

PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA CRONICA DEL RENE TRAPIANTATO

Giovanni M. Frascà, Valentina Nastasi, Emilio Balestra, Giovanni Gaffi, Domenica Taruscia, Mario D'Arezzo, Sibilla Sagripanti

Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti, Ancona

Prevention of chronic allograft nephropathy

Chronic allograft nephropathy, characterized by interstitial fibrosis and tubular atrophy, is one of the main causes of allograft failure in the long term. It may be induced by several factors, immunological or not in nature, which nephrologists must recognize in order to establish the appropriate treatment strategy and prevent progressive loss of graft function. Extensive use of graft biopsy, whether carried out by protocol or suggested by the clinical setting, is recommended for an accurate diagnosis of renal lesions and prompt identification of calcineurin inhibitor-induced toxicity or signs of immunological activity (i.e., subclinical rejection or chronic antibody-mediated rejection) requiring changes of immunosuppressive strategy.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Anti-HLA antibodies, Chronic allograft nephropathy, Chronic rejection, CNl-associated toxicity, Renal transplantation

PAROLE CHIAVE:

Anticorpi anti-HLA, Nefropatia cronica del trapianto, Rigetto cronico, Tossicità da inibitori della calcineurina, Trapianto renale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni M. Frascà
Nefrologia e Dialisi
Ospedali Riuniti
Via Conca 71
60020 Ancona
e-mail:
gm.frasca@ospedaliriuniti.marche.it

INTRODUZIONE

La nefropatia cronica del trapianto (CAN) rappresenta la causa più frequente di insuccesso del trapianto, dopo la morte del paziente con il rene funzionante (1), e si osserva in circa il 30% dei casi. Da questi dati discende l'importanza di prevenirne l'insorgenza per ottenere un miglioramento dei risultati del trapianto a lungo termine.

Il termine "Nefropatia cronica del trapianto" è stato introdotto dalla prima versione della classificazione di Banff delle lesioni istologiche del rene trapiantato (2, 3) in base alla considerazione che la definizione "Rigetto cronico", sino ad allora largamente utilizzata, mettesse troppo l'accento sulla natura immunologica delle lesioni che si osservavano nei trapianti di lunga durata, mentre nel frattempo era diventato evidente che diversi altri meccanismi eziopatogenetici potevano indurre lesioni croniche del rene trapiantato. La

definizione "Nefropatia cronica del trapianto" faceva riferimento ad un quadro caratterizzato da fibrosi interstiziale e atrofia tubulare e prevedeva che venisse categorizzato diversamente in base alla presenza o meno delle lesioni morfologiche tipiche del rigetto cronico. Il termine ha avuto un grande successo ed è stata da allora largamente utilizzato per fare riferimento ad una sindrome clinica caratterizzata da progressivo peggioramento funzionale del rene trapiantato, spesso in associazione con ipertensione arteriosa e/o proteinuria, spesso senza una diagnosi morfologica. Questa semplificazione ha fatto sì che si perdessero di vista le cause responsabili dell'insorgenza di lesioni croniche, accumulando sotto la stessa generica definizione processi diversi. La prevenzione della Nefropatia cronica del trapianto deve pertanto ripartire dal riconoscimento degli specifici meccanismi responsabili per poter mettere in atto le misure necessarie a contrastarli e per questo motivo il termine è stato eliminato dalla versione più recente della classificazione di Banff (Tab. I) (4).

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI ISTOLOGICHE DEL RENE TRAPIANTATO (4)

1. Normale
2. Rigetto mediato da anticorpi (C4d+)
 - a. Rigetto acuto
 - b. Rigetto cronico attivo
3. Lesioni sospette per rigetto acuto (borderline)
4. Rigetto mediato da linfociti T
 - a. Rigetto acuto
 - b. Rigetto cronico attivo
5. Fibrosi interstiziale/atrofia tubulare da eziologia non evidente
6. Altre lesioni

CAUSE DI LESIONI CRONICHE DEL RENE TRAPIANTATO

Diverse possono essere le cause della Nefropatia cronica del trapianto, come riassunto dalla Figura 1. Esse partono, innanzitutto dalle caratteristiche del rene del donatore, che può spesso presentare lesioni legate alla età crescente dei donatori (5) che muoiono nella maggior parte dei casi per patologie cardiovascolari, che possono spesso coinvolgere anche il rene, ed è stato dimostrato da tempo come l'età del donatore condizioni negativamente la sopravvivenza del rene trapiantato (6).

A queste lesioni se ne possono aggiungere altre legate ai trattamenti ricevuti in terapia intensiva prima della donazione, ad eventuali episodi di ipotensione o di arresto cardiocircolatorio, alla quantità di amine somministrate e alla durata della somministrazione, tutti fattori che possono indurre una necrosi tubulare acuta con conseguente ritardata ripresa funzionale del rene trapiantato. Questa patologia, anche se reversibile nella maggior parte dei casi, si può associare a lesioni tubulo-interstiziali croniche (7).

Molti fattori non immunologici possono causare lesioni croniche del rene trapiantato, fra questi: a) ipertensione arteriosa, presente in circa l'80% dei pazienti trapiantati; b) diabete mellito preesistente o insorto "de novo"; c) dislipidemia; d) infezioni delle vie urinarie o da virus del Polioma; e) reflusso vescico-ureterale; f) obesità; g) tabagismo.

Negli ultimi anni molta attenzione è stata posta alle lesioni indotte dalla terapia con inibitori della calcineurina che, se da un lato possiedono una notevole e comprovata efficacia nel prevenire le crisi di rigetto e hanno consentito un sensibile miglioramento dei risultati, dall'altro lato possiedono una altrettanto ben documentata nefrotossicità (8). Biopsie seriate hanno, infatti, dimostrato come le lesioni indotte dagli inibitori della calcineurina possano comparire precocemente e, con il passare del tempo, riscontrarsi in tutti i pazienti

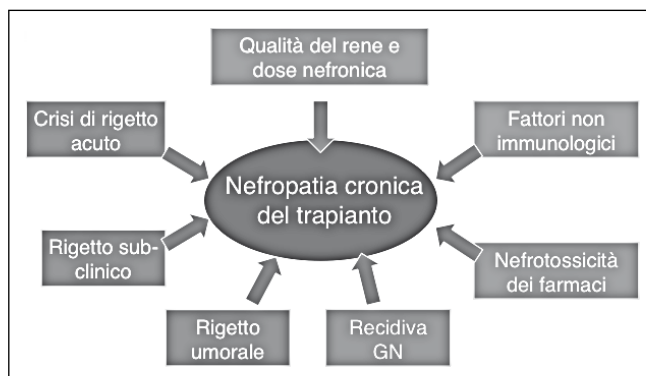


Fig. 1 - Possibili cause della Nefropatia cronica del rene trapiantato.

(9). Una ulteriore conferma è venuta dall'osservazione che una significativa percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di organi diversi dal rene negli Stati Uniti nel corso degli anni dal 1990 al 2000, aveva sviluppato con il passare del tempo una insufficienza renale cronica avanzata (10).

Nonostante i progressi della terapia immunodepressiva, i fattori immunologici giocano ancora un ruolo importante nel determinare l'esito a distanza del trapianto di rene (11). La mancata aderenza del paziente alle prescrizioni mediche, che può essere causa di perdita del trapianto in un terzo dei casi (12), e la riduzione delle dosi degli immunosoppressori effettuate dai medici stessi, generalmente per attenuare eventuali effetti collaterali dei farmaci (13), possono contribuire a reazioni immunologiche tardive contro il trapianto.

La dimostrazione di una ridotta sopravvivenza dell'organo a distanza nei pazienti che presentano anticorpi citotossici prima del trapianto (14), e in quelli che sviluppano anticorpi contro antigeni HLA incompatibili del donatore, a varia distanza di tempo dal trapianto (15), ha sottolineato l'importanza delle reazioni immunologiche di tipo umorale nell'evoluzione a distanza.

DIAGNOSI DI LESIONI CRONICHE DEL RENE TRAPIANTATO

La diagnosi precoce di alterazioni del rene trapiantato è estremamente importante per poter mettere in atto tempestivamente gli interventi terapeutici in grado di ridurre il più possibile le conseguenze sulla sopravvivenza del rene.

La biopsia renale si è confermata l'indagine migliore per quantità e qualità di informazioni in grado di fornire. Per questo motivo alcuni centri hanno adottato la prassi di eseguire biopsie del trapianto ad intervalli prefissati (biopsie da protocollo), che offrono il vantaggio di mettere in evidenza alterazioni morfologiche prima

che diventino clinicamente evidenti. Questa procedura, indubbiamente efficace, ha d'altro canto un limite rappresentato dall'essere la biopsia una indagine, anche se minimamente, invasiva e, qualora il pool di pazienti da seguire fosse elevato, porre seri problemi sul piano organizzativo.

È comunque consigliabile ottenere una diagnosi istologica in tutti i casi che presentino segni clinici o laboratoristici di patologie che potrebbero compromettere la sopravvivenza del rene. Elementi che dovrebbero indurre in sospetto sono: un peggioramento della funzione renale (valutata come VFG misurato o calcolato, parametro più sensibile del semplice valore della creatinina sierica), la comparsa di proteinuria, un peggioramento del controllo dell'ipertensione arteriosa, la persistenza di infezione da virus del poliovirus, la comparsa di anticorpi diretti contro antigeni HLA del donatore. Solo la biopsia del trapianto può, infatti, consentire di porre la diagnosi corretta con precisione e mettere in atto i provvedimenti opportuni, ma è indispensabile che venga studiata adeguatamente, con valutazione della eventuale presenza di depositi di C4d o di antigeni virali.

PREVENZIONE DELLE LESIONI CRONICHE DEL RENE TRAPIANTATO

La prevenzione delle lesioni croniche del rene trapiantato deve pertanto partire da una corretta valutazione dell'idoneità nefrologica del donatore e all'esecuzione di un'indagine istologica in tutti i casi di donatori di età superiore a 65 anni, o comunque in presenza di una storia di ipertensione arteriosa e/o diabete e, in base alla gravità e all'estensione delle lesioni osservate, scartare i reni, o utilizzarli per un trapianto singolo o doppio (16). Le politiche di allocazione degli organi in base all'età di donatore e ricevente e alla dose nefronica e la riduzione dei tempi di ischemia fredda, possono contribuire al miglioramento dei risultati.

I pazienti portatori di trapianto renale devono essere informati dell'importanza di uno stile di vita sano, di adeguate misure dietetiche, e sottoposti ad uno stretto controllo dell'ipertensione arteriosa, della anemia e della dislipemia, analogamente a quanto normalmente messo in atto nei pazienti nefropatici.

RIDUZIONE DELLA TOSSICITÀ DEGLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Negli ultimi anni sono state elaborate diverse strategie per cercare di ridurre la tossicità degli inibitori della calcineurina, sostanzialmente riconducibili: a) alla totale eliminazione di questi farmaci; b) alla minimizzazione

TABELLA II - POSSIBILI STRATEGIE PER RIDURRE LA TOSSICITÀ DEGLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA NEL TRAPIANTO DI RENE (CNI = inibitori della calcineurina; MMF = micofenolato mofetile; Ec-MPS = micofenolato di sodio; anti-CD25 = anticorpi monoclonali diretti contro il recettore dell'interleuchina-2; ATG = anticorpi anti-timociti; SRL = sirolimus; EVE = everolimus)

1. Eliminazione degli inibitori della calcineurina	a. terapia di induzione + rapamicina + MMF/Ec-MPS
2. Minimizzazione delle dosi di inibitori della calcineurina	a. terapia di induzione (anti-CD25; ATG; Campath; ecc.) con introduzione tardiva di CNI a dosi ridotte b. associazione CNI + MMF/Ec-MPS c. associazione CNI + rapamicina (SRL/EVE)
3. Sospensione di CNI	a. sostituzione con rapamicina (+ MMF/Ec-MPS)

del loro dosaggio; c) alla loro sospensione, più o meno precoce (Tab. II). Non esiste a tutt'oggi alcuna evidenza della superiorità di una strategia sulle altre, e le varie esperienze possono essere riassunte come segue:

a) Eliminazione di CNI. Gli studi effettuati hanno dimostrato che è possibile effettuare con successo il trapianto senza CNI utilizzando una terapia di induzione e un'associazione di micofenolato e rapamicina. La sopravvivenza del rene trapiantato è risultata in media sostanzialmente sovrapponibile, ma i pazienti non trattati con CNI presentano una incidenza di rigetto acuto più elevata (17).

b) Minimizzazione delle dosi di inibitori della calcineurina. Le dosi di inibitori di CNI sono state progressivamente ridotte negli ultimi anni, associandoli a micofenolato (18) o a rapamicina (19), con vantaggio in termini di funzionalità renale a distanza, senza che l'incidenza delle crisi di rigetto aumentasse.

c) Sospensione dei CNI. Sono stati riportati moltissimi studi nei quali gli inibitori della calcineurina sono stati sostituiti con rapamicina ad intervalli variabili dal trapianto e con valori di filtrato glomerulare diversi, la maggior parte dei quali, purtroppo, senza una valutazione morfologica del rene trapiantato prima della conversione. In linea di massima, la conversione è risultata sicura, con incidenza di crisi di rigetto dopo la conversione inferiore al 5%, e miglioramento del VFG nel 60-70% dei casi. D'altro canto, la proteinuria è peggiorata in una percentuale elevata di casi, probabilmente per l'effetto tossico della rapamicina sui podociti (20). Esiste attualmente una discreta uniformità di vedute sull'opportunità di non effettuare la conversione ad intervallo

troppo breve dopo il trapianto, per l'aumentato rischio di rigetto nei primi mesi (21), e nei pazienti che hanno un VFG inferiore a 40 mL/min e proteinuria maggiore di 0.8-1 g/die o rapporto proteine urinarie/creatinina urinaria <0.11 (22).

MANTENIMENTO DI UN LIVELLO ADEGUATO DI IMMUNO-DEPRESSIONE

È estremamente importante informare adeguatamente i pazienti dell'importanza di assumere regolarmente i farmaci e di non effettuare variazioni dello schema terapeutico senza avere consultato il medico. Particolare attenzione deve essere dedicata ai pazienti in età pediatrica o adolescenti, e a quelli con una pregressa storia di dipendenza, che rappresentano categorie a rischio di scarsa aderenza alle prescrizioni.

Le eventuali variazioni dello schema di terapia immunodepressiva effettuate per la comparsa di effetti collaterali o di neoplasie, devono essere seguite con controlli ravvicinati per cogliere tempestivamente la comparsa

TABELLA III - POSSIBILI INTERVENTI NEL TRATTAMENTO DEL RIGETTO CRONICO MEDIATO DA ANTICORPI (ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; PE = plasma exchange; IA = immunoadsorbimento)

Trattamento	Osservazioni
Plasmaferesi Immunoadsorbimento	Sono efficaci nella rimozione dal circolo degli anticorpi anti-HLA. Devono essere associati ad un trattamento in grado di bloccarne la sintesi per evitare il rebound che si verifica dopo il trattamento
Immunoglobuline e.v. ad alte dosi	Agiscono prevalentemente attraverso il blocco ati idiotipo di auto e alloanticorpi, ma sono in grado di inibire il complemento, indurre citochine antinfiammatorie e bloccare la ADCC
Rituximab	Anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20 espresso dai linfociti B, pre-B e dalle cellule B di memoria. Non è espresso dalle plasmacellule. Utilizzato in combinazione con PE o IA
Bortezomid	Inibitore del proteasoma già utilizzato nel trattamento del mieloma multiplo. È in grado di agire sulle plasmacellule bloccando la produzione anticorpale. Utilizzato in combinazione con la PE o IA

di reazioni immunologiche.

L'attivazione dell'immunità umorale rappresenta un problema clinico di non facile soluzione, in quanto al momento attuale non esistono test semplici e di ampio utilizzo per evidenziarla. La diagnosi si basa sulle lesioni osservate alla biopsia, in particolare i depositi di C4d sulla parete dei capillari peritubulari e/o glomerulari, e sulla presenza di anticorpi anti-HLA in circolo. A complicare il problema, i possibili trattamenti in grado di contrastare le reazioni immunologiche di tipo umorale sono piuttosto limitati (23) e, soprattutto, sono stati studiati nei casi con rigetto acuto, mentre non esistono a tutt'oggi studi controllati e ben documentati di interventi terapeutici nei pazienti con rigetto cronico mediato da anticorpi.

Le possibilità di intervento consistono prevalentemente nella rimozione degli anticorpi dal circolo mediante plasmaferesi o immunoadsorbimento, e nella modulazione della sintesi mediante infusione di gammaglobuline a dosi elevate. Negli ultimi anni sono state riportate diverse esperienze con anticorpi anti-CD20 (Rituximab) la cui efficacia è limitata dal fatto che l'antigene CD20 è espresso dai linfociti B, pre-B e dalle cellule B di memoria, ma non dalle plasmacellule. Nuove prospettive si sono aperte di recente con l'introduzione di farmaci inibitori del proteasoma per il trattamento del mieloma multiplo, i quali si sono dimostrati efficaci nel controllare la produzione di anticorpi anti-HLA dopo trapianto (24) (Tab. III).

CONCLUSIONI

Le lesioni croniche del rene trapiantato rappresentano ancora un problema rilevante per la sopravvivenza a lungo termine dell'organo. In considerazione della molteplicità di fattori che possono indurle, è necessario che i pazienti portatori di trapianto renale siano seguiti con attenzione nel tempo, controllando i possibili fattori di rischio non immunologico, utilizzando gli inibitori della calcineurina a dosi ridotte, cercando di mantenere al tempo stesso un livello adeguato di immunodepressione. È di fondamentale importanza effettuare una biopsia del rene trapiantato quando indicato clinicamente, e modificare tempestivamente lo schema terapeutico sulla base delle indicazioni fornite dall'esame istologico.

RIASSUNTO

La nefropatia cronica del trapianto è una definizione che fa riferimento alla comparsa di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare a distanza variabile di tempo dall'in-

tervento e rappresenta una delle maggiori cause di insuccesso del trapianto di rene a distanza. Può essere causata da fattori diversi, immunologici e non, che devono essere riconosciuti per poter essere efficacemente contrastati. Per prevenirla è indispensabile seguire i pazienti con attenzione; effettuare una biopsia del trapianto quando clinicamente indicato; modificare lo schema terapeutico tempestivamente, riducendo o eliminando gli

inibitori della calcineurina in presenza di segni di tossicità, o intervenire sulla produzione anticorpale qualora fosse riscontrato un rigetto cronico mediato da anticorpi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Collins AJ, Foley R, Herzog C. et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (1 Suppl. 1): S1-320.
- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44 (2): 411-22.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 713-23.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7 (3): 518-26.
- Moers C, Kornmann NS, Leuvenink HG, Ploeg RJ. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation* 2009; 88 (4): 542-52.
- Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 3): iii11-5.
- Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, Tominaga Y, Orihara A, Takagi H. Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8 (2 Pt 1): 101-6.
- Fellström B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl.): S220-3.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349 (24): 2326-33.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349 (10): 931-40.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9 (3): 527-35.
- Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77 (5): 769-76.
- Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2381-6.
- Sijpkens YW, Joosten SA, Wong MC, et al. Immunologic risk factors and glomerular C4d deposits in chronic transplant glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2409-18.
- Everly MJ, Everly JJ, Arend LJ, et al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9 (5): 1063-71.
- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006; 354 (4): 343-52.
- Büchler M, Caillard S, Barbier S, et al. SPIESSER Group. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant* 2007; 7 (11): 2522-31.
- Frimat L, Cassuto-Viguier E, Charpentier B, et al. Impact of cyclosporine reduction with MMF: a randomized trial in chronic allograft dysfunction. The 'reference' study. *Am J Transplant* 2006; 6 (11): 2725-34.
- Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation* 2009; 88 (10): 1194-202.
- Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 630-8.
- Lebranchu Y. New approaches to de novo immunosuppression and steroid elimination. *Transplant Proc* 2008; 40 (10 Suppl.): S57-9.
- Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87 (2): 233-42.
- Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23 (1): 34-46.
- Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009; 87 (10): 1555-61.