

**XVII SESSIONE COMUNICAZIONI - TRAPIANTO
SALA AMERIO
Martedì, 9 Ottobre 2007 - ore 16.00-17.30**

MIGLIORAMENTO DEL FILTRATO GLOMERULARE DOPO SWITCH DA FTY A MICOFENOLATO MOFETIL

Larti A, Bertoni E, Rosati A, Di Maria L, Rosso G, Zanazzi M, Salvadori M
Divisione di Nefrologia e Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

In due studi recenti internazionali di fase III confrontanti FTY con micofenolato mofetil (MMF) nel trapianto renale, FTY ha dimostrato la stessa efficacia di MMF nella profilassi del rigetto acuto. Limiti principali, non ancora chiariti, di FTY sono stati un filtrato glomerulare (FG) più basso ed una maggiore incidenza di edema della macula rispetto ad MMF. Per tali effetti collaterali entrambi gli studi sono stati interrotti dopo un anno di trattamento.

Scopo di questo studio è stato descrivere l'evoluzione del FG dopo switch da FTY (2.5 mg/die) a MMF (2 g/die).

43 pazienti sono stati arruolati nel nostro Centro nei due studi, 36 erano ancora in trattamento dopo un anno (26 in FTY, 10 in MMF; tutti ricevevano ciclosporina a dosi piene e steroidi). L'età media dei pazienti in FTY era 42.5±12.6, FG era 67.44±25.82 ml/min. L'età media dei pazienti in MMF era 46.22±12.39, FG era 67.88±17.92. Un caso di edema della macula è stato riscontrato in entrambi i gruppi. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 6 mesi dopo switch da FTY a MMF. Ogni mese sono stati misurati FG e la proteinuria/24 ore, la visita oculistica è stata ripetuta alla fine del sesto mese. La curva di sopravvivenza è stata calcolata con Kaplan-Meier ed i gruppi sono stati valutati con ANOVA per misure ripetute e t-test.

La sopravvivenza dei pazienti e degli organi nel gruppo in FTY è stata del 100% a sei mesi dopo lo switch. Non sono stati osservati episodi di rigetto acuto. Il FG dopo switch da FTY ad MMF è significativamente aumentato: 67.44±25.82; 71.20±31.62; 71.32±30.96; 74.52±30.39; 76.28±29.88 ml/min rispettivamente al mese 0, 1, 2, 3, 6 (ANOVA p<0.02). L'aumento del FG è diventato significativo a partire dal 3° mese (p=0.03) e ha raggiunto i livelli più alti al 6° mese (p=0.002). Ugualmente la riduzione dell'attività del FTY, monitorizzata dalla conta linfocitaria è diventata significativa dal 3° mese (516 linfociti/ml al tempo 0 vs 1326 al 3° mese; p<0.001). La proteinuria nelle 24 ore non si è modificata fra il tempo 0 ed il 6° mese (360 mg vs 338 mg). L'edema della macula del paziente in FTY è regredito dopo sei mesi dallo switch.

Alla fine degli studi di fase III i pazienti in MMF avevano un più alto FG rispetto ai pazienti in FTY. Nella nostra esperienza i pazienti in FTY o in MMF avevano un FG simile al termine del primo anno: questo può essere spiegato dall'età più anziana dei riceventi e dei donatori nel gruppo MMF. L'FG dei pazienti in FTY è significativamente migliorato dopo lo switch ad MMF. Tale miglioramento è diventato significativo a partire dal 3° mese. Il filtrato glomerulare più basso nei pazienti trattati con FTY è stato la causa principale dell'interruzione degli studi intercontinentali. Ad oggi non si conosce la causa di tale fenomeno. Questo è il primo report che ne documenta la reversibilità dopo switch ad MMF. Dai dati riportati si può affermare che il fenomeno è legato a cause funzionali e reversibili, piuttosto che ad alterazioni organiche.

1

La tabella mostra i risultati: non vi erano differenze nell'età o nel tempo di durata di trapianto e nelle proteinurie tra i pz con TES e quelli senza TES. Il valore medio della Cr e dell'eGFR era statisticamente migliore nel gruppo con TES rispetto a gruppo senza TES.

Conclusioni. I pazienti con TR rappresentano un numero limitato tra gli individui con MF registrati nel FOS. Di questi, la maggioranza (20 su 34) riceveva la TES con agalsidasi con una buona tolleranza. La possibilità di confrontare i pz con TES con quelli non in TES ha il potenziale di valutare gli effetti della TES sulla progressione del danno renale che sembra essere minore nei pz con TES.

PROFILO CLINICO DI RICEVENTI TRAPIANTO RENALE AFFETTI DA MALATTIA DI FABRY

Feriozzi S¹, Cybulla M², Kerstin W³, Schwarting A⁴, Barbey F⁵, DiVito R⁶, Neumann H², Sunder-Plassmann G⁷ on behalf of the European FOS Investigators Group

¹Nefrologia e Dialisi ASL, Viterbo; ²Department of Nephrology, University Hospital of Freiburg, Freiburg, Germany; ³Department of Paediatrics, University Hospital of Freiburg, Freiburg, Germany; ⁴Department of Medicine, University Hospital of Mainz, Mainz, Germany; ⁵Department of Medicine, University Hospital of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ⁶Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bernabeo, Ortona; ⁷Department of Medicine III, Division of Nephrology and Dialysis, Medical University Vienna, Vienna, Austria

Introduzione. Il coinvolgimento renale in corso di malattia di Fabry (MF) si verifica precocemente e progredisce verso l'insufficienza renale terminale. Il trattamento dialitico dei pazienti (pz) con MF è gravato da numerose complicanze, ed il trapianto renale può costituire una valida alternativa.

Scopo. Si presentano i dati di pazienti con MF sottoposti a trapianto renale (TR) ed in terapia enzimatica sostitutiva (TES) L'analisi dei parametri clinici dei riceventi il TR era eseguita nell'ambito del Fabry Outcome Study (FOS) un database europeo di pz con MF che valuta nel tempo la sicurezza e l'efficacia della TES con agalsidasi α . Il FOS raccoglie i dati 837 pz. 36 (4.3%) portatori di TX di cui 34 maschi e 2 femmine.

Pazienti e metodi. L'età media era 44 ± 8,6 anni, l'età media di durata del trapianto era 7.7 ± 6.4 anni, la creatinemia (Cr) era 1.7 ± 0.9 mg/dl; il filtrato glomerulare stimato medio era (eGFR) 44.4 ± 25.4 mL/min/1.73 m² ed il valore medio di proteinuria era 296 ± 1110 mg/24h. Tra i pazienti il 53% era iperteso, il 71% aveva un'ipertrofia ventricolare sinistra, il 27% una patologia valvolare cardiaca e il 27% aritmie cardiache.

Risultati. Un totale di 20 pz (56%; 2 femmine, 18 maschi) riceveva la TES con agalsidase alfa (Replagal®; Shire Human Genetic Therapies, UK), con una durata media di trattamento di 2.5 anni. La TES era ben tollerata, in un solo paziente era riportata una lieve reazione durante l'infusione.

	TES	No-TES	p
Sesso	18m/2f	7m	NS
Età al TR (aa)	38.4 ± 9.3	33.6 ± 10.8	NS
Scr (mg/dL)	1.4 ± 0.7	2.2 ± 1	0.03
eGFR (ml/min)	59.2 ± 22.7	35.1 ± 31.8	0.05
Proteinuria/24h	240 ± 685	420 ± 1200	NS

[I dati sono espressi come media ± deviazione standard; p<0.05 significativo]

(segue)

INCIDENZA DI RIGETTO ACUTO SUBCLINICO E NEFROPATIA CRONICA DA TRAPIANTO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI RENE TRATTATI CON DIFFERENTI REGIMI IMMUNOSOPPRESSIVI

Libetta C¹, Sepe V¹, Abelli M², Cosmai L¹, Portalupi V¹, Bellotti N¹, Rossi N¹, Canevari M¹, Ticozzelli E², Devecchi E², Dini S², Dal Canton A¹

¹UO di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²U.O. Trapianto di Rene Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Introduzione. Lo studio della nefropatia cronica del trapianto di rene rappresenta una delle più importanti sfide nell'ambito della medicina del trapianto. Il danno cronico del rene trapiantato è, infatti, la maggiore causa della perdita dell'organo trapiantato e sembra essere associato con una varietà di meccanismi tra cui il rigetto cronico e la nefrotossicità del trattamento immunosoppressivo. Le biopsie protocollari possono evidenziare i segni di un rigetto acuto subclinico (senza segni clinici associati, SAR), così come evidenziare presenza di una nefropatia cronica del trapianto (CAN) nella fase iniziale. Le biopsie protocollari possono, inoltre, aiutare nello sviluppo di una terapia immunosoppressiva personalizzata e determinarne precocemente la nefrotossicità. Di conseguenza, nel corso degli anni, le biopsie sono state sempre più utilizzate per individuare il danno del rene trapiantato.

Scopo. Allo scopo di valutare il ruolo delle differenti terapie immunosoppressive sulla incidenza di SAR e di CAN abbiamo introdotto nel nostro centro un programma di biopsie protocollari del rene trapiantato.

Metodi. Abbiamo analizzato l'incidenza di SAR e CAN sulle biopsie protocollari eseguite in 65 pazienti consecutivi trapiantati di rene tra settembre 2004 e dicembre 2006, eseguite al momento del trapianto, a 1 mese, a 6 mesi e a 1 anno dal trapianto. I pazienti sono stati assegnati ad uno dei tre seguenti regimi immunosoppressivi: gruppo A (n=19) = Everolimus + basse dosi di Ciclosporina (CsA) + Metilprednisolone (MP); gruppo B (n=31) = CsA + Micofenolato mofetile (MMF) + MP; gruppo C (n=15) = Tacrolimus (tac) + MMF + MP. Una delle 121 (0.8%) biopsie è stata complicata da emorragia severa. SAR e CAN sono state classificate in base alla classificazione di Banff 97.

Risultati. SAR è stato diagnosticato biopsicamente in 4 pazienti su 65 (6.1%), tutti al primo mese. 3 dei 4 erano del gruppo A (23%) e 1 era del gruppo B (3.1%). Tutti i pazienti con SAR presentavano infiammazione interstiziale e/o tubulite (Banff 97 1, 1b) e sono stati trattati con boli di cortisone. La CAN era presente in 7 pazienti di 65 (10.7%). 4 delle 7 alla biopsia del sesto mese, 2 appartenevano al gruppo B (6.4%) e 2 del gruppo C (13.3%). 3 delle 7 sono state diagnosticate alla biopsia del dodicesimo mese, 2 appartenevano al gruppo B (6.5%) ed uno al gruppo C (6.7%). Nessun paziente del gruppo A presentava segni biopsici di CAN. In 13 di 65 pazienti (20%) si osservava una nefrotossicità da inibitori delle calcineurine (CI): 7 appartenevano al gruppo B (22.5%) e 6 al gruppo C (40%).

(segue)

2

Conclusioni. I nostri dati preliminari suggeriscono che le biopsie protocollari sono uno strumento utile a guidare la terapia immunosoppressiva, aiutano inoltre a monitorare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi protocolli immunosoppressivi. L'incidenza di rigetto subclinico precoce dopo trapianto di rene era più alta nel gruppo in trattamento con Everolimus rispetto a quelli trattati con CI. A differenza dei precedenti studi che suggeriscono come il SAR possa contribuire allo sviluppo di CAN, nel nostro studio abbiamo osservato che solo i pazienti trattati con inibitori delle calcineurine presentavano un danno cronico da trapianto e tra questi un solo paziente su 46 (2.2%) presentava SAR. Invece la CAN non si sviluppava in nessun paziente trattato con Everolimus, seppure il 15.1% presentava nel corso del primo mese un rigetto acuto subclinico.

RECIDIVA DI NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA SUL RENE TRAPIANTATO

Coppo R, Mancuso D, Amore A, Peruzzi L, Amoroso A, Crivella S, Segoloni G, Giraudi R, Montanino G, Messa P, Venturelli C, Scolari F, Esposito C, Dal Canton A, De Mauri A, Grandalano G, Schena FP, Salvadori M, Bertoni E
Progetto Ministeriale per la recidiva della IgAN

Introduzione. La nefropatia a depositi di IgA (IgAN) recidiva sul rene trapiantato nel 26%-58% dei casi, talora immediatamente dopo il trapianto, mediamente dopo 5 anni e raramente anche dopo un decennio. L'analisi a breve termine suggerisce una buona prognosi per l'organo trapiantato, ma proseguendo il follow-up per tempi più lunghi si osserva un aumento del rischio di progressivo deterioramento della funzionalità renale nei pazienti con recidiva. Il Ministero della Salute ha promosso la creazione di un network di ricercatori allo scopo di determinare il numero di recidive di IgAN sul rene trapiantato in Italia e di individuare fattori predittivi dell'evento.

Scopi. Questo gruppo di 9 centri di Nefrologia e Immunogenetica ha raccolto retrospettivamente i dati da pazienti con diagnosi istologica di IgAN come causa di insufficienza renale terminale, allo scopo di analizzare storia naturale e decorso clinico dopo trapianto di rene.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati i dati di 226 pazienti (184 maschi), con età media di 53 anni (range interquartile, IQ 42-58), seguiti con un follow-up medio di 84 mesi (IQ 36-108).

Risultati. Tra i pazienti studiati 61 (27%) hanno presentato una recidiva di IgAN su rene trapiantato accertata istologicamente dopo un tempo mediano di 48 mesi dopo il trapianto (IQ 24-90). Nei maschi la frequenza di recidiva è risultata del 25%, nelle femmine del 30% (P = NS).

Non è stata trovata alcuna correlazione tra la recidiva e l'età alla diagnosi. La recidiva è stata osservata nel 26.1% dei pazienti con trapianto da donatore vivente apparentato e nel 27.2% dei pazienti con donatore non apparentato. Non si è osservata una differenza tra i pazienti che hanno ricevuto un rene da donatore vivente rispetto a quelli che hanno ricevuto un rene da cadavere (hazard ratio, HR 1.105 [95% CI 0.45-2.83], Log Rank test P=0.79).

L'HLA-A2 sembra proteggere i pazienti trapiantati dall'insorgenza di recidiva di IgAN (HR 0.67; 95% CI 0.54-0.82; P<0.01). Una durata minore della malattia originaria dall'esordio alla dialisi è risultata significativamente associata con la recidiva di IgAN sul rene trapiantato (HR 2.23 [95% CI 1.3-7.2]; Log rank P=0.01), così come una proteinuria nefrosica all'esordio della IgAN che ha condotto alla dialisi (HR 1.46 [95% CI 1.19-1.75]; Log rank P<0.05).

Conclusioni. Questi dati possono risultare interessanti nel tentativo di stimare il rischio di recidiva in pazienti con IgAN che entrano nel programma di trapianto renale.

3

4

MICOFENOLATO SODICO E BASILIXIMAB IN ASSOCIAZIONE A UNA DOSE STANDARD O RIDOTTA DI CICLOSPORINA IN RICEVENTI ANZIANI DI TRAPIANTO RENALE: STUDIO MYOSOTYS

Salvadori M¹, Bertoni E¹, Stefoni S², Civati G³, Rigotti P⁴, Cambi V⁵, Boschiero L⁶, Sandrini S⁷, Piredda C⁸, Bartezaghi M⁹, Corbetta G⁹

¹U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, A.O. Università Careggi, Firenze; ²U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, A.O. Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³S.C. Nefrologia e Dialisi e Terapia Medica del Trapianto Renale, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche Clinica Chirurgica III, Centro Trapianti Rene e Pancreas, A.O. di Padova-Università degli Studi, Padova; ⁵Dipartimento di Clinica Medica Nefrologia e Scienze della Prevenzione, A.O. Università di Parma, Parma; ⁶Centro Trapianti Renali, A.O. di Verona Ospedale Civile Maggiore-Università degli Studi, Verona; ⁷U.O. Nefrologia, Centro Trapianti Rene, A.O. Spedali Civili di Brescia, Brescia; ⁸S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. G. Brotzu Ospedale S. Michele, Cagliari; ⁹Novartis Farma S.p.A., Origgio, Varese

Introduzione. Nei riceventi anziani di trapianto di rene vi è un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e neoplasie nel lungo termine, mentre nel breve termine è presente un elevato rischio di ritardata ripresa funzionale/ridotta funzione renale per l'impiego di organi da donatori anziani. Risulta quindi opportuno evitare/ridurre i farmaci quali steroidi e inibitori della calcineurina.

Scopi. Lo scopo del presente studio multicentrico è quello di valutare se la somministrazione di una dose ridotta di ciclosporina (CsAME, Gruppo 1) consente di migliorare la funzione renale in confronto alla dose standard di CsAME (Gruppo 2), in riceventi anziani di trapianto renale (KTx) da donatore deceduto, trattati con micofenolato sodico (MPS) in associazione a basiliximab (Bsl) e steroidi short-term.

Pazienti e metodi. Riceventi anziani (età>55 anni) di KTx sono stati randomizzati a ricevere CsAME a dose ridotta in base al C2 (Gruppo 1; C2 mese 1-2: 900 ng/mL, poi 800 ng/mL) o a dose standard (Gruppo 2; C2 mese 1: 1500 ng/mL, gradualmente ridotto fino a 1000 ng/mL al mese 6, poi 800 ng/mL). MPS è stato somministrato alla dose di 2160 mg/die per i primi 5 giorni e poi a 1440 mg/die, Bsl 20 mg subito prima del KTx e 4 giorni dopo. Gli steroidi sono stati dati e.v. durante l'intervento e il giorno dopo, poi per os con riduzione rapida fino a sospensione completa dopo 8 giorni. A causa della comparsa di rigetti precoci subito dopo la sospensione degli steroidi, il protocollo è stato emendato consentendo la loro prosecuzione fino a 12 mesi e riducendo la dose di MPS a 1440 mg/die.

Risultati. Dal 19-3-02 al 23-6-04 117 Pz (Gr.1: N=49, età media 59.2±5.2; Gr.2: N=68, età media 60.4±5.1) sono stati inclusi nello studio; l'età media del donatore era rispettivamente 62.0±6.8 e 63.6±7.4 anni. Nel Gr.1, 2 Pz sono deceduti (arresto cardiaco;

(segue)

5

embolia polmonare) e altri 2 hanno perso il rene (primary non function; infarto renale). Nel Gr.2, 3 Pz sono deceduti (infezione/emorragia; sepsi/infarto miocardico; emorragia intracranica). Un ulteriore paziente è stato espantato per neoplasia nel rene del donatore. La probabilità di sopravvivenza del paziente e del trapianto a 12 mesi è rispettivamente del 91.7% e 95.5% (NS). La probabilità di rigetto acuto confermato da biopsia (BPAR) a 12 mesi è stata rispettivamente del 10.8% e 18.1% (NS). La clearance della creatinina (Cockcroft) a 12 mesi è 50.6±13.7 (Gr.1) e 47.4±16.8 mL/min (Gr.2) (NS). Nella fase di sospensione degli steroidi, 12 Pz su 53 (22.6%) hanno avuto BPAR nei primi tre mesi post-Rtx, 4 su 64 (6.2%) nel periodo post-emendamento con steroidi cronici. **Conclusioni.** MPS in associazione a basiliximab e CsA a esposizione ridotta è efficace in riceventi anziani di RTx da donatore deceduto, con una buona funzione renale a 12 mesi (NS). In questa popolazione a rischio la sospensione precoce degli steroidi aumenta il rischio di BPAR precoce.

DANNO VASCOLARE E NEFROPATIA CRONICA DEL TRAPIANTO: STUDIO DI ASSOCIAZIONE CON POLIMORFISMI GENETICI DI MTR E MTHFR NEI RICEVENTI E DONATORIMurer L^{1,2}, Ghirardo G¹, Della Vella M², Negrisolò S², Centi S², Carasi C¹, Zacchello G¹, Arifoni L²¹Unità di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²Laboratorio di Nefrologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova

Introduzione. La comparsa di lesioni vascolari in biopsie di trapianto renale è predittiva di nefropatia cronica del trapianto (CAN) ed ha un significato prognosticamente sfavorevole per la sopravvivenza a lungo termine dell'organo. L'iperomocisteinemia è considerata un fattore di rischio indipendente per patologia vascolare sistemica in pazienti trapiantati di rene. È stato dimostrato che la presenza di polimorfismi di geni implicati nel metabolismo dell'omocisteina ne influenzano i livelli plasmatici.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di condurre una analisi genetica su riceventi e rispettivi donatori (R/D) di trapianto renale, per valutare l'associazione tra polimorfismi di geni implicati nel metabolismo dell'omocisteina e la presenza di lesioni vascolari isolate o associate a CAN, in biopsie di controllo ad 1 anno dal trapianto.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo su 105 casi di trapianto renale pediatrico (età media 13.77±6.62, sesso 60M/45F, creatinina media 63.42±17.75 μmol/L). I polimorfismi MTR 2756A>G, MTHFR 677C>T e MTHFR 1298A>C sono stati analizzati sul DNA delle coppie R/D, mediante tecnica RFLP. Le biopsie sono state valutate secondo la classificazione di Banff 97. Sono state confrontate le frequenze genotipiche e alleliche osservate nei pazienti con lesioni vascolari (cv0/cv1/ah2-ah3) ± CAN (V classe) rispetto a quelle dei pazienti con istologia normale (cv0/cv1-ah0/ah1). L'analisi statistica è stata condotta anche per fattori di rischio di lesioni vascolari, clinici e biomorali (durata e tipo di dialisi, età/sexo/peso del ricevente e del donatore, numero di rigetti acuti, glucosio, Ca-P, colesterolo, trigliceridi e ipertensione).

Risultati. Le frequenze genotipiche ed alleliche osservate nel gruppo dei riceventi e dei donatori erano in equilibrio di Hardy-Weinberg. La prevalenza delle lesioni vascolari e della CAN sono risultate rispettivamente del 48.9% e del 20.2%. Abbiamo riscontrato una aumentata frequenza dell'allele MTHFR 1298A, in omozigosi, nei donatori di pazienti con CAN rispetto a quella nei donatori dei pazienti con istologia normale. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda le variabili cliniche e biomorali, ad eccezione dell'ipertensione che mostrava una distribuzione significativamente differente tra i pazienti con lesioni vascolari ± CAN e i pazienti con istologia normale (p=0.025). I riceventi ipertesi presentavano una aumentata frequenza dell'allele MTHFR 677T, in omozigosi, rispetto ai riceventi normotesi.

Conclusioni. I risultati di questo studio evidenziano una elevata prevalenza di lesioni vascolari ± CAN, ad un anno dal trapianto, anche in riceventi pediatrici con funzionalità renale nella norma. Inoltre sembrano suggerire che la presenza di polimorfismi del gene MTHFR, nel genoma del donatore o in quello del ricevente, possano predisporre ad un aumentato rischio di danno vascolare intrarenale e sistemico.

6

ESPRESSIONE DEL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) E PROTEINURIA NELLA NEFROPATIA CRONICA DEL TRAPIANTO (NCT). EFFETTO DELLO SWITCH DA INIBITORI DELLA CALCINEURINA (ICN) A SIROLIMUSRossini M¹, Loverre A¹, Stallone G², Infante B², Capobianco C¹, Schena A¹, Maiorano A¹, Gesualdo L², Schena FP¹, Grandaliano G¹¹Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Divisione di Nefrologia, Università di Bari, Bari; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Divisione di Nefrologia, Università di Foggia, Foggia

Introduzione. Numerosi studi hanno dimostrato che protocolli immunosoppressivi che prevedano la sospensione degli ICN e l'introduzione del sirolimus riducono la progressione del danno tubulo-interstiziale nella NCT, migliorando la sopravvivenza del graft. Tuttavia, in questi protocolli è riportato l'esordio o il peggioramento della proteinuria. Una variazione nell'espressione di VEGF è stata proposta come un possibile meccanismo della proteinuria, sulla base dell'osservazione che i topi null per il VEGF sviluppano una proteinuria nel range nefrosico e che il sirolimus è in grado di modulare l'espressione di questo fattore di crescita in diverse forme di neoplasia.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto della conversione da ICN a sirolimus sulla proteinuria e sulla espressione di VEGF a livello glomerulare in pazienti con NCT.

Pazienti e metodi. 18 pazienti con diagnosi istologica di NCT in terapia con ICN sono stati randomizzati (T0) a sospendere gli ICN ed introdurre il sirolimus (gruppo SRL, n=12) o a proseguire con gli ICN (gruppo ICN, n=6). I pazienti sono stati sottoposti ad una seconda biopsia del graft a 2 anni dall'arruolamento (T2). I seguenti parametri di laboratorio sono stati esaminati al T0 ed al T2: creatinemia (sCr), proteinuria delle 24 ore (24h prot). L'espressione di VEGF è stata valutata a livello tissutale in microscopia confocale ed i livelli correlati con la proteinuria, con l'area glomerulare totale e con la superficie glomerulare non sclerotica ("open capillary area" (OCA) ottenute con analisi morfometrica.

Risultati. Non vi erano differenze significative nella sCr e nella 24h prot tra i 2 gruppi al T0 (sCr: 1.60±0.52 vs 1.48±0.36 mg/dl; 24h prot: 0.25±0.10 vs 0.22±0.17 g; CNI vs SRL, p=NS) ed al T2 (sCr: 2.33±1.88 vs 1.56±0.55 mg/dl; 24h prot: 1.07±1.51 vs 1.25±1.49 g; CNI vs SRL, p=NS). Non vi erano differenze nella espressione di VEGF a livello glomerulare al T0 (33.41±10.69 vs 30.13±5.04; CNI vs SRL, p=NS) ed al T2 (37.26±10.20 vs 31.61±8.08; CNI vs SRL, p=NS) tra i 2 gruppi. La variazione dell'espressione di VEGF tra la biopsia al T0 e quella al T2 (ΔVEGF=VEGF T2-VEGF T0) / VEGF T0 non risultava significativamente differente tra i 2 gruppi (0.18±0.43 vs 0.04±0.17; CNI vs SRL, p=NS). Tuttavia, il ΔVEGF correlava direttamente e significativamente con la 24h prot a 2 anni (R2: 0.32, p<0.05) e correlava inversamente con l'incremento nell'area glomerulare totale (R2: 0.64, p<0.05) e con l'incremento di OCA (R2: 0.79, p<0.001).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che, almeno in questo set di pazienti, l'introduzione del sirolimus non sembra incrementare i livelli di proteinuria o modificare l'espressione di VEGF a livello glomerulare. Tuttavia, l'aumentata espressione al T2 di VEGF rispetto al basale è correlata con livelli più alti di proteinuria ed inversamente correlata con l'ipertrofia glomerulare.

8

FATTORI DI RISCHIO GENETICI PER LA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE DOPO TRAPIANTO DI RENE: RUOLO DEI POLIMORFISMI DELLE CITOCHINE

Cappuccilli ML, La Manna G, Scolari MP, Comai G, Pancali L, Conte D, Lanci N, Corsini S, Cianciolo G, Stefani S

Cattedra di Nefrologia, Centro Trapianto di Rene, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna

Introduzione. La malattia cardiovascolare (MCV) rappresenta un importante fattore di morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto renale. Da diverso tempo è stato individuato un link patogenetico tra infiammazione, aterosclerosi e MCV: per questo, i fattori genetici in grado di modulare la produzione delle citochine e di controllare l'equilibrio tra quelle pro-infiammatorie e quelle anti-infiammatorie potrebbero avere un potenziale impatto sul rischio cardiovascolare dopo trapianto.

Scopi. Finalità della ricerca è stata l'identificazione di profili di rischio cardiovascolare in una popolazione di trapiantati renali attraverso la valutazione di polimorfismi genetici delle citochine pro-infiammatorie TNF-α, IL-6, IFN-γ e IL-8 e delle citochine anti-infiammatorie IL-10 e TGF-β.

Metodi. Nello studio sono stati inclusi 137 pazienti sottoposti a trapianto renale da donatore cadavere tra il 1997 e il 2005 (follow-up minimo di 12 mesi): di questi 35 erano andati incontro ad un evento cardiovascolare maggiore (infarto o ictus) dopo trapianto (Gruppo MCV) e 102 non avevano avuto complicanze cardiovascolari dopo trapianto (Gruppo no-MCV). Tutti i pazienti sono stati genotipizzati mediante tecniche di PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) ed SSP (Sequence Specific Primer) per i polimorfismi delle citochine TNF-α (-308G/A), IL-6 (-174 G/C), IFN-γ (+874 A/T), IL-8 (-251 T/A), IL-10 (-1082 A/G, -819 T/C, -592 A/C) e TGF-β (codon 10 T/C, codon 25 G/C).

Le distribuzioni dei polimorfismi nei due gruppi sono state valutate mediante l'analisi dei dati in tabelle di contingenza ed il test del χ². Per stimare il rischio cardiovascolare dopo trapianto associato a ciascun genotipo è stata utilizzata l'analisi di regressione logistica, calcolando i valori di Odds Ratio (OR) con limiti di confidenza al 95%.

Risultati. Dal confronto delle frequenze dei polimorfismi tra il Gruppo MCV ed il Gruppo no-MCV, sono state riscontrate differenze significative nelle distribuzioni dei polimorfismi di IL-10 e TNF-α. In particolare, il genotipo alto produttore per la citochina anti-infiammatoria IL-10 è stato trovato nel 14.2% dei pazienti no-MCV, ma in nessun paziente del gruppo MCV. L'analisi di regressione logistica ha evidenziato che il genotipo alto produttore di IL-10 risultava associato ad un rischio relativo di MCV ridotto di 10 volte (OR=0.10; p=0.03). Al contrario, il genotipo alto produttore della citochina pro-infiammatoria TNF-α si presentava con frequenza significativamente più alta nel gruppo MCV rispetto al gruppo no-MCV (8.4% vs 1.8%) ed era associato ad un rischio relativo incrementato di 3.6 volte (OR=3.6; p=0.02).

Conclusioni. Tali dati sembrano indicare un'influenza dei polimorfismi citochinici sul rischio cardiovascolare dopo trapianto di rene. Sono necessari ulteriori studi per valutare se i pazienti portatori di un particolare genotipo "di rischio" siano da sottoporre a profilassi primaria più aggressiva.

7

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE CANDIDATO AL TRAPIANTO RENALE. ESPERIENZA MONOCENTRICA SU 558 PAZIENTI

Leonardi G, Tamagnone M, Messina M, Tognarelli G, Giraudi R, Lavacca A, Mezza E, Fop F, Biancone L, Segoloni GP

Unità Trapianto Renale, S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, A.O.S. Giovanni Battista di Torino, Torino

Introduzione. La patologia cardiovascolare (PatCav) è la principale causa di mortalità/morbilità nel paziente uremico con decorso spesso asintomatico. La valutazione del rischio cardiovascolare in tale popolazione è complessa e pochi studi esaminano l'efficacia di un programma di screening cardiologico nei candidati al trapianto (Tx) renale.

Scopi. Verificare i risultati del protocollo di screening cardiologico adottato presso il Centro Trapianti Renali di Torino per i candidati al Tx renale.

Pazienti e metodi. 558 pazienti valutati per immissione in lista d'attesa per Tx renale nel periodo 1/2000-12/2004. Tutti sottoposti a ECG, ecocardiografia e visita cardiologica. Se fattori di rischio per PatCav o se età >55anni: esecuzione di scintigrafia miocardica con test provocativo al dipiridamolo (SM). In caso di SM positiva per ischemia inducibile: esecuzione di coronarografia. Termine follow-up: 31 marzo 2006.

Risultati. M/F: 64.7%/35.3%; età media: 58.36±12.34anni. Iperensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra, tabagismo e diabete mellito rispettivamente nell'81.2%, 50%, 58.4% e 6.4% dei casi. Permanenza media in dialisi e in lista d'attesa per Tx: 70.5±53.2 e 19.4±14.9 mesi.

SM (eseguita nel 54.1% dei pazienti) negativa nel 60.9%, positiva per ischemia inducibile nel 25.2%, borderline nel 4.3%, con segni di necrosi pregressa nel 9.6%. Eseguite 72 coronarografie: 44.4% (32 casi) positivo per coronaropatia critica, seguita da bonifica coronarica pre Tx in 31 casi.

Nel 23.3% dei pazienti asintomatici (39 casi) SM positiva per ischemia inducibile con coronaropatia coronarografica nel 48.6%. Peggioramento della SM nel 9.6% dei casi a un intervallo medio di 33.3 mesi. 91.7% dei peggioramenti in pazienti asintomatici. Decessi tra pazienti con SM positiva per ischemia inducibile: 7.7% versus 11.0% tra i pazienti con SM negativa. Nei due gruppi i decessi secondari a PatCav sono stati rispettivamente 0% e 31.8%. Il 44.4% degli eventi cardiovascolari si è manifestato con un intervallo <24 mesi dall'esecuzione della SM. Il 2.2% (12 casi) dei pazienti è stato escluso dalla lista Tx per elevato rischio cardiovascolare. Al termine del follow up il 58.2% era trapiantato e il 41.8% era in lista d'attesa. A cinque anni dalla prima valutazione la sopravvivenza nei trapiantati è 96.8% vs 74.2% nei pazienti rimasti in lista d'attesa (p<0.001).

Conclusioni. L'asintomaticità non è un criterio di esclusione di coronaropatia nel paziente uremico. Il protocollo di screening cardiovascolare pre Tx deve comprendere la SM nei pazienti con età o fattori di rischio per PatCav. Un esito positivo per PatCav riduce solo minimamente la possibilità di Tx, ma dopo opportuna bonifica incrementa notevolmente il livello di sicurezza in caso di successivo Tx. Nella nostra casistica l'assenza di eventi cardiovascolari letali nel gruppo di pazienti con SM positiva è indicativo di un preventivo riconoscimento e bonifica di PatCav. Un esito negativo alla SM non garantisce l'assenza di un futuro danno cardiovascolare. A nostro giudizio lo screening cardiologico deve essere ripetuto in modo cadenzato, indicativamente ogni 24 mesi. Anche nella nostra casistica il Tx renale è in grado di conferire un vantaggio nella sopravvivenza dei pazienti rispetto al trattamento dialitico. La gestione del paziente candidato al Tx riflette un'attenzione verso la PatCav non ancora presente nei confronti della popolazione uremica generale.

9