

I SESSIONE POSTER TRAPIANTO

Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 14.30-15.30

TRIPLICE TERAPIA CON NEORAL STEROIDI E ACIDO MICOFENOLICO GASTROPROTETTO VS EVEROLIMUS: EFFICACIA, EFFETTI COLLATERALI E ASPETTI FARMACOECONOMICI

Mehmeti A, Bertoni E, Rosati A, Di Maria L, Rosso G, Larti A, Becherelli P, Salvadori M
Divisione di Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Di recente Everolimus è entrato nella farmacopea italiana per la profilassi del rigetto acuto nel trapianto di rene.

Scopo di questo studio è stato quello di confrontare efficacia e sicurezza di una terapia basata su Everolimus in associazione a Neoral a basse dosi, con una terapia basata su acido micofenolico gastroprotetto (EC-MPA) in associazione a Neoral a dosi piene come terapia profilattica nel trapianto di rene.

52 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o Basiliximab, Neoral a dose standard, EC-MPA e steroidi (gruppo M) o Basiliximab, Neoral a dose ridotta (per ottenere livelli predefiniti), Everolimus (livelli di base 3-8 mg/ml) e steroidi (gruppo E). Il follow-up è stato di 6 mesi. I dati clinici e biologici sono stati raccolti al giorno 14 e successivamente al mese 1, 2, 3, 6 dopo trapianto. Le caratteristiche dei pazienti nei due gruppi erano simili per età e sesso del donatore e del ricevente. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con Kaplan Meier ed i gruppi sono stati confrontati con Hest, Mann Whitney e χ^2 .

Nel gruppo M si sono avute più necrosi tubulari (30% vs 25%). Nel gruppo E la durata della necrosi era più lunga (4.71 vs 3.47 dialisi/paziente). La sopravvivenza del rene e del paziente erano simili (96%). Il filtrato glomerulare (FG) era più alto nel gruppo M ai mesi 1, 2, 3, 6 dopo il trapianto (74.57±29.40 vs 60.57±25.49; 71.90±25.39 vs 65.86±32.63; 77.0±31.55 vs 56.7±25.99; 69.93±26.59 vs 59.26±24.41 ml/min; p<0.05). La proteinuria nelle 24 ore era significativamente più alta nel gruppo E al 14° giorno (841±771 vs 445±363 mg; p<0.03). La proteinuria si è mantenuta significativamente più alta durante l'intero periodo di osservazione. Trigliceridi e colesterolo erano più elevati al 6° mese nel gruppo E (260.4±130 vs 180.9±60.81 mg%; p<0.02), (272.4±84.58 vs 231.6±36.22; p=0.06). Dopo la dimissione, la necessità di ricovero nei primi 6 mesi, valutata come giorni/paziente, era estremamente più alta nel gruppo E: 35.5 vs 10.4 (RR 2.073; p=0.0002). Nei pazienti del gruppo E i livelli C2 di Neoral erano sotto il range nel 36% al 1° mese, nel 45% al 2° e erano sopra nel 60% al 3° e nel 36% al 6° mese.

In conclusione, anche se in un piccolo gruppo di pazienti ed in un breve periodo di osservazione, i nostri dati confermano i risultati dei due principali studi con Everolimus nel trapianto renale (RAD B201 e RAD B251). In particolare la terapia con Everolimus causa una proteinuria più elevata, soprattutto nel primo periodo, oltre che un più basso FG. Secondo la nostra esperienza la ben nota interferenza fra Everolimus e Ciclosporina è di difficile controllo e causa facilmente sia iper che ipo immunosoppressione. Nella nostra opinione questa è la causa principale della più alta ospedalizzazione. Date le buone premesse dell'Everolimus soprattutto sul lungo periodo post-trapianto è a nostro parere opportuno fare ogni sforzo per ottimizzare dosaggi e livelli dei farmaci nel primo periodo post-trapianto.

1

BUONI RISULTATI ALLOCANDO IN SINGOLO RENI ANZIANI IN RICEVENTI ANZIANI: SCARSA PREDITTIVITÀ DEI TRADIZIONALI PARAMETRI DI VALUTAZIONE

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

I principali criteri di valutazione di reni provenienti da donatori anziani sono: l'età, il filtrato glomerulare stimato (eFG) e la biopsia del rene pre-trapianto.

Primo scopo di questo studio è stato documentare la funzione di reni di donatori anziani, trapiantati come reni singoli in riceventi anziani nel nostro Centro negli ultimi due anni. Secondo scopo è stato quello di valutare la predittività sulla funzione renale a sei mesi di parametri quali l'età, (eFG) del donatore e lo score biptico dell'organo.

60 reni provenienti da donatori anziani (68.08±6.65 anni) sono stati allocati in singolo in 60 riceventi anziani (60.62±6.20 anni). L'(eFG) medio dei donatori (Cockcroft-Gault) era 73.57±21.04 ml/min. La media dello score istopatologico secondo Karpinski era 3.23±0.95. Dividendo l'età in centili, 15 donatori erano fra 50 e 65, 32 fra 66 e 71, 16 oltre i 72 anni. Le Cockcroft erano fra 35 e 55 in 17, fra 56 e 84 in 29 e fra 85 e 121 ml/min in 14. Infine lo score biptico era 1-2 in 12 donatori e 3-4-5 in 47 donatori. La sopravvivenza a 6 mesi dei pazienti è stata del 95%, la sopravvivenza del graft dell'88%. L'(eFG) medio dei riceventi a 6 mesi era del 43.87±13.68 ml/min. Considerando il eFG dei reni allocati pari a 1/2 Cockcroft, si aveva un incremento di 7.4 ml, pari al 20% dell'eFG di base. L'incremento era statisticamente significativo (p=0.0009).

Per età del donatore fra 50-65, 66-71, >72 anni l'eFG a 6 mesi del ricevente era rispettivamente 47.46±17.79, 43.66±11.65, 40.21±14.26 ml/min; p=ns. Per eFG del donatore fra 35-55, 56-84, >85 ml/min il eFG del ricevente a 6 mesi era rispettivamente 40.80±16.84, 43.00±9.17, 49.08±16.40 ml/min; p=ns. Per uno score biptico 1-2 l'eFG del ricevente a 6 mesi era 46.83±13.52 ml/min; per uno score fra 3 e 5 era 43.12±13.78 ml/min, p=ns.

Nessuno delle variabili valutative del rene donato (età del donatore, eFG del donatore o score biptico) correlava con la funzione renale del ricevente a 6 mesi dal trapianto, né come variabile continua, né come variabile discreta. Esisteva solo un trend per una migliore funzione nel caso di reni da donatore meno anziano, con eFG più elevato e con migliore score istopatologico. Non si raggiungeva mai la significatività statistica.

I nostri dati documentano una buona riuscita del trapianto singolo di rene anziano in ricevente anziano, con incremento della funzione nel tempo. La mancata correlazione fra età, eFG e score biptico del donatore con la funzione renale del ricevente non deve sorprendere. E' infatti noto che, fra anziani, non esiste gran differenza di funzione. L'eFG valutato con la Cockcroft ha grossi limiti nella valutazione reale della creatinina e della massa magra. Lo score biptico risente della valutazione soggettiva dei diversi patologi.

3

GLI ACE-INIBITORI INDUCONO REGRESSIONE DELL'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA SOLO NEI TRAPIANTATI DI RENE IN TERAPIA CON CICLOSPORINA E NON CON TACROLIMUS

Amidone M¹, Paoletti E¹, Cassottana P², Gherzi M¹, Rolla D¹, Cannella G¹

¹Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova; ²Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova

Introduzione. Pochi studi hanno valutato l'evoluzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) dopo trapianto di rene, e nessuno ha analizzato l'effetto dell'interazione tra terapia antiipertensiva e farmaci immunosoppressori. Questo studio open-label, randomizzato e controllato è stato pertanto condotto per valutare l'effetto della terapia prolungata con ACE-inibitori e l'impatto dell'interazione tra ACE-i e anticalcineurici sull'evoluzione a lungo termine dell'IVS persistente in riceventi trapiantati di rene singolo ideale.

Metodi. Sono stati studiati 70 riceventi trapianto di rene non diabetici che erano stati randomizzati nell'ambito di un precedente trial a ricevere, unitamente a MMF e steroide, ciclosporina o tacrolimus. Criteri di inclusione erano la presenza all'ecocardiografia di IVS persistente, cioè una massa ventricolare sinistra indicizzata per altezza^{2.7} (MVS_i) > 50 g/m^{2.7} a 3-6 mesi dal trapianto, una funzione del graft stabile (creatinina < 2.5 mg/dl) e una proteinuria < 1 g/24 hr. I pazienti sono stati randomizzati a lisinopril alla dose iniziale di 5 mg/die, o nessuna terapia. Farmaci anti-ipertensivi di altre classi erano permessi allo scopo di ottenere valori di PA ≤ 130/80 mmHg. Dopo 18 mesi i pazienti sono stati sottoposti a nuovo esame ecocardiografico per la determinazione della MVS_i. I principali parametri ematochimici e urinari sono stati analizzati con metodica di routine in tutti i pazienti, con cadenza almeno mensile.

Risultati. Il gruppo in ACE-i era costituito da 36 soggetti mentre i controlli erano 34. I risultati sono stati analizzati secondo una "intention to treat analysis". Nell'arco di 18 mesi abbiamo osservato una significativa riduzione della PA sistolica (PAS) e diastolica (PAD) (p<0.05 almeno), simile in entrambi i gruppi (differenza tra gruppi -1.7±3.5mmHg per la PAS; -0.39±2.3 mmHg per la PAD, entrambi N.S.). La MVS_i si riduceva significativamente nel gruppo in ACE-i [-9.1±13.3 g/m^{2.7}; p=0.0002], mentre rimaneva invariata nel gruppo di controllo (0.9±11.5; N.S.); tale comportamento era significativamente differente confrontando i due gruppi (differenza tra i due gruppi 10.1±16.3 g/m^{2.7}, 95% CI - 4.2 - 16.1, p=0.0012). Nessuna correlazione è risultata tra la riduzione della MVS_i e le variazioni nel tempo della PA né degli altri principali parametri emato-urinari. Una MVS_i più elevata a inizio studio, il trattamento con ACE-i e l'essere in terapia con ciclosporina e non con tacrolimus erano gli unici predittori della riduzione dell'IVS secondo l'analisi di regressione multivariata che spiegava circa il 41% della varianza totale della MVS_i. Lo studio di interazione dimostrava un significativo effetto dell'associazione tra ACE-i e ciclosporina nel determinare la regressione dell'IVS nel campione esaminato (F= 7.06; p=0.0099, MANOVA).

Conclusioni. Questo è il primo trial di intervento che dimostra che una terapia prolungata con ACE-i è efficace nell'indurre una regressione dell'IVS che persiste a distanza dal trapianto di rene, solo nei soggetti in terapia con ciclosporina e non con tacrolimus. Inoltre tale regressione sembra essere, almeno in larga parte, l'effetto di meccanismi non emodinamici sulla pressione arteriosa.

2

RUOLO DELLA GLOMERULOPATIA CRONICA DA TRAPIANTO NELLA DISFUNZIONE CRONICA DEL RENE TRAPIANTATO

Maffei C¹, Sandrini S¹, Tardanico R², Bossini N¹, Setti G¹, Iovinella L¹, Turina S¹, Cancarini G¹

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

Introduzione. La glomerulopatia cronica da trapianto (GCT) rappresenta il corrispettivo morfologico dei meccanismi immunologici responsabili della disfunzione tardiva del rene trapiantato.

Scopo dello studio. Valutare l'incidenza della GCT in biopsie eseguite in seguito alla comparsa di disfunzione renale cronica.

Pazienti e metodi. Nel periodo di tempo compreso tra il 1 marzo 2004 e il 31 agosto 2006 110/576 pazienti (19%) regolarmente seguiti presso il nostro ambulatorio hanno sviluppato disfunzione renale cronica, definita come un aumento della creatinemia >30% rispetto al valore raggiunto nell'anno precedente l'inizio dello studio o la comparsa di proteinuria >1 gr/die. Settantuno di loro (64%) sono stati sottoposti a biopsia renale: 54 presentavano un peggioramento della funzione renale, associato in 21 casi a proteinuria, e 17 avevano proteinuria isolata.

Risultati. La diagnosi istologica era la seguente: 35 GCT (49%), 13 lesioni croniche aspecifiche definite come nefropatia cronica da trapianto (18%), 10 rigetto acuto (14%), 4 glomerulonefrite recidiva (6%), 4 glomerulonefrite proliferativa mesangiale (6%), 4 assenza di lesioni significative (6%); 1 biopsia non era diagnostica. I pazienti con e senza GCT non differivano per le seguenti variabili: sesso, numero del trapianto, età del donatore, tempo di ischemia fredda, incidenza di anuria post-trapianto, numero di incompatibilità HLA AB, PRA al trapianto, incidenza di rigetto acuto, incidenza di sospensione dello steroide al sesto mese, numero di pazienti in terapia con inibitori della calcineurina al sesto mese, livelli ematici basali di ciclosporina a 12 mesi dal trapianto e creatinina sierica sia al sesto mese sia alla biopsia. Al contrario, i pazienti con GCT erano significativamente più giovani (mediana: 42 vs 53 anni; p=0.01), avevano una maggiore prevalenza di proteinuria (71 vs 37%; p=0.004), di C4d positività (60 vs 26%; p=0.004), di alloanticorpi anti-donatore (DSA; 48 vs 13%; p=0.02) e una maggiore durata del trapianto (mediana: 85 vs 54 mesi; p=0.04). Tutti i pazienti con DSA e C4d avevano una diagnosi di GCT. Alla fine dell'osservazione (139 mesi dal trapianto) i pazienti con GCT avevano valori di creatinina sierica maggiori (mediana: 2.4 vs 1.9 mg/dl; p=0.04). Tredici su 71 pazienti hanno perso l'organo trapiantato, senza alcuna differenza tra quelli con e senza GCT. La sopravvivenza del trapianto era peggiore nei casi con proteinuria alla biopsia (p=0.04).

Conclusioni. La GCT è presente nel 49% dei pazienti con disfunzione renale cronica. Questo riscontro, associato alla positività del C4d, conferma il ruolo primario dei fattori immunologici nella disfunzione tardiva del trapianto. La proteinuria, espressione di GCT, si conferma il peggiore fattore prognostico per la sopravvivenza dell'organo.

4

LA MORTALITÀ DEL PAZIENTE DOPO RIENTRO IN DIALISI: IMPATTO SUI RISULTATI COMPLESSIVI DEL TRAPIANTO

Maffei C, Sandrini S, Galanopoulou A, Bossini N, Setti G, Iovinella L, Turina S, Cancarini G
Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. È noto che il trapianto di rene migliora la sopravvivenza del paziente nefropatico rispetto alla dialisi. Purtroppo questi risultati sono sempre stati ottenuti senza considerare il destino dei pazienti dopo fallimento del trapianto, nei quali è stata dimostrata una mortalità superiore rispetto ai pazienti con rene funzionante.

Scopo dello studio. Valutare se la mortalità del paziente dopo rientro in dialisi riduca significativamente i benefici del trapianto sulla sopravvivenza del paziente.

Pazienti e metodi. L'analisi è stata condotta retrospettivamente sui 918 pazienti sottoposti a primo trapianto di rene da donatore cadavere dal maggio 1979 all'agosto 2005 presso il nostro Centro.

Risultati. La sopravvivenza del paziente era 88% a 10 anni e 72% a 20 anni dal trapianto; le neoplasie (26%) e gli eventi cardiovascolari (25%) erano le principali cause di decesso. La sopravvivenza del rene era 72% a 10 anni e 50% a 20 anni dal trapianto; il rigetto cronico era la prima causa di perdita del trapianto (50%). Il decorso clinico dopo rientro in dialisi è stato valutato in 224/239 pazienti. La sopravvivenza di questi pazienti era 97%, 83% e 70%, rispettivamente dopo 1, 5 e 10 anni d'osservazione; gli eventi cardio- e cerebro-vascolari (56%) erano le principali cause di decesso, seguiti da infezioni (9%), cachessia (9%) e neoplasie (8%). La mortalità dopo rientro in dialisi correlava con l'età del paziente al trapianto ($p < 0.001$) e con la provenienza del paziente da una regione non NITP ($p < 0.01$). Novantasei dei 224 pazienti rientrati in dialisi (43%) sono stati reinserti in lista d'attesa. Questi pazienti erano più giovani rispetto a quelli esclusi (32 ± 10 vs 43 ± 11 anni; $p < 0.001$), avevano avuto una più breve dialisi pre-trapianto (3.2 ± 3.1 vs 4.3 ± 3.9 anni; $p = 0.03$) e hanno avuto una sopravvivenza migliore dopo 10 anni (98 vs 56%; $p < 0.001$). Dopo 10 anni dal rientro in dialisi la mortalità paziente superava del 20% quella dei pazienti con rene trapiantato funzionante ($p < 0.001$). Questo determinava una progressiva riduzione della sopravvivenza complessiva del paziente trapiantato, comunque pari soltanto al 2.2% a 10 anni ($p = NS$) e al 14% a 20 anni ($p < 0.05$). Applicando lo stesso tipo di analisi ai pazienti con età > 50 anni al momento del trapianto, la mortalità del paziente dopo rientro in dialisi riduceva soltanto del 5% la sopravvivenza globale del paziente trapiantato ($p = NS$).

Conclusioni. Dopo rientro in dialisi per fallimento del trapianto la mortalità aumenta rispetto a quella dei pazienti con rene funzionante, ma riduce di solo il 2.2% la sopravvivenza complessiva del paziente trapiantato a 10 anni e del 5% quella dei pazienti con età > 50 anni al momento del trapianto. In entrambi i casi questo non compromette i benefici del trapianto di rene a lungo termine.

5

PROGNOSI A LUNGO TERMINE DEL TRAPIANTO RENALE NEI PAZIENTI CON PORPORA DI SCHONLEIN-HENOCH

Gallelli B¹, Moroni G¹, Colombo S¹, Banfi G¹, Ponticelli C², Messa PG¹
¹ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Ospedale Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano; ² Divisione di Immunologia, IRCCS Istituto Auxologico, Milano

Introduzione. Esistono pochi dati in letteratura sulla sopravvivenza del paziente (pz) e del rene nei pz sottoposti a trapianto (tx) renale per insufficienza renale cronica (irc) secondaria a Porpora di Schonlein-Henoch (PSH).

Scopo. i) Confrontare la sopravvivenza del pz e del tx nei pz con PSH con quella di un gruppo di controllo, ii) stabilire la percentuale di ricorrenza della PSH dopo il tx.

Pazienti e metodi. Dal 1979 al 2005 nel nostro centro, 16 pz con irc da PHS sono stati sottoposti a 18 tx di rene. L'evoluzione di questi tx è stata confrontata con quella di 36 pz trapiantati durante il medesimo periodo e con età, sesso e tipo di tx (vivente o cadavere) sovrapponibili. L'89% dei casi e dei controlli sono stati trattati con inibitori della calcineurina.

Risultati. Il follow-up dopo il tx era di 100 ± 101 mesi per i pz con PHS e di 99 ± 77 per i controlli ($p = ns$). Durante il follow-up un pz con PHS e 2 controlli sono deceduti. La sopravvivenza del pz a 10 anni è del 92% nei casi e dell'88% nei controlli ($p = ns$). In un pz con PHS si è osservata la mancata ripresa del tx per rigetto vascolare. In altri 4 pz il tx è fallito dopo una media di 71 ± 93 mesi: per nefropatia cronica del tx in un pz, per recidiva associata a rigetto cronico in 2 pz e per recidiva in un pz. Sette controlli hanno perso il tx dopo una media di 82 ± 46 mesi. La sopravvivenza renale pura a 10 anni è del 74% nei casi e del 74% nei controlli ($p = ns$).

Non abbiamo osservato differenze tra i due gruppi nel numero dei rigetti acuti, dei rigetti cronici, nell'incidenza di ipertensione arteriosa e nel numero di infezioni per paziente/anno. Al termine dell'osservazione il valore medio della creat. pl. e della proteinuria non era differente nei due gruppi (pz con PHS creat. pl. 1.7 ± 0.7 mg/dl protU 0.3 ± 0.2 gr/24h vs controlli creat. pl. 1.5 ± 0.5 mg/dl protU 0.3 ± 0.3 gr/24h; $p = ns$).

In 6 pz è stata documentata la recidiva renale della malattia (GN a depositi di IgA) dopo 3,6, 4 mesi dal tx (range 4.2-127.3) che in nessun paziente si è associata a sintomi extra-renali. In 4 pz la recidiva si è associata a peggioramento della funzione renale che è stato parzialmente reversibile dopo terapia solo in 1 pz. In tre pz la recidiva è stata causa e/o concausa di perdita del rene tx, inoltre gli altri 3 pazienti hanno al termine del follow-up una creatinemia più alta rispetto ai pz che non hanno recidivato (2.5 ± 0.9 mg/dl vs 1.5 ± 0.5 mg/dl, $p = 0.019$). La recidiva non era correlata all'età del pz, alla durata della malattia pre-dialisi, a quella della dialisi e del tx, al tipo di tx, al numero di infezioni, alla positività per HCV.

Conclusioni. La sopravvivenza renale e del pz sottoposto a tx renale per PHS è buona nel breve e nel lungo termine ed è comparabile a quella del gruppo di controllo. In un terzo dei tx vi è stata ricorrenza renale di PHS che è stata causa o concausa di perdita del rene tx nella metà dei casi.

7

PROGNOSI A LUNGO TERMINE DEL TRAPIANTO RENALE IN PAZIENTI CON VASCULITE SISTEMICA

Torri A¹, Moroni G¹, Gallelli B¹, Pozzi C¹, Banfi G¹, Montagnino G¹, Ponticelli C², Messa PG¹
¹ Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano; ² Dipartimento di Immunologia, IRCCS Istituto Auxologico, Milano

Introduzione. Esistono pochi dati in letteratura sulla sopravvivenza del paziente (pz) e del rene nei pz sottoposti a trapianto (tx) renale per insufficienza renale cronica (IRC) secondaria a vasculite sistemica.

Scopo. i) Confrontare la sopravvivenza del pz e del tx nei pz con vasculite con quella di un gruppo di controllo, ii) stabilire il rischio di recidiva della vasculite dopo il tx.

Pazienti e metodi. Dal 1979 al 2005 nel nostro centro, 19 pz con IRC da vasculite - 10 pz con granulomatosi di Wegener (WG) e 9 con micropoliariterite (MP) sono stati sottoposti a 19 tx di rene. L'evoluzione di questi tx è stata confrontata con quella di 38 pz trapiantati durante il medesimo periodo e con età, sesso e tipo di tx (vivente o cadavere) sovrapponibili. Circa l'86% dei casi e dei controlli sono stati trattati con inibitori della calcineurina.

Risultati. Il follow-up dopo il tx era di 57.6 ± 56.6 mesi per i pz con vasculite e di 61.4 ± 49.4 per i controlli ($p = ns$). Durante il follow-up due pz con vasculite e 2 controlli sono deceduti. La sopravvivenza del pz a 10 anni è dell'87% nei casi e del 90% nei controlli ($p = ns$). In 2 pz con vasculite il tx è fallito: rispettivamente a 5 e a 48 mesi dal tx. Tre controlli hanno perso il tx dopo rispettivamente 131, 148 e 154 mesi. La sopravvivenza renale pura a 10 anni è dell'84% nei casi e del 100% nei controlli ($p = ns$).

Non abbiamo osservato differenze tra i due gruppi nel numero dei rigetti acuti, dei rigetti cronici, nell'incidenza di ipertensione, nel tipo di terapia immunosoppressiva. Le infezioni sono state più frequenti nei pz con vasculite rispetto ai controlli (79% vs 39% $p = 0.01$). Al termine dell'osservazione il valore medio della creat. plasm. non era differente nei due gruppi (vasculite 1.7 ± 0.7 vs controlli 1.6 ± 0.7 mg/dl $p = ns$).

In 7 pz è stata documentata la recidiva di GN necrotizzante (37%) dopo 44.2 mesi dal tx (range 0.5-192) associata in 2 pz a sintomi extrarenali di vasculite ed in 5 a peggioramento della funzione renale reversibile dopo terapia parzialmente in 1 pz, totalmente in 4 pz. Nessun pz è deceduto o ha perso il tx per recidiva ma la creat. e la proteinuria finali erano più alte nei pz con recidiva (2.3 ± 0.9 mg/dl e 1.5 ± 2 gr/24h) rispetto ai pz che non hanno recidivato (1.4 ± 0.4 mg/dl, $p = 0.02$; 0.26 ± 0.26 gr/24h $p = 0.02$). Il numero dei rigetti acuti nel 1° anno di tx. era più alto nei pz che hanno avuto la recidiva ($4/7$ vs $1/12$ $p = 0.04$). La recidiva non era correlata al tipo di vasculite, all'età del pz, alla durata della malattia pre-dialisi, a quella della dialisi e del tx, al tipo di tx, al numero di infezioni e alla positività per HCV.

Conclusioni. La sopravvivenza renale e del pz sottoposto a tx renale per vasculite è buona nel breve e nel lungo termine ed è comparabile a quella del gruppo di controllo. In un terzo dei pz vi è stata ricorrenza renale di vasculite accompagnata a peggioramento della funzione renale reversibile con adeguata terapia. Pertanto, anche se la recidiva di vasculite nel tx è più frequente rispetto a quella osservata in altre malattie sistemiche, in nessun caso ha causato la perdita del pz o del rene tx.

6

UN DOPPIO TRAPIANTO (DT) DI RENE CON EMOSIDEROSI (ES)

Piattoni J, Bonucchi D, Albertazzi V, De Amicis S, Caruso F, Ravera F, Rubbiani E, Davoli D, Cappelli G
Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

Introduzione. Il donatore (D) marginale offre un importante contributo al persistente problema della scarsità di organi da trapiantare, ma il principio della salvaguardia della sicurezza del ricevente (R) deve sempre essere rispettato. È possibile quindi essere chiamati a decidere sull'utilizzo di D affetti da patologie infrequenti, a potenziale impatto renale.

Scopo. Ripartiamo il processo di valutazione e il risultato clinico a lungo termine di un DT eseguito utilizzando due reni con ES.

Pazienti e Metodi. D: uomo di 59 anni, iperteso e portatore di una valvola meccanica mitralica da 8 anni, deceduto nel 2004 per emorragia cerebrale durante trattamento con warfarin; la creatinina (Cr) era 0.7 mg/dl (filtrato glomerulare calcolato [FG] 128 ml/min), esame urine ed ecografia renale erano nella norma. Al momento dell'espianto i reni si presentavano leggermente bluastri. Venne effettuata una biopsia (BR) di protocollo e il punteggio di Karpinsky risultò di 5 (Vascolare 2, Glomerulare 0, Interstiziale 2, Tubulare 1) per entrambi i reni che vennero dunque destinati a DT. R: uomo di 59 anni, portatore di trait talassemico, in emodialisi dal 2000 per IRC da glomerulonefrite cronica. Compatibilità HLA: 2/6; tempo di ischemia totale: 18 ore e 30 minuti. Trattamento immunosoppressivo: induzione con basiliximab, steroidi, ciclosporina (4 mg/Kg peso corporeo/die da G13) e MMF 2 gr/die.

Risultati. L'anuria post-trapianto (DGF) ha reso necessario una seduta dialitica in G1. In G2 è stata eseguita una angio-RMN: era evidente il quadro tipico dell'ES, con riduzione del segnale corticale nelle sequenze T1 e T2 pesate. La colorazione di Pearl sulla biopsia di protocollo dimostrava intanto la presenza di depositi di ferro (Fe). In G3, una scintigrafia sequenziale MAG3 (SS) confermava la ridotta attività corticale, soprattutto a carico del rene destro. Cinque giorni dopo, una BR mostrava una grave necrosi tubulare acuta, sovrapposta a un quadro di lieve nefropatia ipertensiva. Venne perciò formulata la diagnosi di danno da ischemia/riperfusion. Il trattamento immunosoppressivo non venne modificato e venne continuato il trattamento di supporto. La ripresa funzionale è stata molto lenta e alla dimissione in G22 la Cr era di 4.2 mg/dl. Due mesi dopo, ricovero per leucopenia, responsiva alla sospensione del MMF; la Cr era di 2.2 mg/dl e alla SS la curva renografica risultava migliorata. Nove mesi dopo il trapianto, una nuova RMN confermava la progressiva eliminazione dell'accumulo di Fe. Dopo più di due anni, il paziente presenta una funzione renale stabile sui 2.6 mg/dl di Cr (FG 30 ml/min).

Conclusioni. I reni da D con ES possono essere trapiantati con ragionevole sicurezza e con un buon risultato a lungo termine. In base alla nostra esperienza, suggeriamo di evitare o diffidare l'uso degli inibitori della calcineurina per un alto rischio di DGF. La RMN è l'indagine elettiva nel sospetto di sovraccarico di Fe.

8

TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DEL VUR SINTOMATICO DOPO TRAPIANTO RENALE: NOSTRA ESPERIENZA

Lasaponara F¹, Falconi D², Piccoli G², Morabito F¹, Paradiso M¹, Messina M², Rossetti M², Mezza E², Ferrando U¹, Segoloni GP²

¹S.C. Urologia 3, Ospedale Molinette, Torino; ²S.C.U. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Molinette, Torino

Introduzione. Il VUR è assai frequente dopo trapianto renale; quanto esso incida nella patogenesi di gravi infezioni è probabilmente sottovalutato anche perché non viene sistematicamente ricercato: per la diagnosi sono necessari esami invasivi, che possono risultare fastidiosi ed essere a loro volta causa di infezioni.

Scopo dello studio. Si sono valutati i risultati ottenuti con il bulking endoscopico mediante 2-3 iniezioni sottomucose di Macroplastique (3 casi) o di Coaptite (25 casi) per VUR sintomatico dopo trapianto renale nel periodo 1999-2006, procedure sempre effettuate dallo stesso operatore.

Materiali e metodi. Durante il periodo di tempo considerato è stata effettuata una correzione del VUR in 28 pazienti (10 maschi, 18 femmine), 6 di questi provenienti da altri Centri Trapianto. Si trattava di soggetti di età compresa, al momento del trattamento, tra i 32 e i 76 anni (range 55.5), con un'età di trapianto compresa tra 1 e 15 anni (range 4.4). Al momento della dimissione dopo trapianto renale i pazienti avevano valori di creatinina compresi tra 1 e 2.3, mentre il nadir raggiunto era stato compreso tra 0.7 e 1.6. Tutti questi pazienti avevano lamentato UTI ricidivanti ed episodi di PNA in numero superiore a 2/anno e perdita funzionale del graft con raddoppio costante dei valori di creatinina sierica e riduzione delle clearances.

In passato si sono utilizzati, per le iniezioni endoscopiche sottomucose periorificali, diversi materiali, quali il teflon o il Macroplastique. Negli ultimi 25 casi abbiamo utilizzato la Coaptite®, materiale biocompatibile, naturale e inerte nei tessuti (non antigenico, non tossico né mutageno), costituito da sfere di 100 micron di idrossilapatite di calcio sintetico sospese in un gel di acqua e glicerina e di facile impiego anche con ago-catetere di piccolo calibro (3.7 Fr.).

Risultati. Abbiamo avuto un successo clinico in circa il 90% dei casi; in 3 pazienti è stato necessario ripetere la procedura, con buon risultato. In nessun caso si sono avute complicanze a breve termine (ostruzione, iperpiressia, perdita funzionale, sanguinamento, infezioni del tratto urinario, reazioni allergiche), non sono state necessarie variazioni della terapia immunosoppressiva, né in un solo caso si è reso necessario un ulteriore approccio chirurgico di reimpianto ureterale. Dopo trattamento endoscopico del reflusso 18/28 pazienti non hanno lamentato più UTI, mentre 10/28 hanno lamentato UTI con frequenza decisamente inferiore (<1/anno). Dei pazienti presi in considerazione uno è deceduto, un altro è rientrato in dialisi, entrambi per cause non inerenti il VUR o il suo trattamento.

(segue)

ESCREZIONE URINARIA DI FATTORE DI CRESCITA PER IL TESSUTO CONNETTIVO (CTGF) DI PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE IN ETÀ PEDIATRICA

Peruzzi L, Amore A, Camilla R, Lin X, Balegno S, Coppo R
Nefrologia Dialisi Trapianto, Ospedale Regina Margherita, Torino

Introduzione. Il fattore di crescita per il tessuto connettivo (connective tissue growth factor CTGF) è l'effettore finale del TGF- β , e la sua induzione è stata dimostrata in numerose malattie umane ed in modelli sperimentali di rigetto cronico dell'organo trapiantato. È stato recentemente segnalato in letteratura che, in pazienti con nefropatia diabetica, i livelli di escrezione urinaria di CTGF sono correlati con la sclerosi renale.

Scopi. Scopo dello studio è stato valutare l'escrezione urinaria di CTGF in soggetti portatori di trapianto renale trapiantati in età pediatrica, cercando correlazioni con i dati clinici.

Materiali e metodi. 67 campioni di urine del mattino sono stati ottenuti da 48 soggetti (19F/29M) trapiantati da 6.75 \pm 3.4 anni, ad un'età media di 13.3 \pm 7 anni, per nefropatie che erano esordite in età pediatrica. Il livello medio di creatinemia era 1.45 \pm 0.6 (0.6-3.5 mg/dl) e la proteinuria media 0.14 \pm 0.28 g/24 h (0-2 g/24h). Sette pazienti sono stati sottoposti a biopsia per deterioramento della funzionalità renale ed è stata posta diagnosi di nefropatia cronica da rigetto. Sono inoltre stati ottenuti 46 campioni di urine da 46 controlli sani appaiati per età.

Il CTGF è stato misurato con "capture" ELISA N+W, che rivela sia l'intera molecola che i frammenti N-terminali del CTGF, utilizzando Ab policlonali di capra per il rivestimento dei pozzetti e Ab monoclonale umano per il rilievo (metodica sperimentale della Fibrogen Inc, San Francisco, CA, USA).

Risultati. Il CTGF urinario (uCTGF) è risultato significativamente aumentato nei pazienti trapiantati rispetto ai controlli: mediana 6.0 ng/mgCr (range interquartile 2.6-4.7 ng/mgCr) nei trapiantati vs 3.7 ng/mgCr (range interquartile 3.6-9.6 ng/mgCr) nei controlli (p < 0.001). Il CTGF urinario non correla con la clearance della creatinina né con la proteinuria. Un trend di correlazione, appena al di sotto dei limiti di significatività statistica, è stato trovato tra uCTGF e il lasso di tempo intercorso dal trapianto (p = 0.06). uCTGF non era significativamente diverso nei trapiantati adulti rispetto ai bambini (p NS).

Scegliendo come cut-off il valore più alto del 99° percentile nei controlli sani (6 ng/mgCr), i pazienti sono stati divisi in "bassi" e "alti" escretori di CTGF. Si è osservato che i bambini con uCTGF > 6 ng/mgCr erano trapiantati da un tempo significativamente più lungo rispetto a quelli con uCTGF < 6 ng/mgCr (7.15 anni vs 4.3, p = 0.02).

Conclusioni. Questa prima analisi di escrezione urinaria di CTGF nei trapianti renali ne suggerisce un possibile utilizzo nella monitoraggio clinica durante la storia naturale del trapianto, soprattutto nei bambini, e potrebbe inoltre consentire una più appropriata selezione dei candidati alla biopsia renale, fornendo un indice precoce di attenzione per la comparsa di processi sclerotici.

10

Considerazioni. Sebbene il VUR dopo trapianto sia frequente, raramente nell'adulto è causa di danni funzionali. Nella nostra esperienza risulta assai rara la necessità di ricorrere a procedure diagnostiche e a trattamenti endoscopici o chirurgici per un VUR che comprometta la buona funzionalità del graft.

Le ostruzioni cervico-uretrali nel maschio, così come alterazioni della statica pelvica nella femmina possono slatentizzare e far precipitare dal punto di vista sintomatologico un reflusso per altro "innocente".

Conclusioni. I buoni risultati del trattamento endoscopico per la correzione del VUR dopo trapianto renale inducono ad una ricerca sistematica ed alla correzione di questa causa potenziale di perdita funzionale del graft. In mani esperte il trattamento endoscopico, mediante iniezioni sottomucose di materiale inerte, risulta essere un presidio terapeutico di facile impiego, che offre buoni risultati clinici e non necessita di variazioni della terapia immunosoppressiva; attuata con attenzione, tale metodica è priva di complicanze e di eventi avversi, e può essere ripetuta, se necessario.

9

BASSI LIVELLI SIERICI DI FT3 PRE-TRAPIANTO DI RENE SONO ASSOCIATI A MAGGIORE FREQUENZA DI PERDITA DELL'ORGANO TRAPIANTATO

Netti GS^{1,2}, Rotondi M^{1,3}, Leporati P³, Lazzeri E¹, Rosati A⁴, Mazzinghi B¹, Sagrinati C¹, Fabi L⁵, Roca L², La Villa G⁵, Chiovato L³, Gesualdo L², Salvadori M⁴, Romagnani P¹

¹Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Sezione di Nefrologia, Università di Firenze, Firenze; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Università di Foggia, Foggia; ³Dipartimento di Medicina Interna ed Endocrinologia, Fondazione S. Maugeri I.R.C.C.S., Cattedra di Endocrinologia, Università di Pavia, Pavia; ⁴Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ⁵Cattedra e Scuola di Specializzazione di Nefrologia, Università di Firenze, Firenze

Introduzione. I pazienti con insufficienza renale cronica presentano numerose alterazioni dei parametri di funzionalità tiroidea, generalmente associati all'alterazione di alcuni marker circolanti specifici di flogosi, quali la PCR o l'IL-6. Recentemente è stato dimostrato che dopo trapianto renale, i livelli di FT3 sono inversamente correlati ai livelli di creatinina sierica.

Scopi. Scopo del nostro lavoro è stato valutare se la funzione tiroidea (FT3, FT4, TSH) pre-trapianto in pazienti portatori di trapianto di rene possa essere correlata all'esito del rene trapiantato.

Pazienti e Metodi. Sono stati dosati gli ormoni tiroidei ed il TSH nel siero pre-trapianto di 196 pazienti sottoposti a trapianto di rene presso il Centro Trapianti di Firenze. Il follow-up medio è stato di 5 anni.

Risultati. La stratificazione dei pazienti in relazione alla perdita o sopravvivenza del rene trapiantato ha evidenziato livelli simili di FT3, FT4 e TSH nei 2 gruppi. L'analisi di sopravvivenza effettuata mediante curva di Kaplan-Meier, ha dimostrato che i pazienti con livelli di FT3 <10 centile avevano una percentuale di sopravvivenza "death censored" del trapianto a 5 anni significativamente inferiore a quelli con livelli di FT3 >10 centile (76.5% vs. 93.9%; p<0.01). Nessuna associazione è stata osservata tra la sopravvivenza del trapianto ed i livelli pre-trapianto di FT4 o di TSH. Inoltre, i livelli sierici pre-trapianto di FT3 erano paragonabili nei pazienti che avevano sviluppato o meno rigetto acuto (4.4 \pm 1.5 vs. 4.3 \pm 1.1 pmol/L) o nefropatia cronica del trapianto (4.5 \pm 1.5 vs. 4.2 \pm 1.3 pmol/L). Analogamente, i livelli di FT4 e TSH pre-trapianto erano simili nei 2 gruppi di pazienti.

Conclusioni. I risultati del nostro studio dimostrano che bassi livelli sierici di FT3 pre-trapianto sono associati ad un maggior rischio di perdita dell'organo trapiantato, suggerendo che tale osservazione potrebbe costituire un utile marker di outcome del trapianto renale.

Inoltre, il riscontro che la perdita dell'organo sia specificamente e significativamente associata a bassi livelli di FT3, ma non correlata agli altri parametri di funzionalità tiroidea, suggerisce che tale associazione non sia ascrivibile ad uno stato di ipotiroidismo del paziente, ma piuttosto alla sindrome della bassa T3. Infine, l'assenza di associazione tra bassi livelli sierici pre-trapianto di FT3 ed insorgenza di rigetto acuto o nefropatia cronica del trapianto suggerisce che la predittività dei livelli pre-trapianto di FT3 sia indipendente da meccanismi immuno-mediatati.

Comunque, studi longitudinali condotti su casistiche più ampie sono necessari per confermare ed estendere tali osservazioni nonché per valutare possibili strategie preventive.

11

SINDROME EMOLITICO-UREMICA DA DEFICIT DI FATTORE H (SEU/H-): ESITO DI UN TRAPIANTO RENALE (TXR)Bonucchi D, Caruso F, De Amicis S, Albertazzi V, Graziani R, Ravera F, Cappelli G
Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Az. Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

Introduzione. L'analisi delle casistiche riguardanti il TXR nella SEU è resa difficile dall'eterogeneità etiologica dei casi riportati. È noto infatti che le forme epidemiche hanno prognosi migliore rispetto a quelle legate a deficit della funzione del complemento (C); fra queste, il difetto della proteina cofattore di membrana (MCP) presenta prognosi migliore dopo TXR rispetto al deficit di fattore H oppure I. In queste ultime, le recidive dopo TXR sono frequenti e gravi, specie quando si utilizzano inibitori della calcineurina (ICN) come immunosoppressori (IS), e portano quasi invariabilmente alla perdita del graft.

Scopo. Riportiamo il decorso e la terapia IS adottata in una paziente affetta da SEU/H- sottoposta a TXR da donatore cadavere.

Pazienti e metodi. Nel maggio 2006 una donna di 40 anni, affetta da SEU/H- dovuta a mutazione del fattore H di tipo SCR 20, 3701C>T (Caprioli J et al. Blood 2006,108(4),1267) viene sottoposta a TXR da donatore cadavere (età 22 anni, senza fattori di rischio; filtrato glomerulare di 98 ml/min sec. Cockcroft e Gault - GFR/CG). La patologia di base era clinicamente silente durante il trattamento dialitico, ma gli indici di emolisi ne suggerivano comunque una attività biologica persistente (LDH 538 U/L, aptoglobina < 20 mg/dl, C3 68 mg/dl, C4 51 mg/dl). La paziente era in lista d'attesa urgente per esaurimento del patrimonio vascolare ed effettuava dialisi mediante catetere giugulare sinistro.

Il trattamento IS ha utilizzato basiliximab come induzione, associato a plasmateresi (PEX) pre-TXR (30 ml/kg PC di plasma fresco congelato), steroide, sirolimus (SIR) e micofenolato mofetile. La PEX è stata proseguita quotidianamente nella prima settimana e poi ridotta in frequenza fino ad essere sostituita con l'infusione della stessa dose di plasma con cadenza settimanale fino alla 12^a settimana post-TX. Dopo una dose iniziale di 4 mg, i livelli ematici di SIR sono stati mantenuti fra 10 e 12 ng/ml, poi ridotti a 5-7 ng/ml dalla 12^a settimana.

Risultati. Otto mesi dopo il TXR, la paziente è in ottime condizioni cliniche, la funzione renale è stabile a 0.54 mg/dl di creatinemia (GFR/CG 133 ml/min), l'esame urine è nella norma e gli indici di attività della malattia di base sono silenti (LDH 500 U/L - valore normale massimo 460 U/L; aptoglobina 204 mg/dl, C3 130 mg/dl e C4 42 mg/dl).

Conclusioni. La recidiva di HUS/H- è stata descritta fino a due anni post-TXR; tuttavia, ci sembra utile sottolineare il potenziale ruolo strategico dell'utilizzo preventivo ed intensivo della PEX, insieme all'esclusione degli ICN dallo schema IS. La raccolta sistematica di casi di SEU sottoposti a TXR in base alle caratteristiche genetiche, al trattamento IS ed all'esito clinico a medio-lungo termine potrebbe fornire dati a supporto di una politica di trapianto più liberale rispetto a quella fino ad oggi suggerita per la SEU/H-.

12

INFEZIONE DA EPATITE B IN PAZIENTE TRAPIANTATA DI RENE E VACCINATALibetta C¹, Bellotti N¹, Sepe V¹, Abelli M², Cosmai L¹, Portalupi V¹, Rossi N¹, Canevari M¹, Ticozzelli E², Devecchi E², Dini S², Dal Canton A²
¹U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²U.O. di Trapianto di Rene, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Introduzione. Il virus dell'epatite B, con genoma a DNA, appartiene alla famiglia degli Hepadnavirus. Nel core sono identificabili due diversi antigeni, l'HBeAg e l'HbAg, mentre dell'envelope fa parte l'antigene di superficie HbAg. La vaccinazione induce la formazione di specifici anticorpi umorali contro l'HbAg (anticorpi anti-HBs). Un titolo anticorpale anti-HBs superiore a 10 U/L è protettivo. Il virus B, per il coesistere nel suo ciclo replicativo di virus a DNA di una tappa di retroscrittura del genoma da RNA a DNA da parte di una polimerasi virale, è dotato di scarsa capacità a correggere gli errori della replicazione e ciò induce numerose mutazioni genetiche e la formazione di ceppi resistenti.

Caso clinico. Paziente di sesso femminile, di 56 anni, TBC all'età di 23 anni, ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica dall'età di 40 anni. Nel 2001 inizia trattamento dialitico extracorporeo e l'anno successivo è sottoposta ad intervento di tiroidectomia parziale per struma multinodulare. Nel gennaio 2004 è stata trapiantata di rene da donatore cadavere e da allora pratica la seguente terapia immunosoppressiva: tacrolimus, prednisone, micofenolato mofetile. I markers virali del donatore erano tutti negativi, quelli della paziente erano i seguenti: HbAg negativo, HbAb >1000 mU/ml (la paziente è stata vaccinata nell'estate 2001), HBeAg negativo, HBeAb negativo, HCVAb positivo. Nell'agosto 2006 ricovero per pancreatite acuta con rialzo delle transaminasi (markers negativi). Il mese successivo ricovero per diarrea ed insufficienza renale acuta, nel corso del ricovero le transaminasi risultavano ancora alterate. Nel novembre 2006, nel controllo di follow-up, obiettività negativa, markers epatitici: HbAg positivo, HbAb positivo (467 mU/ml), HBeAg negativo, HBeAb IgM negativo, HBeAb positivo, HBeAb negativo; la viremia risultava negativa (HBV-DNA <100 copie/ml). Dopo 15 giorni i markers confermavano l'infezione da epatite B in paziente con un alto titolo anticorpale anti-HBs. Abbiamo ripetuto anche la viremia per 2 volte nel mese successivo, che risultava sempre negativa e nella norma risultavano anche le transaminasi e le UGT.

Conclusioni. Questo raro caso di infezione da virus epatite B in paziente trapiantata di rene e vaccinata con un alto titolo anticorpale anti HbAg (>400 mU/ml, al momento dell'infezione) è da collocarsi nell'ambito delle mutazioni a carico del genoma virale dell'epatite B. Il cambio di alcuni nucleotidi, a livello degli epitopi, permette al virus di sfuggire agli anticorpi anti-HBs formatosi per la vaccinazione. Purtroppo per la bassa carica virale non è stato possibile eseguire l'analisi genetica del virus ed individuare la mutazione virale, che potrebbe coinvolgere in prima istanza la regione core/pre-core (in posizione 1896) responsabile dell'espressione di HBeAg (HBeAg positività della paziente). Casi di infezioni breakthrough nonostante l'immunoprofilassi attiva (vaccino) e quella passiva (IgG specifiche anti-HbV), sono stati descritti in neonati ed attribuiti a ceppi di HBV con mutazioni nel determinante antigenico dell'HbAg, tali da determinare un legame debole con l'anticorpo anti-HBs.

14

LINEE GUIDA K-DOQI E TRAPIANTO. IL GRADO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA È IL PRINCIPALE FATTORE PATOGENETICO DELL'ANEMIA POST-TRAPIANTO

Maiorano A, Mangino M, Schena A, Di Tanno P, Battaglia M, Palazzo S, Schena FP, Grandaliano G

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto ed Unità di Nefrologia Chirurgica e Trapianti di Rene, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo, Università di Bari, Bari

Introduzione. La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQITM) o KDOQITM fornisce linee guida per la classificazione dell'Insufficienza Renale Cronica (IRC) e per la corretta gestione clinica delle relative complicanze. A tutt'oggi non è, però, del tutto accettata l'applicabilità delle linee guida K-Doqi al paziente con trapianto renale. In particolare è discussa l'influenza dei livelli di funzione renale sull'incidenza dell'anemia nel post-trapianto, un significativo problema clinico ad oggi ampiamente sottovalutato.

Scopo. Validare la classificazione K-Doqi sulla nostra popolazione di pazienti trapiantati e valutare il ruolo della funzione renale sulla presenza di anemia nel post-trapianto.

Pazienti e metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente 395 trapianti singoli consecutivi da donatore cadavere effettuati presso il nostro centro dal 01/04/1992 al 05/04/2005, con un follow-up successivo di almeno 12 mesi (mediana 42 mesi, range 13-178). Ad un anno dal trapianto sono stati valutati i seguenti parametri: creatinina sierica, clearance della creatinina (calcolata secondo formula di Cockcroft-Gault), emoglobinemia (Hb), calcemia, fosforemia, assetto lipidico e prevalenza di ipertensione arteriosa (numero di farmaci). I pazienti sono stati, quindi suddivisi in classi K-Doqi sulla base della clearance della creatinina e confrontati per ciascuno dei parametri analizzati. Il 95.3% dei pazienti presentava IRC (stadio II, 53.5%; stadio III, 40.6%; stadio IV, 5.9%).

Risultati. I livelli di Hb si riducevano significativamente all'aumentare dello stadio K-Doqi (stadio II, 14.0 g/dl; stadio III, 12.8 g/dl; stadio IV, 12.5 g/dl; p<0.0143) così come l'uso di eritropoietina (stadio II, 5.8%; stadio III, 22.7%; stadio IV, 31.4%). L'assunzione di micofenolato e/o sirolimus non influenzava i livelli di Hb ad 1 anno. Come atteso la calcemia tendeva a ridursi significativamente dallo stadio I allo stadio V (II 10.1; III 9.8; IV 9.6 mg/dl; p<0.0513) mentre non risultava, invece, significativo l'incremento del fosforo tra i diversi stadi di IRC (p=0.8). Dislipidemia ed ipertensione arteriosa non risultavano significativamente correlate allo stadio K-Doqi, verosimilmente per l'ingerenza della terapia immunosoppressiva negli stadi precoci di IRC. Abbiamo, infine, valutato la sopravvivenza dei graft (stadio II, 99%; stadio III, 94.8%; stadio IV, 90.9%) a cinque anni dal trapianto che risultava significativamente correlata con lo stadio K-Doqi (p=0.001).

Conclusioni. La nostra analisi: 1. conferma la validità della classificazione K-Doqi dell'IRC anche nel paziente trapiantato di rene, suggerendo la possibilità di applicare le medesime linee guida per il corretto management dell'IRC; 2. suggerisce che l'anemia del post-trapianto sia direttamente correlata ai livelli di funzione renale ottenuta.

13

INDUZIONE DI ANTICORPI ANTI-HLA DOPO INNESTO DI TESSUTO OSSEOMosconi G¹, Buscaroli A¹, Cristino S¹, Cappuccilli ML¹, Borgnino LC¹, Conte D¹, Lanci N¹, Corsini S¹, Zanelli P², Stefani S¹¹U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico Universitario S.Orsola, Bologna; ²U.O. di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera, Parma

Introduzione. La ricerca di anticorpi linfocitotossici (PRA) e di eventuali specificità anti-HLA costituisce una importante fase dello studio dei pazienti (pz) candidati al trapianto (tx) di rene; precedenti tx, emotrasfusioni, gravidanze sono potenziali cause da individuare per una ottimale allocazione degli organi. Un aspetto poco studiato è la possibile induzione immunitaria da parte di protesi di origine umana non vascolarizzate (osso) nelle quali la metodica di conservazione dovrebbe in via teorica escludere l'espressione antigenica.

Caso Clinico. Riportiamo il caso di un ragazzo di 19 anni sottoposto nel 1997 a resezione della tibia prossimale per osteosarcoma e ricostruzione mediante protesi composita ed innesto osseo prelevato da donatore cadavere. Il materiale osseo era stato trattato con soluzione decontaminante ed antibiotica al momento del prelievo, congelato entro 3 ore a -80 gradi senza criopreservanti e conservato alla stessa temperatura per 5 mesi. Il pz è stato trattato con cicli di chemioterapia (metotrexate, adriamicina, cisplatino); ha successivamente sviluppato una progressiva insufficienza renale da tossicità da cisplatino ed iniziato il trattamento dialitico nel febbraio del 2005. Terminato il follow-up per la patologia neoplastica il pz è stato inserito in lista di attesa di tx renale da donatore cadavere nel novembre del 2005. La prima ricerca di anticorpi linfocitotossici (tecnica CDC) evidenziava un PRA contro panel di linfociti del 63%; mediante tecnica di citofluorimetria (Tepnel, Lumindex) venivano evidenziate specificità anticorpali di classe IgG contro antigeni di classe I (PRA 56%) e di classe II (PRA 80%). Nello specifico venivano evidenziate anticorpi anti A1, A3, A11, A36, B8, B44, B82, DR7, DR9. Dall'analisi della tipizzazione HLA del donatore dell'innesto osseo (A 3 - 29(19); B 44(12) - Bw4; DR 13(6) - 7) risultava che nel siero erano presenti anticorpi contro 3 antigeni del donatore (A3, B44, DR7). Attualmente il pz risulta inserito in lista di attesa; è opportuno che l'eventuale donatore non presenti antigeni HLA in comune con quelli del segmento osseo.

Conclusioni. Il caso evidenzia la possibilità di induzione immunitaria dopo impianto di protesi ossea. Nonostante adeguate tecniche di prelievo e di stoccaggio, che dovrebbero garantire la permanenza della sola componente minerale e strutturale inorganica, è possibile che detriti di cellule lisate siano in grado di esprimere antigeni HLA. Si evidenzia l'importanza che le banche di osso e tessuti abbiano disponibili i dati della tipizzazione HLA di tutti i donatori. Nei pz candidati a programmi di tx sottoposti ad interventi di innesto osseo o vascolare di derivazione umana è necessario un approfondito studio anticorpale per verificare le eventuali specificità anticorpali. Risulta opportuna la definizione di specifici criteri per l'allocazione degli organi in caso di segnalazione di un potenziale donatore.

15

EPATOPATIA E TRAPIANTO RENALE: ESPERIENZA A MEDIO-LUNGO TERMINE

Mosconi G, Liviano D'Arcangelo G, Buscaroli A, Cristino S, Panicali L, Sirri M, Scolari MP, Stefani S
U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico Universitario S.Orsola, Bologna

Introduzione. È ampiamente segnalato che l'infezione HCV costituisca un importante fattore di rischio nei programmi di trapianto (tx) renale per riattivazione dell'epatopatia in corso di immunosoppressione. È peraltro presente una eterogeneità delle casistiche per criteri di idoneità al tx ed entità dell'epatopatia, per schemi di terapia pre e post-tx.

Scopo. Lo studio si propone di valutare la rilevanza della positività HCV in una lista di attesa di tx e di verificarne l'impatto sui risultati a lungo termine (10 anni) in un Centro Trapianti con uniformi criteri di gestione dei pazienti (pz).

Pazienti e metodi. È stata valutata la prevalenza HCV complessiva dei pz in lista al 31/12/2006 e quella dei nuovi ingressi negli anni 2005 e 2006. È stato confrontato l'andamento post-tx di 55 pz HCV+ sottoposti a tx di rene nel periodo 1996-2006 con quello di 670 pz HCV- (esclusi pz con precedente tx, con doppio tx di rene o con tx combinato rene/fegato). L'immunosoppressione è stata personalizzata in base alla reattività immunologica pre-tx indipendentemente dalla positività HCV.

Risultati. La prevalenza complessiva HCV+ è del 14,1% e si correla con il periodo di permanenza in lista di attesa e con precedenti tx; nei pz nuovi iscritti risulta dell'8% nel 2005, del 7% nel 2006. La percentuale di attivi in lista è del 68,0% tra gli HCV+, del 78,6% tra gli HCV-. La maggior probabilità di sospensione dalla lista (Odds Ratio 1,69) è legata a più frequenti problemi intercorrenti, al mancato completamento delle indagini strumentali. 21/127 pz HCV+ (16,5%) hanno eseguito biopsia epatica e/o praticato terapia con Interferon. Per quanto riguarda l'andamento post-tx la sopravvivenza del rene risulta più sfavorevole nei pz HCV+ a tutti i tempi del follow-up (89 vs 92, 69 vs 83, 63 vs 72% a 1, 5, 10 anni rispettivamente nei pz HCV+ vs HCV-); i risultati sono ai limiti della significatività statistica [Log rank secondo Mantel Cox: p = 0,06]. L'incidenza di diabete è del 15% negli HCV+, del 9% negli HCV-. Sempre a 1, 5 e 10 anni non si evidenziano differenze nella sopravvivenza dei pz (98 vs 98, 94 vs 96, 92 vs 93% rispettivamente negli HCV+ vs HCV-). In 2 soli casi si riscontra quale causa di morte una evoluzione dell'epatopatia.

Conclusioni. I dati confermano la rilevanza del problema HCV; si evidenzia una difficile trapiantabilità di una significativa quota di pz HCV+ da maggior tempo in lista, spesso ritrapianti o politrasfusi. Rispetto a quanto riportato in letteratura il dato complessivo del follow-up è confortante, anche se l'infezione HCV resta una importante comorbidità che può influire sulla sopravvivenza dell'organo. Un attento studio pre-tx ed una stretta collaborazione interdisciplinare (biopsia epatica, INF pre-tx), appaiono in grado di ridurre l'impatto negativo della positività HCV sulla sopravvivenza dei pz a lungo termine.

16

EFFICACIA DELLA STRATEGIA PRE-EMPTIVE PER IL CONTROLLO DELL'INFEZIONE DA CMV NEL POST-TRAPIANTO DI RENE. STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

Bossini N¹, Londrino F¹, Sandrini S¹, Pollara P², Setti G¹, Iovinella L¹, Maffei C¹, Cancarini G¹

¹Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia; ²Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia

Introduzione. L'infezione da CMV ha un'alta prevalenza nel paziente (pz) con trapianto (tx) d'organo. Il rischio di infezione sintomatica in assenza di profilassi varia dall'8% al 50% secondo il tipo di terapia immunosoppressiva e lo stato sierologico per CMV (IgG) del donatore (D) e del ricevente (R) al momento del trapianto. Non è tuttora chiaro quale sia l'atteggiamento più conveniente per prevenire la malattia da CMV. Alcuni autori propongono una profilassi antivirale nei primi mesi post-tx, altri consigliano una terapia pre-emptiva da instaurare solo in caso di documentata infezione, ma prima dell'insorgenza della malattia.

Scopo dello studio. Valutare l'efficacia e la sicurezza di una strategia pre-emptiva per il controllo della malattia da CMV nei primi 6 mesi dopo trapianto.

Metodi. Dal maggio 2004 veniva attivato presso il nostro centro un protocollo di monitoraggio dell'infezione da CMV nel post-tx di rene mediante dosaggio quantitativo del CMV-DNA con tecnica PCR: ogni 7 gg il 1° mese, ogni 15 gg fino al 3° mese, ogni 30 gg fino al 6° mese. Lo studio prevedeva l'assenza di profilassi antivirale (qualunque fosse la combinazione sierologica per CMV D/R) ed una terapia antivirale solo in caso di infezione, che veniva definita da un valore di CMV-DNA > 20.000 cp/ml. L'associazione con febbre, leucopenia, trombocitopenia o malattia d'organo definiva lo stato di malattia da CMV. Nello studio venivano arruolati i pazienti trattati con Sirolimus (SRL) associato ad un inibitore delle calcineurine (IC) ed a metilprednisolone (MP), che poteva essere sospeso in V giornata post-tx, oppure mantenuto fino al 6° mese secondo un protocollo randomizzato. I pazienti con sospensione precoce del MP riprendevano lo stericoide in caso di rigetto acuto.

Risultati. Tra maggio 2004 e maggio 2006 venivano arruolati 72 degli 89 pz.ii (81%) sottoposti a tx di rene. L'età media era di 50±11 anni. Tre pz.ii uscivano dallo studio: 2 per mancata aderenza al protocollo, 1 per decesso. Al 6° mese la sopravvivenza del pz. e del tx era del 98,6% (1 decesso per sepsi); il valore medio di creatinemia era 1,4 ± 0,5 mg/dl; l'incidenza di rigetto acuto era 31%; il 66% dei pazienti era libero da steroide. Solamente 5/69 pz.ii (7%) svilupparono infezione da CMV, ma solo in uno di loro (1,4%) si associava una malattia d'organo (epatite lieve). Nei 4 pazienti ad alto rischio (D+/R-) l'incidenza complessiva di infezione era 50% e di malattia del 25%; nei 57 pazienti a rischio intermedio (D+/R+) l'infezione si documentava solo del 5% dei casi e non era mai associata a malattia; nessuna infezione si verificava negli 8 pz.ii D-/R+.

Conclusioni. Il nostro studio documenta una bassa incidenza di malattia da CMV in una popolazione di pazienti trapiantati di rene in terapia con SRL. L'approccio pre-emptivo si è rivelato sicuro e di facile attuazione ed ha consentito di evitare l'uso di farmaci antivirali nel 93% dei pazienti, senza comportare un aumentato rischio di malattia.

18

IL TRAPIANTO COMBINATO RENE-FEGATO: ESPERIENZA MONOCENTRICA A LUNGO TERMINE

Mosconi G¹, Cristino S¹, Panicali L¹, Caroli P¹, Sirri M¹, Feliciangeli G¹, Faenza A², Pinna AD², Scolari MP¹, Stefani S¹

¹U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico Universitario S.Orsola, Bologna; ²Modulo Chirurgia Trapianto di Rene, Chirurgia Trapianto di Fegato e Multiorgano, Policlinico Universitario S.Orsola, Bologna

Introduzione. Negli ultimi anni si è registrato uno sviluppo dei programmi di trapianto (tx) combinato rene-fegato (LKT) con risultati soddisfacenti. L'incremento della richiesta comporta nuovi compiti gestionali per i nefrologi chiamati a verificare l'indicazione al LKT.

Scopi. Obiettivo del lavoro è stata la revisione della nostra casistica e la valutazione dei risultati a lungo termine del programma LKT.

Pazienti e metodi. Dall'inizio dell'attività (1997) sono stati effettuati 24 tx rene/fegato; l'età dei pazienti (pz) era 52±8 anni (range 34-63). Cause dell'insufficienza renale erano: glomerulonefriti 10, policistosi 4 (3 con ingombro addominale), nefropatie interstiziali 3, ESRD 3, amiloidosi 2, nefropatia vascolare 1, iperossaluria tipo I 1. Al momento del tx 17 pz (70%) erano in trattamento dialitico, mentre 7 erano in terapia conservativa (GFR 20-33 ml/min). 4 pz erano stati sottoposti a precedente tx renale; 9 erano politrasfusi. Criteri di allocazione degli organi sono stati l'identità del gruppo sanguigno e la compatibilità somatica donatore/ricevente; il tx di rene è stato effettuato con cross-match negativo, indipendentemente dal grado di compatibilità HLA. L'età media del donatore è stata di 37±15 anni (range 16-64), l'ischemia fredda 7±2 ore per il fegato e 12±3 per il rene.

Risultati. Una immediata ripresa funzionale del rene si è registrata in 23/24 pazienti, con funzionalità renale nella norma alla dimissione (creat. 0,8-1,4 mg/dl). A distanza di 3-6 mesi dal LKT in 5 pz (creatinina 0,9-1,5 mg/dl), in terapia conservativa pre-tx, è stata eseguita scintigrafia con Tc-99m DMSA per verificare il contributo funzionale del rene trapiantato che è risultato del 65±14% (in 4 pz >70%). All'attuale follow-up (27±25 mesi, range 2-102) 18/24 pz presentano una buona funzione renale ed epatica. Si sono registrati 6 decessi di cui 4 nei primi tre mesi (2 per setticemia in pz in cattivo stato nutrizionale, 1 per infezione polmonare, 1 per infezione fungina), 1 dopo 7 anni (neoplasia), 1 dopo 8 anni (cachessia). La sopravvivenza dei pz a 1 e 5 anni risulta dell'83,3%. La sopravvivenza del rene ad 1 e 5 anni (censurizzata per morte) è del 100%. Nonostante una aumentata reattività immunologica pre-tx in 12/24 pz (ritrapianti o pz politrasfusi) si sono registrati 2 soli episodi di rigetto del rene (8,3%).

Conclusioni. I nostri risultati confermano l'efficacia del programma LKT soprattutto in considerazione della complessità clinica dei pz. Una scadente stato nutrizionale costituisce un importante fattore di rischio; in caso di malassorbimento da ingombro addominale è indicato un rapido avvio dei programmi di LKT. Viene confermato un effetto protettivo immunologico del fegato. In presenza di nefropatia cronica non reversibile si può ipotizzare un VFG <25-30 ml/min quale cut-off per programmi di LKT; al fine di una ottimale utilizzazione degli organi si conferma il ruolo centrale del nefrologo nel porre le indicazioni a programmi di LKT.

17

STENTING (ST) E STENOSI DELL'ARTERIA RENALE NEL TRAPIANTO DI RENE (SART): RISULTATI TECNICI E CLINICI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA CON 15 ANNI DI FOLLOW-UP

Berinetto P¹, Valpreda S², Messina M¹, Rabbia C², Lavacca A¹, Tattoli F¹, Bilucaglia D¹, Giraudi R¹, Tognarelli G¹, Segoloni GP¹

¹Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi di Torino, Centro Trapianti Renali, Torino; ²Radiologia Vascolare ed Interventistica, A.S.O. Giovanni Battista Molinette di Torino, Torino

Introduzione. L'ipertensione arteriosa è causa rilevante di morbilità e può essere cofattore di mortalità nel trapianto renale, ancor più visto l'incremento di età e di fattori comorbidi nei riceventi. Quando l'ipertensione è determinata da SART, la sua cura può escludere l'aumento del carico farmacologico. L'approccio terapeutico, chirurgico o endovascolare, è riservato ai casi di difficile controllo farmacologico, peggioramento funzionale o restenosi emodinamicamente rilevante post-angioplastica (PTA) dell'arteria renale.

Scopi. Valutare retrospettivamente sicurezza ed efficacia a lungo termine del trattamento con ST della SART in pazienti trapiantati di rene (TR). ST presso il nostro Centro è procedura di prima scelta da almeno un decennio, come segnalato in letteratura, visto l'elevato tasso di restenosi da sola PTA.

Materiali e metodi. Sono stati considerati 34 ST (di cui 27 *de novo* e 7 post fallimento PTA) in 32 pazienti su 1494 trapianti, eseguiti tra 5/1991 (data di posizionamento presso il nostro Centro del primo ST endovascolare in SART) e 5/2006. I pazienti avevano età media 42,2 anni (15-73 anni), e ratio M:F 25:7. Vengono valutati: successo tecnico e clinico, sopravvivenza e complicanze maggiori. Il follow-up medio è di 6,6 anni (range 1-15 anni).

Risultati.

Tecnici	%	
SART trattate / trapianti	2,3	34/1494
ST ab initio	79,4	27/34
ST per restenosi post PTA	20,6	7/34
Successo clinico immediato	100	34/34
Restenosi emodinamicamente significative	14,7	5/34
Complicanze di rilievo (1 pseudoaneurisma in sede di accesso arterioso risolto chirurgicamente)	2,9	1/34

(segue)

Clinici	pre-ST	post-ST	p value
Creatinina (mg/dl)	2.43 (0.7-7.5)	1.96 (0.9-4.7)	0.12
PAS (mmHg)	146 (120-180)	138 (110-205)	0.05
PAD (mmHg)	90 (70-110)	84 (70-120)	0.01
Numero farmaci antipertensivi	2.5 (1-5)	2.53 (0-5)	0.45
Sopravvivenza grezza organo al 5/2006	78.1%	25/32	
Fallimento trapianti per motivi correlati a SART	0%	0/32	
Sopravvivenza grezza paziente	90.6%	29/32	
		decesso per IMA 1, cachessia 1, polmonite 1	

Conclusioni. Nella nostra casistica ST ha presentato dei risultati molto positivi sia dal punto di vista tecnico, registrando una sola complicanza maggiore ed il 14.7% di restenosi trattate con successo, sia dal punto di vista clinico, con miglioramento della creatinemia e della pressione arteriosa (pur senza significativa riduzione del carico farmacologico) e assenza di perdita organo e paziente SART correlata. Nella nostra esperienza sono stati fondamentali la selezione clinica dei pazienti e la collaborazione tra clinico e radiologo interventista.

USO DEL SIROLIMUS NEI PAZIENTI CON TRAPIANTO RENALE E TUMORE POST-TRAPIANTO: ESPERIENZA MONOCENTRICA

Mezza E, Messina M, Bertinetto P, Rossetti M, Giraudi R, Manzione A, Leonardi G, Lavacca A, Ariardo C, Segoloni GP
Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi di Torino, Centro Trapianti Renali, Torino

Introduzione. Il sirolimus (SRL - Rapamune® Wyeth) ha proprietà antiproliferative e antiangiogenetiche applicabili allo sviluppo di tumori (K). Questo dato ha trovato conferme anche su dati nell'uomo. Nel 2003 presso il nostro centro trapianti (TR) è stato inserito SRL nei pazienti (pz) con TR e sviluppo di K nel post-TR.

Scopi. Valutare retrospettivamente una casistica monocentrica di 22 pazienti con TR (21 da donatore deceduto, 1 da vivente) in terapia con SRL per conversione da altro schema immunodepressivo dopo insorgenza di K nel post-TR (luglio 2003-dicembre 2006)

Pazienti e metodi. Sono stati rilevati: sesso, età al Tx, età a inizio SRL, tipo di K, durata del Tx a inizio SRL, terapie antirigetto associate a SRL, creatinemia (CrS) pre- e post-conversione (a intervalli di 3, 6, 12, 24, 36 mesi), effetti collaterali maggiori associati a SRL (in particolare la proteinuria-pto), sopravvivenza organo e paziente, evoluzione del K. Tutti i K sono stati trattati secondo i classici protocolli. F-up medio: 2.1±0.8 aa; mediano: 1.9 aa; range: 0.6-3.5 aa.

Risultati. Ratio M/F 14/8; età media al Tx: 49.7±11.8 aa (range: 25-66.8 aa); età media a inizio SRL 56.6±10.8 aa (34.8-75.4 aa); durata media di Tx pre SRL 7±5.6 aa (0.15-20.3 aa).

K osservati: 14 K solidi (tiroide, prostata, rene, vescica, orofaringe, mammella, polmone, angiosarcoma); 4 melanomi, 2 Kaposi, 1 epitelioma spinocellulare, 1 linfoma. Trattamento associato a SRL: Ciclosporina A a basse dosi in 9 pz (1/9 + steroide); tacrolimus in 5 (1/5 + steroide), solo steroide in 8 pz. Sopravvivenza grezza organo: 91% (20/22). Sopravvivenza grezza pz (intention to treat): 100%. Recidiva di K in 1 solo caso (K mammario) SRL sospeso in 1 pz (polmonite).

19

(segue)

Tabella 1

mg/dL (N 22)	CrS pre SRL (N 22)	3 mesi (N 20)	6 mesi (N 18)	1 anno (N 10)	2 anni (N 4)	3 anni
media±DS	1.8±0.8	1.8±1.3	1.4±0.5	1.3±0.6	1.6±0.4	1.6±0.8
mediana	1.7	1.3	1.4	1.3	1.4	1.6
range	0.7-3.5	0.7-6.8	0.6-2.6	0.6-3	0.6-2	0.6-2.4
Wilcoxon test		vs pre SRL p = 0.163	vs 3 mesi p = 0.256	vs 6 mesi p = 0.634	vs 1 anno p = 0.786	vs 1 anno p = 0.180
g/die	Pto pre SRL	3 mesi	6 mesi	1 anno	2 anni	3 anni
< 0.5	77.3%	81.8%	85%	72.2%	80%	50%
0.5-1	18.2%	4.5%	10%	22.2%	10%	25%
1.1-2.9	4.5%	0	0	5.5%	10%	25%
≥ 3	0	13.6%	5%	0	0	0
χ ²		vs pre SRL p = 0.2	vs 3 mesi p = 1	vs 6 mesi p = 1	vs 1 anno p = 1	vs 1 anno p = 1

Discussione e conclusioni. Pur con il limite dell'assenza di un gruppo di controllo, i primi risultati ottenuti con SRL appaiono incoraggianti e soddisfacenti, sia in termini di prognosi del K, sia in termini di sopravvivenza pz e rene, e di stabilità della CrS nel tempo. Questi dati sono in accordo con alcune casistiche della letteratura tra cui Kauffman 2006. Lo sviluppo della pto, pur controllato dalla terapia, e non associato a rilevante peggioramento funzionale, è un dato disturbante. La nostra esperienza fa ritenere proponibile l'uso di SRL in pz con TR e K, specie se con funzione renale non compromessa e pto < 0.5-1 g/die.

20

LA NEURITE OTTICA DA INIBITORI DELLE CALCINEURINE IN UNA PAZIENTE TRAPIANTATA DI RENE: UNA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DA NON DIMENTICARE

Mezza E¹, Rossetti E¹, Messina E¹, Basso E¹, Tamagnone M¹, Cagrigiouriu A², Segoloni GP¹

¹Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi di Torino, Centro Trapianti Renali, Torino; ²Servizio di Oculistica, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Introduzione. La patologia neurologica nel paziente trapiantato renale è considerabile come secondaria rispetto ad altre più frequenti e possibili cause di severe morbilità e mortalità quali le complicazioni cardiovascolari, infettive, oncologiche.

Tra le affezioni neurologiche rilevanti, la neurite ottica (NO) correlata alla terapia con inibitori delle calcineurine (CIN) è molto raramente rinvenuta nella letteratura: a nostra conoscenza, 5 casi erano descritti a settembre 2006, in pazienti immunodepressi, portatori e non di trapianto (nessuno di rene). Presentiamo il caso di una paziente (65 aa) portatrice di doppio trapianto renale ben funzionante da 17 mesi, in tacrolimus monoterapia (steroidi sospeso da 5 mesi) che sviluppa un marcato deficit visivo a carico dell'occhio destro (OD visus 1/10). Anamnesi negativa per fumo e ipertensione, positiva per dislipidemia. Segnalata esposizione per qualche mese a tacrolimus sui livelli alti della finestra terapeutica. Dagli esami eseguiti (TC cranio, RMN encefalo-colonna, campimetria e fluorangiografia) si pone diagnosi di Neurite Ottica Ischemica. La terapia prescritta dall'oculista per questo tipo di patologia ha esito negativo ed in 6 mesi la paziente mostra un iniziale peggioramento anche a carico dell'occhio sinistro (visus OS da 7/10 a 3/10; OD 2/50). Una rivalutazione specialistica porta alla diagnosi di neurite ottica tossica. In accordo con quest'ipotesi sono risultati lo studio del campo visivo, dei potenziali evocati visivi e l'elettroretinogramma, nonché la fluorangiografia retina e l'ecodoppler dell'arteria oftalmica, dell'arteria centrale, della retina e dei vasi epiaortici (che non mostravano una compromissione vascolare flussimetricamente significativa a carico dei distretti indagati).

In base alla terapia assunta dalla paziente (oltre al tacrolimus, calcio carbonato, omeprazolo e aspirina) e alla revisione della letteratura (a quel tempo 4 casi descritti) si opta per la sospensione del tacrolimus e la conversione a regime con sirolimus + steroide a basse dosi.

Risultati. 1 anno dopo: stabilità della funzione renale, miglioramento oculistico bilaterale (visus OD 2/10 vs 2/50; visus OS 5/10 vs 3/10). A 3 anni non variazioni nefrologiche (Creatinemia 0.9 mg/dl, proteinuria 0.2 g/die) né oculistiche.

Conclusioni. Questo caso, segnalato su quasi 2000 trapianti trattati con CIN, si conferma una complicanza molto rara anche nella nostra esperienza. Il miglioramento della sopravvivenza organo e paziente deve, a nostro parere, non essere disgiunto dall'attenzione anche verso affezioni rare e forse secondarie. La disabilità anche grave che ne può derivare può essere evitata con la diagnosi precoce, specie qualora esista, come in questo caso, la possibilità di sospendere il farmaco causale senza danno per il trapianto. La neurite ottica da CIN nei pazienti immunodepressi va considerata nella diagnosi differenziale verso altre forme.

21