre, valutata mediante western blotting. L'indice HOMA è stato determinato sulla base dell'insulinemia (I₀) e della glicemia (G₀) a digiuno, secondo la formula (I₀×G₀)×22.5. I livelli di rapamicinemia, glicemia e insulinemia sono stati dosati con metodiche standard di laboratorio.

Risultati. A livello periferico i pazienti trattati con rapamicina presentano, come atteso, una riduzione della fosforilazione di p70-S6k. Il rapporto fosfo-p70/p70 totale è inversamente correlato con i livelli di rapamicinemia (r=-0,6; p=0,0002). Rispetto ai gruppi CNI e CTRL, il gruppo RAPA presenta un aumento dell'espressione proteica di Rictor. Nei pazienti RAPA si osserva, inoltre, un incremento significativo dell'espressione proteica di AKT (191.5±24,1ng/ml) rispetto a CTRL (69.6±15,6ng/ml p=0,01), e CNI (62.7±12,4ng/ml p=0,01) ed un aumento altrettanto significativo della fosforilazione di AKT in Ser473 (3.2±0,5ng/ml) rispetto ai pazienti CNI (0.5±0,1ng/ml p=0,02) ed ai soggetti controllo (0.23±0,07ng/ml p<0,0001). Lo stato di attivazione di AKT non è influenzato dai livelli

(segue)

ematici del farmaco ($r=-0.03$; $p=0.8$), ma correla direttamente con la glicemia ($r=0.33$; $p=0.04$) e con l'HOMA ($r=0.44$; $p=0.005$). D'altro canto, tali indici non correlano né con i livelli ematici del farmaco né con i livelli di fosforilazione di p70-S6k.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che: 1. L'inibizione di mTORC1 risente della concentrazione ematica della rapamicina; 2. Il farmaco induce l'attività di mTORC2 tramite l'incremento della sintesi proteica di Rictor; 3. L'attivazione di AKT che ne consegue è associata allo sviluppo di insulino-resistenza nei pazienti con trapianto renale.

NA

STIMA E CALCOLO DEL FILTRATO GLOMERULARE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI IN ATTESA DI TRAPIANTO DI FEGATO

Tinti F¹, Lai S¹, Umbro I¹, Barile M¹, Mordenti M², Ammendolea C¹, Meçule A¹, Ginanni Corradini S², Rossi M³, Poli L³, Berloco PB³, Mitterhofer AP¹

¹Uo Nefrologia B, Dai Nefro-Urologico, ¹° Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università Di Roma; ²Uo Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Dai Malattie Apparato Digerente ed Endoscopia Digestiva, ¹° Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università Di Roma; ³Uo Trapianti d'organo, Dip.To di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e Trapianti d'Organo, ¹° Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma

La creatinemia nei pazienti con insufficienza epatica terminale in attesa di trapianto di fegato (ESLD-aT) è un parametro del Model of End Stage Liver Disease (MELD) ed insieme al filtrato glomerulare (FG) è correlata con la sopravvivenza del paziente nel pre e post-trapianto di fegato. La creatinina nei pazienti ESLD-aT è un bias noto ed accettato a causa dello stato di malnutrizione proteica, di ridotta massa muscolare, ridotta sintesi di creatina epatica e aumentata secrezione tubulare di creatinina, presenti in questi pazienti. Il coinvolgimento nefrologico nei pazienti ESLD-aT può avvenire in corso di numerose condizioni, alcune strettamente legate all'ipertensione portale e generalmente responsabili di nefropatia funzionale, altre legate al grado di insufficienza epatica e/o a specifiche patologie primitive epatiche e renali, oltre a fattori di rischio classici in particolare la nefropatia diabetica, responsabili di nefropatia organica. Inoltre la valutazione della funzionalità renale è un criterio di indicazione al trapianto combinato fegato-rene.

Scopo. Valutare la funzionalità renale in pazienti ESLD-aT.

Materiali e Metodi. Ad oggi, in 53 pazienti (37 M, 16 F) ESLD-aT è stata monitorata la funzionalità renale valutando la creatinemia (mg/dl) e diversi metodi di misurazione e stima del FG (ml/min/1.73m²): clearance della creatinina 24/h (CCI), Cockcroft and Gault (CG), Modified Diet Renal Disease (MDRD) 4 e 6 parametri.

Risultati. I risultati preliminari ottenuti sono stati espressi come media±SD, mediana, rispettivamente: la creatinemia è risultata 1.19±0.6 mg/dl, 1.07 mg/dl; CCI 62.54±32.11 ml/min, 58.09 ml/min; CG 73.5±28.31 ml/min, 69.7 ml/min; MDRD(6) 66.95±25.97, 66.38 ml/min; MDRD(4) 73.25±28.17 ml/min, 69.27 ml/min.

Conclusioni. Dai risultati preliminari ottenuti, lo studio della funzionalità renale valutata con la creatinemia è risultato essere nella norma in questo gruppo di pazienti, nonostante sia la stima (CG, MDRD) che il calcolo (CCI) del FG abbiano dimostrato una riduzione della funzionalità renale. La stima con la CG e la MDRD(4) sembrano sopravvalutare il FG rispetto alla CCI, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa. Pertanto anche altri parametri (patologie pretrapianto, MELD, BMI, Edco-doppler vasi renali) dovranno essere considerati nella valutazione della funzionalità renale in questi pazienti.

NA

TACROLIMUS IN MONOSOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA NEL TRAPIANTO DI RENE: MONITORAGGIO DEI LIVELLI SIERICI DEL FARMACO E DEI FR DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Tinti F¹, Meçule A¹, Barile M¹, Umbro I¹, Bacheloni A², Poli L³, Berloco PB³, Mitterhofer AP¹

¹Uo Nefrologia B, Dai Nefro-Urologico, ¹° Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma; ²Uos Patologia Clinica Generale e dei Trapianti d'organo, ¹° Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma; ³Uo Trapianti D'organo, ¹° Facoltà Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma, Roma

La monosomministrazione giornaliera del tacrolimus a rilascio prolungato (mpTac) può migliorare la compliance dei pazienti trapiantati di rene (pz-tr), ridurre la variabilità dei livelli ematici del farmaco e l'incidenza di RA e/o cronico. I pz-tr seguono quasi sempre una terapia multi-farmacologica per la presenza di varie patologie spesso secondarie alla terapia anti-rigetto, come iperPA, dislipidemia, diabete e responsabili di un aumento del rischio cardiovascolare (CV) e aumento della mortalità. Pertanto, l'adesione alla terapia può risultare compromessa e questa condizione può associarsi sia ad un aumento della creatinina sierica, episodi di rigetti acuti spesso subclinici e/o disfunzione del trapianto acuta o cronica, sia ad uno scarso controllo dei fattori di rischio CV, a sua volta associato ad un aumento della mortalità e a disfunzione cronica del trapianto.

Scopo. Valutare dopo conversione da Tac in duplice somministrazione (Prograf[®]) a mpTac (Advagraf[®]) le variazioni dei livelli sierici del Tac, le interazioni con i farmaci immunosoppressori associati, gli effetti su funzionalità renale, glicemia, lipidi sierici e pressione arteriosa.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati ad oggi 40 pz-tr, da almeno 2 anni stabili in terapia con Prograf[®], micofenolato mofetile/ac. micofenolico (MMF/ac.MF) e steroidi: 20 di questi pazienti sono stati convertiti ad Advagraf[®] (rapporto 1:1 mg) (gruppo A) e 20 pazienti sono stati mantenuti con la terapia in corso (gruppo B). I pz-tr sono stati sottoposti ad esame clinico, e sono stati valutati ogni 10 gg nei 2 mesi precedenti e successivi la conversione i seguenti parametri: C_{min} Tac, C_{min} MMF/ac.MF, creatinemia (mg/dl), glicemia (mg/dl), assetto lipidico, PA (mmHg).

Risultati. Ad oggi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i parametri considerati prima e dopo conversione della terapia in ciascun paziente e tra i due gruppi.

Conclusioni. La mpTac non ha reso necessari per il tempo osservato significativi aggiustamenti del dosaggio dopo conversione e non è stato evidenziato un diverso andamento dei parametri di rischio CV.

CO

EFFICACIA DI UN PROTOCOLLO PRE-EMPTIVE NELLA PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA CMV DOPO TRAPIANTO DI RENE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA DI INDUZIONE CON CAMPATH-1H: ESPERIENZA PROSPETTICA MONOCENTRICA

Valerio F¹, Sandrini S¹, Bossini N¹, Sottini L¹, Setti G¹, Chiappini R¹, Aslam N¹, Cancarini G¹

¹U.O. e Cattedra Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. La prevenzione dell'infezione da CMV rappresenta uno degli obiettivi principali della gestione clinica del paziente sottoposto a trapianto (tx) di rene. Tra le strategie proposte, quella pre-emptive (monitoraggio di CMV-DNA e trattamento dei soli pazienti (pz) con evidenza di infezione) è stata da alcuni considerata meno sicura ed efficace rispetto alla profilassi convenzionale, soprattutto in caso di induzione con farmaci anti-infocitari.

Scopo. Confrontare l'efficacia e la sicurezza di una strategia pre-emptive per il monitoraggio dell'infezione da CMV, in pz sottoposti a terapia (tp) di induzione con Campath-1h o con Basiliximab.

Pazienti e Metodi. Tra gennaio 2005 e maggio 2008, 146 pz sono stati sottoposti presso il nostro Centro a tx di rene da donatore deceduto. In 126 casi (86%) è stato possibile applicare un protocollo di monitoraggio pre-emptive dell'infezione da CMV (dosaggio quantitativo di CMV-DNA in PCR ogni settimana nel 1° mese post-tx, ogni 15 giorni fino al 3° mese e ogni 30 giorni fino al 6° mese). In caso di infezione (viremia > 20.000 cp/ml) o malattia (sindrome virale e/o segni di danno tissutale) è stata effettuata tp antivirale con valganciclovir. Otto pz sono stati esclusi dallo studio per mancanza di dati completi circa la sierologia per CMV pre-tx del ricevente (R) e/o del donatore (D).

Risultati. Dei 118 pz considerati, 42 (36%) ricevevano induzione con Campath-1h e mantenimento con FK + Sirolimus (gruppo Ch); nei restanti 75 pz (64%) la tp prevedeva induzione con Basiliximab + steroide e mantenimento con un inibitore delle calcineurine + Sirolimus (38 pz) o micofenolato mofetile (MMF) (9 pz) o MMF+steroidi (26 pz) o azatioprina (2 pz) (gruppo Bx). Al tx, nel gruppo Ch e Bx rispettivamente 6 (14%) pz e 8 (11%) pz (p=NS) risultavano ad alto rischio per infezione da CMV (D+/R-). In tabella 1 sono riportati gli eventi di infezione e malattia osservati nei due gruppi durante i primi 6 mesi post-tx.

(segue)

Tabella I - Infezioni e malattia da CMV nei due gruppi.

	INFEZIONE		MALATTIA	
	Gruppo Campath (42 pz; 6 D+/R-)	Gruppo Basiliximab (75 pz; 8 D+/R-)	Gruppo Campath (42 pz; 6 D+/R-)	Gruppo Basiliximab (75 pz; 8 D+/R-)
N. eventi	4	8	3	1
Intervallo da tx				
media	1 mese	2 mesi	3 mesi	1 mese
range	1-2 mesi	1-3 mesi	1-6 mesi	-
Pz D+/R- con evento	2	4	3	1

A 6 mesi dal tx, nel gruppo Ch e Bx la probabilità di infezione era rispettivamente del 9.6% e 10.7% (p=NS), quella di malattia del 7.2% e 1.4% (p=NS). Nel gruppo Ch e Bx rispettivamente l'83% e l'88% dei pz non utilizzava valganciclovir nei primi 6 mesi post-tx.

Conclusioni. Nella nostra esperienza, la strategia pre-emptiva risulta efficace e sicura anche quando applicata a pz trattati con farmaci anti-linfocitari. Nessun pz a rischio standard ha presentato malattia da CMV. Nei pz trattati con Campath-1h l'incidenza di infezione è risultata inferiore al 10%, pari a quanto osservato nel gruppo con Basiliximab. L'uso di sirolimus può avere favorito la bassa incidenza di morbilità infettiva osservata.

POD

IL TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA DI VON HIPPEL-LINDAU (VHL): ESPERIENZA DI IMMUNODEPRESSIONE CON MTOR INIBITORI

Vigotti FN, Messina M, Tognarelli G, Lavacca A, Giraudi R, Mezza E, Di Vico MC, Boaglio E, Segoloni GP
Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale Molinette, Università di Torino, Torino

Scopo. Descrivere la nostra esperienza monocentrica relativamente al trapianto renale nel paziente affetto da malattia di VHL, in particolare nei termini di terapia immunodepressiva e di screening pre e post trapianto.

Materiali e Metodi. Presso il nostro Centro Trapianti dal giugno 2003 al marzo 2006 sono stati sottoposti a trapianto renale singolo tre pazienti affetti da malattia di VHL, le cui caratteristiche cliniche ed anagrafiche sono illustrate nella tabella sottostante.

Pz	Età attuale / sesso	Diagn VHL /pre-post tx	Feocromocitoma	RCC	Angioma retinico	Lesioni pancreas	Angioblastomi cerebellari
1	52/F	2004/post	Si	Si	Si	Si	No
2	46/M	1994/pre	No	Si	Si	No	Si
3	66/M	1999/pre	No	Si	No	Si	Si

In tutti i pazienti è stato effettuato un accurato screening pre-trapianto per escludere la presenza di neoplasie maligne in fase di attività. Uno dei pazienti ha ricevuto un rene da donatore vivente apparentato; in tal caso è stato effettuato test genetico specifico per la malattia di VHL sul donatore. Il follow-up post-trapianto è tutt'ora regolarmente in corso presso i nostri ambulatori dedicati.

Risultati. A gennaio 2009 i pazienti sono tutti vivi ed in buona salute con rene funzionante. Il follow-up medio è stato di 56.7 mesi (34 - 77). La Crs media è attualmente di 1.3 mg/dl.

Il regime immunodepressivo in corso prevede l'utilizzo di un mTOR inibitore (sirolimus in due casi, everolimus nel terzo caso) associato a steroidi a bassa dose; uno dei pazienti assume anche micofenolato mofetile.

NA

NEUROTOSSICITÀ DA TACROLIMUS IN TRAPIANTO DI RENE

Vallone C, Gropuzzo M, Tulissi P, Messa M, Romano G, Montanaro D
S.O.C Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Aou S. Maria della Misericordia, Udine

Le complicanze neurologiche nel trapianto di rene (riportate nel 6-20% dei pazienti) riconoscono cause iatrogene e fattori quali ipertensione, diabete, aterosclerosi acquisite durante la dialisi o nel post-trapianto. La neurotossicità da farmaci immunosoppressori si osserva preferenzialmente con ciclosporina, tacrolimus, corticosteroidi e OKT3. Gli inibitori della calcineurina sono potenti vasocostrittori e la vasocostrizione potrebbe causare danno microvascolare, alterazioni della barriera ematoencefalica ed effetto tossico sulle cellule gliali. I sintomi più frequenti includono tremori, nevralgie e neuropatie periferiche.

Riportiamo il caso di una paziente trapiantata di rene nel 2002 all'età di 54 anni dopo 16 anni di trattamento emodialitico per IRC in ipoplasia renale congenita, con funzione renale stabile su valori di creatinina 1.8 mg/dl e clearance della creatinina di 30 ml/min in terapia con steroide, micofenolato e tacrolimus. Tra le complicanze del post-trapianto della paziente segnaliamo stenosi dell'arteria renale trattata con angioplastica percutanea, osteonecrosi della testa femorale con necessità di sostituzione protesica, cataratta dell'occhio destro, diabete steroideo e carcinoma spinocellulare cutaneo al collo.

Dopo 7 anni dal trapianto compaiono diplopia e ptosi palpebrale ingravescenti prima omolaterali e successivamente (dopo 4 giorni) bilaterali associate a deficit della adduzione, elevazione e deviazione verso il basso dell'occhio destro da coinvolgimento del 3° nervo cranico (oculomotore comune), inoltre deficit dell'accomodazione pupillare da alterazione della componente intrinseca parasimpatica. Le sierologie virali, gli esami colturali, lo studio dell'autoimmunità sia su sangue che su liquor risultano negativi. Negative sono anche una TAC-PET total body ad escludere sindromi paraneoplastiche e ripetute TAC e RMN dell'encefalo ad escludere lesioni focali e vascolari maggiori. Nell'ipotesi di una neuropatia su base iatrogena viene sospesa la terapia con il tacrolimus ed iniziata terapia con m-TOR inibitori. Dopo 6 giorni dalla sospensione dell'inibitore della calcineurina, inizia un graduale miglioramento clinico oculare con pressoché completa scomparsa del quadro neurologico dopo circa 8 settimane. La funzione renale dopo l'introduzione dell'm-TOR inibitore è rimasta invariata.

Pz	Data tx	Donatore	Protocollo ID iniziale	Crs a 1 mese	Data inserimento	Protocollo ID attuale	Crs attuale
1	3/2/04	DD	TAC + MMF + ster	1.1 mg/dl	1 aa (2005)	SRL + ster	1 mg/dl
2	19/6/03	LRD	TAC + ster	1.6 mg/dl	2 aa (2005)	SRL + ster	1.4 mg/dl
3	17/3/06	DD	EVE + MMF + ster	2.1 mg/dl	15 gg-no CNI (2006)	EVE + MMF + ster	1.8 mg/dl

Uno scrupoloso follow-up clinico-strumentale post-trapianto ci ha consentito di diagnosticare, per poi rimuovere, le lesioni neoplastiche insorte *de novo* o incrementate volumetricamente dopo il trapianto: RCC, feocromocitoma e glucagonoma del pancreas nel paziente 1 (nel quale la malattia di VHL è stata diagnosticata solo dopo il trapianto), angioblastomi cerebellari nei pazienti 2 e 3 (malattia di VHL nota già prima del trapianto, con bonifica neurochirurgica solo in un caso, poiché l'altro paziente ha rifiutato l'intervento pre-trapianto nonostante la nostra indicazione).

Conclusioni. In base alla nostra esperienza riteniamo che il trapianto renale possa essere offerto con sufficiente sicurezza ai pazienti affetti da malattia di VHL - anche da donatore vivente apparentato - a patto che vengano effettuati sia un accurato screening pre-trapianto (con eventuali bonifiche chirurgiche, ove necessario e accettato dal paziente), che un follow-up adeguato ed intensivo post-trapianto. Inoltre, in questa categoria di pazienti ad elevato rischio neoplastico, uno schema immunodepressivo che includa un mTOR inibitore ed escluda (o riduca ai minimi termini) l'utilizzo di inibitori delle calcineurine sembra poter contribuire a migliorare la sopravvivenza sia del paziente che del rene, grazie al noto potenziale antitumorale e antiproliferativo.

(segue)

POD

RAPAMICINA RIDUCE LA PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE IN UN MODELLO DI NEFRECTOMIA 5/6 NEL RATTO

Villa L, Esposito C, Grosjean F, Mangione F, Esposito V, Castoldi F, Serpieri N, Arra M, Pertile E, Maggi N, Valentino R, Dal Canton A
Nefrologia, Irccs Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia

Introduzione e Scopi. Rapamicina è un potente immunosoppressore utilizzato per la prevenzione del rigetto acuto in corso di trapianto di organo solido, meno nefrotossico degli inibitori delle calcineurine. In corso di nefropatia cronica, il trattamento con rapamicina produce effetti contrastanti, a volte esacerbando il danno renale. Questo studio valuta l'effetto di rapamicina in ratti sottoposti a nefrectomia 5/6, un modello sperimentale di malattia renale cronica progressiva con proteinuria.

Materiali e Metodi. Ratti Sprague-Dawley venivano sottoposti a nefrectomia 5/6 e dopo 14 giorni erano randomizzati al trattamento con rapamicina (RA, n=11, 1.5 mg/kg i.p.; trough level: 10.9±4.4 ng/ml) o con veicolo (CT, n=8). Al giorno 90, si misurava la pressione arteriosa e si infondeva pimonidazolo (60 mg/kg e.v.) per lo studio dell'ipossia renale. I ratti erano sacrificati e campioni di sangue, urine e tessuto renale erano conservati per le analisi funzionali ed immunohistochimiche (IHC). Il volume glomerulare era valutato su sezioni istologiche colorate con metodica PAS; la sclerosi glomerulare e tubulo-interstiziale (% area positiva) su sezioni colorate con sirio rosso. IHC era utilizzata sia per valutare la transizione epitelio-mesenchimale (EMT) [score semi-quantitativo per α -actina muscolare liscia (α -SMA), vimentina (VIM) ed E-caderina (Ecad)] che l'infiltrazione di cellule infiammatorie (monociti/macrofagi, n.° cellule CD68 positive/campo microscopico). La presenza di tessuto renale ipossico era determinata mediante IHC per pimonidazolo (score semiquantitativo). Podoplanina, selettivamente espressa dall'endotelio dei vasi linfatici (n.° vasi positivi/campo microscopico) e dai podociti normali (POD, % area glomerulare positiva) e Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 (VEGFr3, % area glomerulare positiva) erano valutati mediante IHC. I dati erano analizzati con t-test a due code (p<0.05).

Risultati. Al sacrificio, i ratti trattati con RA e CT erano ugualmente ipertesi. RA non modificava la creatinemia e la clearance della creatinina misurata, mentre riduceva il peso del tessuto renale remnant (-40%), il volume glomerulare (-72%) e la proteinuria delle 24 ore (-70%). RA diminuiva inoltre la sclerosi glomerulare (-79%) ed interstiziale (-83%). Nei ratti CT l'espressione di α -SMA e VIM era aumentata (76% e 67%, rispettivamente) mentre era ridotta quella di Ecad (-45%). RA inibiva l'infiltrazione di cellule infiammatorie (-85%), l'ipossia tissutale (-59%), la densità di vasi linfatici (-85%) e l'espressione glomerulare di VEGFr3 (-52%). Al contrario, RA aumentava l'espressione glomerulare di POD (59%).

(segue)

Conclusioni. RA riduceva proteinuria, ipertrofia renale e glomerulare compensatoria, sclerosi glomerulare e tubulo-interstiziale, fattori predittivi di progressione della nefropatia. Questo effetto era mediato dalla riduzione dell'ipossia tissutale, della EMT e dall'azione anti-infiammatoria e anti-Infoangiogenica. Inoltre, RA preservava la struttura podocitaria, modulando l'asse VEGF-C/VEGFr3, nuovo indice di funzione podocitaria. Il trattamento con rapamicina riduce la progressione della malattia renale cronica nel ratto. Rapamicina potrebbe essere un ottimo presidio terapeutico nella malattia renale cronica sia primitiva che post-trapianto.