

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



Tesi di laurea

**Impatto della nefropatia di base sugli outcome renali
e sullo sviluppo di complicanze post-trapianto
nei pazienti trapiantati di rene**

Relatore:

Prof. Pasquale Esposito

Correlatore:

Dott.ssa Daniela Picciotto

Candidato:

Marta Schermi

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
2. IL TRAPIANTO DI RENE	4
3. TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA	6
4. COMPLICANZE NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE	12
4.1 PEGGIORAMENTO DELLA FUNZIONE DEL GRAFT.....	14
4.2 COMPLICANZE INFETTIVE.....	20
4.3 COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI.....	25
4.4 COMPLICANZE NEOPLASTICHE	28
5. NEFROPATIA DI BASE E TRAPIANTO RENALE: STATO DELL'ARTE.....	32
6. OBIETTIVO DELLA TESI.....	37
7. MATERIALI E METODI.....	37
8. RISULTATI.....	40
9. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	48
10. BIBLIOGRAFIA.....	51

1. INTRODUZIONE

Il trapianto renale rappresenta il trattamento sostitutivo della funzione renale da prediligere nei pazienti affetti da malattia renale cronica terminale. Esso è infatti associato ad una ridotta mortalità rispetto ai pazienti in attesa di trapianto, ad una migliore qualità di vita e a minori costi per il Servizio Sanitario Nazionale rispetto al trattamento dialitico (1).

La gestione dei pazienti trapiantati di rene è migliorata nel tempo grazie alla progressiva ottimizzazione della terapia immunosoppressiva con una conseguente riduzione delle complicanze immunologiche post-trapianto. La sopravvivenza dei pazienti trapiantati è tuttavia ancora gravata da complicanze legate agli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva ed alla malattia renale cronica. Risulta in questo contesto ancora poco indagato il ruolo giocato nel post-trapianto dalle nefropatie di base e, pertanto, come debba essere impostata una eventuale gestione più mirata ed individualizzata sia del follow up che della terapia immunosoppressiva.

Scopo di questo studio osservazionale è stato pertanto analizzare outcome renali e complicanze post-trapianto in pazienti trapiantati di rene con differenti nefropatie di base: malattie autoimmuni, nefropatia diabetica, malformazioni del tratto urinario congenite (CAKUT) e policistosi epatorenale (ADPKD).

2. IL TRAPIANTO DI RENE

In Italia si eseguono circa 2 mila trapianti di rene ogni anno; di questi, poco più di 300 da donatore vivente. (2)

Il trapianto renale offre tassi di sopravvivenza significativamente superiori rispetto alla dialisi, con un rischio di mortalità ridotto fino al 60% ed una migliore qualità di vita. Inoltre, per i pazienti idonei al trapianto (circa il 25-30% dei pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale), esso è associato anche ad un quasi totale recupero delle capacità fisiche, riproduttive e sociali rispetto al trattamento dialitico (3)

Per tali benefici pazienti con malattia renale cronica avanzata ed un filtrato glomerulare inferiore a $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ possono essere inseriti in lista d'attesa per trapianto anche prima dell'avvio di trattamento dialitico, in questo caso si parla di trapianto *pre-emptive* (4) È importante sottolineare che il trapianto renale non è da considerare un intervento di emergenza vitale, poiché i pazienti affetti da insufficienza renale terminale possono sopravvivere grazie alla terapia dialitica. Per questa ragione viene effettuata una periodica rivalutazione clinica e strumentale del paziente in lista di attesa per trapianto per assicurarne l'idoneità e considerare il beneficio *quoad vitam* di procedere a trapianto rispetto alla permanenza in dialisi.

La procedura di trapianto renale consiste nel prelevare un rene da un donatore, deceduto o vivente, ed impiantarlo nell'organismo del ricevente in sede eterotopica, ovvero in fossa iliaca, mantenendo i reni nativi nel loro sito originale. La donazione da cadavere prevede un'espressione in vita di volontà alla donazione oppure, se non disponibile, il consenso da parte dei familiari. L'accertamento di morte è strettamente regolamentato per legge e può essere stabilito con criteri neurologici (cosiddetta morte cerebrale) oppure, in Italia a partire dal 2016, con criteri cardiologici ("donatori a cuore non battente"). (3)

Negli ultimi anni, per incrementare il pool di organi disponibili, si sono cercate nuove soluzioni per le donazioni che, aumentandone il numero, garantissero allo stesso tempo la qualità degli organi. A tale scopo sono state promosse campagne di sensibilizzazione pubbliche, sono stati allargati i criteri di reclutamento dei donatori ed è stato sviluppato il trapianto nello stesso ricevente di entrambi i reni se provenienti da donatori cosiddetti "marginali". Per ciò che concerne la donazione da vivente si sono affermate la modalità "cross-over" (in cui donatori e riceventi di due coppie tra loro non compatibili, se biologicamente compatibili, si "incrociano") oppure trapianti gruppo sanguigno ABO incompatibili. (3)

Nonostante i vantaggi già precedentemente descritti associati ad essere portatori di trapianto renale piuttosto che effettuare trattamento dialitico, il trapianto prevede una gestione ed un decorso estremamente complessi qualsivoglia siano la tipologia di donazione, il rischio immunologico basale e le caratteristiche cliniche del ricevente. Il follow up post-trapianto è imprescindibile, ad esempio, da un attento monitoraggio delle complicanze infettivologiche, oncologiche e cardiovascolari correlate all'immunosoppressione e da una scrupolosa aderenza alla terapia immunosoppressiva da parte del paziente per scongiurare complicanze immunologiche e garantire il successo a lungo termine del trapianto.

3. TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Il razionale della terapia immunosoppressiva nel trapianto renale è garantire la durata della funzione dell'organo trapiantato a lungo termine attraverso la prevenzione del rigetto d'organo.

La risposta immunitaria, in particolare quella adattativa, dopo attivazione attraverso esposizione ad antigeni tissutali estranei, è costituita da una serie di eventi sequenziali.

Questi possono essere riassunti come segue: gli antigeni vengono elaborati da cellule specializzate (APC, cellule presentanti l'antigene) quali cellule dendritiche, le cellule del sistema reticolo/macrofagico e i linfociti B e, una volta presentati nel sito di legame delle molecole del sistema maggiore di istocompatibilità HLA (human leukocyte antigens) di classe 1 e 2, vengono riconosciuti dalle cellule T "naive", che vengono quindi attivate. Le cellule T attivate subiscono una proliferazione, un'espansione clonale e una differenziazione funzionale sotto l'effetto di diverse citochine, in particolare l'interleuchina 2 (IL2). (5)

I farmaci immunosoppressori possono essere differenziati in base alla loro capacità di contrastare uno dei vari meccanismi coinvolti nella risposta immunitaria sopra descritta, come mostrato nella figura 1 (5):

- 1) Blocco del riconoscimento dell'antigene e attivazione precoce dei linfociti T (segnale 1)

La Ciclosporina e il Tacrolimus (entrambi inibitori della calcineurina, noti come CNI) agiscono impedendo l'attività fosfataseca dell'enzima calcineurina, il cui processo di attivazione (fosforilazione) avviene in seguito al legame del recettore delle cellule T (TCR) con il suo antigene. La calcineurina attivata agisce sul substrato NFAT-fosforilato (Nuclear Factor Activator of T-cells), che, una volta defosforilato, può traslocare nel nucleo e funzionare come un attivatore genico, incluso quello per l'IL2, che è il principale fattore di proliferazione ed espansione clonale dei linfociti.

- 2) Blocco della costimolazione (segnale 2)

Abatacept e Belatacept sono due proteine di fusione composte dal dominio extracellulare di CTLA4 e dalla porzione Fc delle immunoglobuline G umane. Queste proteine si legano in modo competitivo ai siti B71/72 presenti sulle APC, impedendo così l'interazione con la molecola costimolatoria CD28 sui linfociti T.

Tra i due farmaci, solo Belatacept è utilizzato nel contesto del trapianto, mentre Abatacept è impiegato per trattare l'Artrite Reumatoide.

3) Blocco della proliferazione ed espansione clonale (segnale 3)

Appartengono a questo gruppo:

- Basiliximab: è un anticorpo chimerico composto da una parte variabile, che si lega all'antigene e proviene da un topo, e da una parte costante, di origine umana. Questo farmaco presenta un'alta affinità per la subunità alfa del recettore dell'IL2 (CD25), bloccando così il segnale proliferativo dell'IL2.
- Inibitori m-TOR (mammalian target of rapamycin, bersaglio della rapamicina nei mammiferi): Sirolimus ed Everolimus dopo il legame con FKBP (stessa proteina intracitoplasmatica che lega il tacrolimus) formano un complesso inibitorio di m-TOR, una serina/treonina chinasi necessaria per l'attivazione del ciclo di replicazione cellulare. Nella risposta immune m-TOR viene attivato dalla IL2.
- Antimetaboliti (Azatioprina e Micofenolato Mofetile): questi farmaci agiscono come inibitori della sintesi delle basi puriniche del DNA, antagonizzando così la proliferazione e l'espansione clonale. L'azatioprina ha un impatto generalizzato su tutte le cellule midollari, mentre il micofenolato mofetile, di più recente concezione, agisce in modo più selettivo sui linfociti ed è ad oggi l'antimetabolita più frequentemente impiegato nel trapianto renale.

4) Agenti litici sui linfociti T e B: gli anticorpi antilinfocitari (ATG) sono anticorpi policlonali derivati da siero di cavallo o coniglio e rappresentano uno dei trattamenti più consolidati e ancora ampiamente utilizzati nella trapiantologia renale. Questi anticorpi linfo-depletivi causano una deplezione non selettiva di linfociti T e B, monociti, cellule presentanti l'antigene (APC), leucociti e piastrine. Pertanto, tra i loro molteplici effetti, inducono una riduzione dei linfociti e dell'immunità naturale,

ostacolando il processo di presentazione dell'antigene e bloccando la costimolazione.

(5)

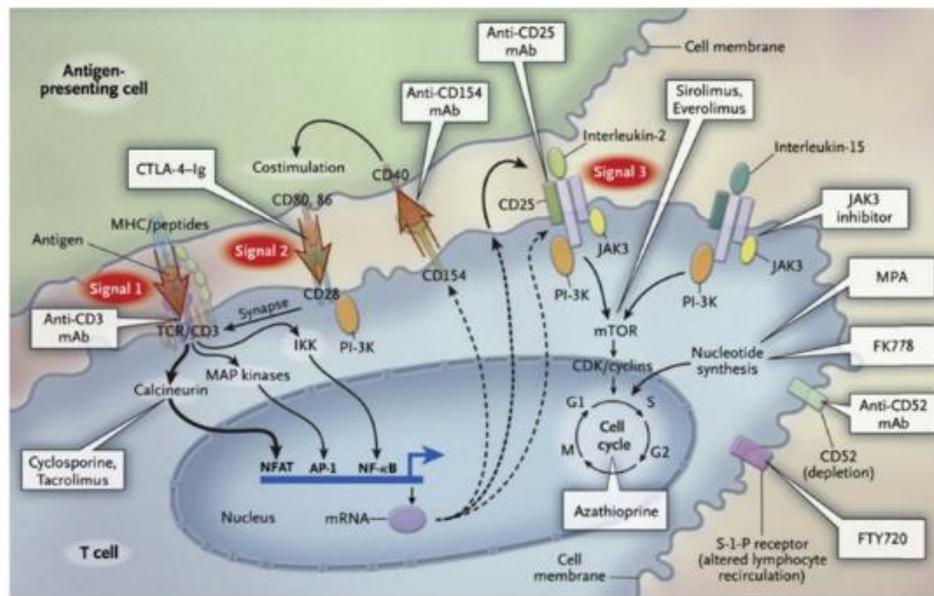


Figura 1. AJKD Vol 73, Iss 6, June 2019

Adapted from Halloran (N Engl J Med. 2004;351(26):2715-2729) with permission of the Massachusetts Medical Society, original content © 2004 Massachusetts Medical Society

La terapia immunosoppressiva può essere differenziata in terapia di induzione e terapia di mantenimento. La prima viene somministrata a tutti i riceventi d'organo al momento del trapianto e nei primi giorni post-operatori con lo scopo di garantire una potente ed immediata immunosoppressione al fine di prevenire un rigetto acuto prima che la terapia di mantenimento possa agire efficacemente. La terapia di mantenimento va assunta dall'inizio del trapianto e per tutta la sopravvivenza del rene trapiantato; è necessaria una sua assunzione regolare e precisa per prevenire il rigetto dell'organo nel lungo termine. Essa consiste nell'uso combinato di due o tre farmaci immunosoppressori con meccanismi d'azione diversi. Ogni categoria di farmaci immunosoppressori presenta specifici effetti collaterali oltre che favorire, per la voluta riduzione delle difese immunitarie, complicanze di natura infettivologica e oncologica.

È importante selezionare il protocollo terapeutico in base alla compatibilità immunologica tra donatore e ricevente ed alle caratteristiche cliniche del ricevente al momento del trapianto; potrebbe essere inoltre necessario adattare lo schema di terapia immunosoppressiva nel corso del follow up a seconda dell'evoluzione clinica. (5)

Gli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori possono essere suddivisi in due categorie: quelli generali, che sono comuni a tutti gli immunosoppressori, e quelli specifici dei singoli farmaci. (vedi tabelle 1 e 2)

TERAPIA DI INDUZIONE

Oltre all'uso di dosi elevate di corticosteroidi subito prima della riperfusione dell'organo, i farmaci impiegati per l'induzione appartengono a due categorie:

La terapia di induzione può essere classificata in agenti depletivi e non depletivi i linfociti. La scelta tra questi agenti generalmente dipende dai fattori di rischio immunologico specifici del singolo individuo, dalla funzione ritardata del trapianto (DGF), o da entrambi i fattori.

- Terapia di induzione non depletiva: questa categoria comprende gli inibitori di IL2, come Basiliximab. È il farmaco più comunemente utilizzato, con somministrazione a dosaggio fisso (20 mg per via endovenosa) subito prima del trapianto e poi nuovamente dopo quattro giorni, per un totale di due somministrazioni.
- Terapia di induzione depletiva: comprende gli anticorpi antilinfocitari (ATG) come la Thymoglobuline e l'anticorpo monoclonale anti CD52 Alemtuzumab.

In presenza di una DGF dovuta alla necrosi tubulare acuta (ATN) del donatore, è fondamentale mantenere un'adeguata immunosoppressione. È stato suggerito che il danno endoteliale aumenti e renda più visibili gli antigeni di istocompatibilità del donatore, le molecole di adesione e quelle costimolatorie, aumentando così il rischio di rigetto acuto. La terapia di induzione con agenti depletanti i linfociti e l'introduzione ritardata degli inibitori della calcineurina (CNI) possono evitare ulteriori danni associati alla nefrotossicità da CNI. (6)

Ecco le raccomandazioni riportate dalle linee guida:

Le linee guida raccomandano di avviare una combinazione di farmaci immunosoppressivi prima o al momento del trapianto di rene (1A) e di includere la terapia di induzione con un agente biologico come parte del regime immunosoppressivo iniziale (1A). Per la terapia di induzione, si consiglia che un IL2-RA sia la scelta di prima linea (1B), ma si suggerisce l'utilizzo di un agente depletivo dei linfociti per i riceventi di trapianto di rene ad alto rischio immunologico (2B). (7)

TERAPIA DI MANTENIMENTO

Un regime standard di immunosoppressione di mantenimento prevede l'uso di tre farmaci: un inibitore della calcineurina (preferibilmente tacrolimus oppure ciclosporina), un antimetabolita e un corticosteroide. (6)

L'agente antimetabolita più spesso utilizzato è il micofenolato mofetile (MMF). In particolari condizioni, ad esempio la gravidanza o neoplasie, può essere sostituito da Azatioprina, sirolimus o everolimus. (6)

Ecco le raccomandazioni riportate dalle linee guida:

Le linee guida raccomandano l'uso di una combinazione di farmaci immunosoppressori come terapia di mantenimento, inclusi un CNI e un agente antiproliferativo, con o senza corticosteroidi (1B). Il tacrolimus è suggerito come CNI di prima linea (2A), e si consiglia di avviare tacrolimus o CsA prima o al momento del trapianto (2D per tacrolimus; 2B per CsA). Come agente antiproliferativo di prima linea, si suggerisce il micofenolato (2B). Nei pazienti a basso rischio immunologico che ricevono terapia di induzione, i corticosteroidi possono essere interrotti durante la prima settimana dopo il trapianto (2B). Se vengono utilizzati mTORi, si raccomanda di non avviarli fino a quando la funzione del rene trapiantato non è stabilita e le ferite chirurgiche sono guarite (1B). (7)

Effetti collaterali generali (5)
Replicazione virus endogeni: Herpes virus (HSV, CMV, EBV, HHV8) Polioma virus Papilloma virus HBV
Vulnerabilità alle infezioni
Neoplasie virus correlate: Kaposi (HHV8) HL/NHL (EBV) Npl cutanee “non-melanoma” K-porzio, vulva, retto, cavo orale (HPV)
Neoplasie (solide, ematologiche)

Tabella 1

Tratta da: Casati C, Menegotto A, Querques ML, Ravera F, Colussi G. [Immunosuppression in kidney transplantation: a way between efficacy and toxicity]. *G Ital Nefrol.* 2017 Apr;

Effetti collaterali dei singoli farmaci (6)

CNI	
Tacrolimus	<p>Nefrotossicità Iperensione e ritenzione sodica Iperlipidemia Diabete mellito (Tac>CSA) Neurotossicità (Tac>CSA) Microangiopatia trombotica Sintomi gastrointestinali (diarrea, dolore addominale, nausea e vomito) Disordini elettrolitici (iperpotassiemia, ipomagnesemia) Acidosi ipercloremica Iperuricemia e gotta Irsutismo Iperplasia gengivale</p>
Ciclosporina	<p>Nefrotossicità (CSA>Tac) Iperensione e ritenzione sodica (CSA>Tac) Iperlipidemia (CSA>Tac) Diabete mellito Neurotossicità Microangiopatia trombotica Sintomi gastrointestinali Disordini elettrolitici (iperpotassiemia, ipomagnesemia) Acidosi ipercloremica Iperuricemia e gotta Pancreatite Alopecia</p>
mTor	<p>Edemi periferici Dislipidemia Diabete Ulcere orali Tossicità polmonare Microangiopatia trombotica Compromissione guarigione ferite Ritardo nella ripresa da necrosi tubulare acuta</p>
CS	<p>Diabete Dislipidemia Osteoporosi Cute steroidea</p>
MMF	<p>Sintomi gastrointestinali Effetti ematologici (leucopenia, leucocitosi, anemia, trombocitopenia)</p>

Tabella 2

Tratta da: *Phuong-Thu T. Pham, Phuong-Chi T. Pham Quick guide to renal transplantation Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020*

4. COMPLICANZE NEL PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE

Il paziente trapiantato di rene è suscettibile ad una serie di complicanze che possono influenzare la sua sopravvivenza a lungo termine e possono essere secondarie a vari fattori, tra cui la reazione del sistema immunitario all'organo trapiantato, l'uso di farmaci immunosoppressori per prevenire il rigetto e le condizioni mediche preesistenti del paziente.

Le principali complicanze che possono verificarsi includono:

- 1) **Peggioramento della funzione del rene trapiantato:** le cause possono essere molte, tra cui la recidiva della nefropatia di base, la tossicità da farmaci o il rigetto dell'organo.
- 2) **Complicanze infettive:** A causa della terapia immunosoppressiva necessaria per prevenire il rigetto, i pazienti trapiantati di rene hanno un maggior rischio infettivo.
- 3) **Complicanze cardiovascolari:** Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, è comune riscontrare problemi cardiaci dovuti a diversi fattori come ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità. (3)
- 4) **Complicanze neoplastiche:** L'uso a lungo termine di farmaci immunosoppressori può aumentare il rischio di sviluppare tumori, tra i più frequenti il tumore cutaneo non melanoma, linfomi e tumori renali.

Le complicanze sopraindicate possono influenzare significativamente la qualità della vita e la prognosi dei pazienti trapiantati di rene. È quindi importante monitorare attentamente i pazienti per rilevarle precocemente e trattarle prontamente per minimizzare il loro impatto sulla salute a lungo termine.

Di seguito è riportata un'immagine esplicativa delle varie complicanze e dei tempi di insorgenza che un paziente trapiantato di rene può affrontare presa da Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction Quaglia M, Merlotti G, Guglielmetti G, Castellano G, Cantaluppi V, Int J Mol Sci. 2020 Aug, 21. (Figura 2)

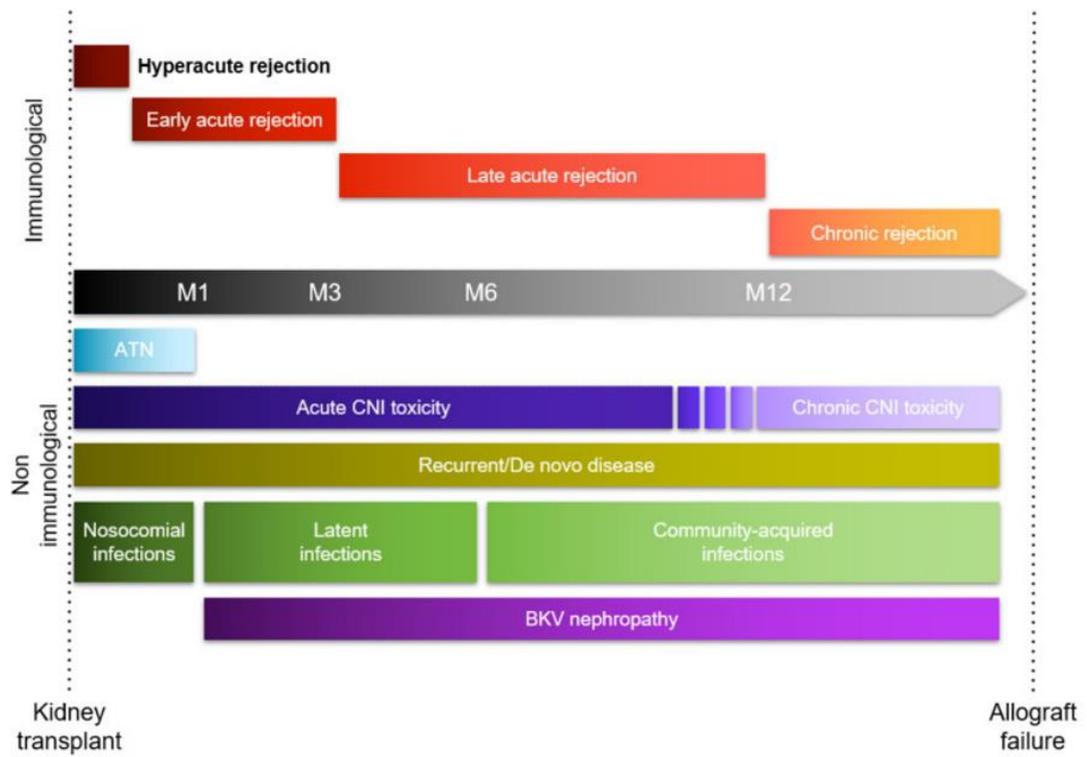


Figura 2

Tratta da: *Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction*
 Quaglia M, Merlotti G, Guglielmetti G, Castellano G, Cantaluppi V, *Int J Mol Sci.* 2020 Aug, 21

4.1 PEGGIORAMENTO DELLA FUNZIONE DEL GRAFT

L'eziologia e la gestione della disfunzione del trapianto variano nel tempo.

La diagnosi differenziale della disfunzione dell'allograft e dell'insufficienza renale acuta (IRA) è meglio categorizzata in base ai diversi periodi post-trapianto, arbitrariamente divisi in periodo perioperatorio (prima settimana postoperatoria), periodo post-trapianto precoce (da 1 settimana a 3 mesi) e periodo post-trapianto tardivo (oltre 3 mesi dopo il trapianto). (6)

La funzione precoce del trapianto può essere spesso prevista considerando le caratteristiche preoperatorie e postoperatorie del donatore e del ricevente, così come le condizioni di perfusione intraoperatoria dell'organo trapiantato, ossia il tempo di ischemia calda, il tempo di ischemia fredda e il tempo di riperfusione. (6)

Il tempo di ischemia calda si riferisce al periodo tra l'arresto circolatorio e l'inizio della conservazione a freddo dell'organo. Un rene può funzionare dopo fino a 60 minuti di ischemia calda, ma i tassi di funzione ritardata e mancato funzionamento aumentano significativamente dopo 20 minuti.

Il tempo di ischemia fredda è il periodo in cui l'organo viene conservato a basse temperature o sottoposto a perfusione meccanica. L'intervallo ideale è inferiore a 12 ore, con un massimo accettabile di meno di 24 ore.

Il tempo di riscaldamento è il periodo che va dalla rimozione dell'organo dalla conservazione a freddo fino al completamento dell'anastomosi renale.

La ripresa funzionale ritardata dell'organo trapiantato (*delayed graft function*, DGF) descrive trapianti che iniziano a funzionare in modo subottimale e recuperano la funzionalità solo dopo diversi giorni o settimane con necessità di almeno un trattamento dialitico-

La tossicità dei calcineurini (CNI) è la principale causa di IRA reversibile nel periodo immediatamente successivo al trapianto. Questa tossicità, dovuta a vasocostrizione intrarenale e disfunzione endoteliale, è la principale causa di danno renale acuto nell'immediato post-trapianto. Di solito, la nefrotossicità da CNI si risolve entro 24-48 ore riducendo la dose del farmaco. Se i livelli di creatinina rimangono alti, sono necessarie ulteriori indagini. Come misura preventiva, si può seguire un protocollo di evitamento o risparmio dei CNI subito dopo il trapianto.

La recidiva della glomerulonefrite (GN) varia notevolmente sia per quanto riguarda la frequenza sia per l'impatto sulla sopravvivenza del trapianto. Le diverse incidenze riportate possono essere influenzate dai regimi di immunosoppressione utilizzati. Studi osservazionali retrospettivi hanno mostrato una riduzione della recidiva nei pazienti che hanno ricevuto l'induzione con timoglobulina. (8) In generale, l'incidenza della recidiva dipende dal tipo di GN: i tassi più elevati sono associati alla glomerulosclerosi segmentaria focale primaria (FSGS) e alla glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN), mentre è rara nella nefrite causata da anticorpi contro la membrana basale glomerulare. (6)

La recidiva della GN può avere un impatto negativo sulla sopravvivenza del trapianto e rappresenta dal 18% al 22% dei fallimenti del trapianto renale, esclusi quelli dovuti a decesso. (9-10)

RIGETTO

Il rigetto rappresenta il tentativo del sistema immunitario del ricevente di eliminare un organo riconosciuto come estraneo. Si suddivide in base alla rapidità di insorgenza in rigetto iperacuto, acuto e cronico, e in base al tipo di risposta immunologica coinvolta. Tale risposta può coinvolgere l'immunità umorale, ovvero il rigetto mediato dagli anticorpi (ABMR) o cellulare, dovuto al coinvolgimento dei linfociti (TCMR). (11)

Il sistema di classificazione istologica di Banff, introdotto dagli anni '90, ha lo scopo di standardizzare la valutazione delle lesioni istologiche associate al rigetto del rene trapiantato. Nel corso dei suoi 30 anni di storia, il sistema Banff ha subito aggiornamenti continui, con conferenze biennali che hanno permesso l'integrazione di nuove categorie e lesioni istologiche. Questo per migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici del rigetto d'organo, la classificazione e la riproducibilità delle lesioni istologiche associate, nonché l'efficacia dei trattamenti per i vari tipi di rigetto. (12)

Le diverse forme di rigetto sono distinte in base alla presenza di lesioni istologiche di base, alle quali il sistema di classificazione Banff assegna un punteggio semiquantitativo, al fine di aumentare la riproducibilità tra osservatori. Nel rigetto mediato dagli anticorpi, causato dalla presenza di anticorpi donatore-specifici diretti contro gli antigeni endoteliali del donatore, le principali caratteristiche istologiche sono l'infiammazione dei vasi sanguigni più piccoli (definita come presenza di glomerulite e/o capillarite peritubulare) e, in alcuni casi, la positività per C4d nell'endotelio dei capillari peritubulari, considerata un segno "indiretto" dell'interazione tra antigene e anticorpo. Al contrario, nel rigetto mediato dalle cellule o nella

forma borderline, l'istologia si caratterizza per la presenza di infiammazione nell'interstizio e nei tubuli (tubulite) e, nelle forme più gravi, anche nell'endotelio dei vasi arteriosi all'interno del rene (arterite intimale). La forma borderline mostra le stesse lesioni infiammatorie del rigetto mediato dalle cellule conclamate (ad eccezione dell'arterite intimale), ma la modesta gravità delle lesioni non consente di attribuirne con certezza la causa a un fenomeno di rigetto d'organo. (12)

La diagnosi richiede una biopsia dell'allografto. (6)

- TCMR

Il rigetto acuto mediato dalle cellule è caratterizzato dalla risposta delle cellule T del ricevente contro gli alloantigeni HLA presenti sulle cellule del donatore. Le cellule T svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi del rigetto, e il blocco della loro attività può prevenirne l'insorgenza. Di fatto, i bersagli principali di tutti i farmaci antirigetto sono le vie di attivazione dei linfociti T CD4+ naive. (13-14)

Il TCMR si verifica principalmente nei primi tre mesi dopo il trapianto, ma può comparire anche più tardi a causa di riduzioni dell'immunosoppressione clinicamente necessarie o mancanza di aderenza terapeutica da parte del paziente. Talvolta può essere individuato un evento che stimola il sistema immunitario, come infezioni virali. L'incidenza del rigetto acuto mediato dalle cellule è di circa il 15% entro un anno dal trapianto e poi diminuisce a meno del 5% all'anno successivamente. (15)

Negli ultimi 15 anni, l'incidenza del rigetto acuto è diminuita grazie all'introduzione del tacrolimus e del micofenolato mofetile. (16)

La manifestazione clinica più tipica è un aumento dei livelli di creatinina osservato durante le analisi di routine. Nei casi più gravi, meno frequentemente, può essere associata a sintomi come febbre, gonfiore del trapianto, contrazione della diuresi e ipertensione. Più raramente, può presentarsi con la presenza di proteine nelle urine, a volte in quantità considerevoli. (11)

La terapia del rigetto acuto cellulo-mediato si stabilisce in base all'entità e gravità del danno individuato con la biopsia.

Le linee guida internazionali concordano nell'affrontare il rigetto cellulare acuto con terapia steroidea endovenosa, seguendo schemi di somministrazione degli steroidi variabili a seconda del protocollo adottato dal singolo centro. Solitamente vengono somministrati dosi elevate di metilprednisolone, come ad esempio boli da 500 mg o 250mg al giorno per tre

giorni consecutivi con successiva graduale riduzione del dosaggio nei giorni successivi. Nei casi più gravi, possono essere utilizzate dosi maggiori (ad esempio 10 mg/kg, con una dose cumulativa massima di 3 g). La risposta al trattamento di solito viene valutata dal ritorno dei livelli di creatinina entro il 30% dei valori basali entro una settimana dall'inizio della terapia. In presenza di un quadro istologico più grave (ad esempio, con arterite), o in caso di mancata risposta alla terapia steroidea, può essere necessario avviare una terapia depletiva delle cellule T con ATG (11).

- ABMR

Il rigetto anticorpo mediato cronico rappresenta una delle principali cause di perdita precoce del rene trapiantato. (17) Da un punto di vista fisiopatologico esso è causato dalla presenza di anticorpi diretti contro l'organo trapiantato, che possono essere presenti prima del trapianto o prodotti nel corso del follow up. (18)

Attualmente è ben riconosciuto che lo sviluppo di anticorpi anti-HLA specifici contro il donatore post-trapianto (DSA *de novo*, dnDSA) rappresenta un importante fattore di rischio per la perdita del graft. (5) Alcune condizioni predispongono allo sviluppo di dnDSA, tra cui: l'età giovane del ricevente, l'appartenenza all'etnia afro-americana, la presenza di incompatibilità HLA tra donatore e ricevente (specialmente per la classe II DQ o DR), ampia immunizzazione anti-HLA al trapianto, insulti all'organo trapiantato (come danno da ischemia/riperfusion, episodi di rigetto cellulare, eventi infettivi o infiammatori), nonché la mancata aderenza alla terapia immunosoppressiva o la minimizzazione della stessa. (19-23). Una diminuzione dei livelli di tacrolemia al di sotto di determinati valori soglia (stabiliti sulla base dell'epoca di trapianto e caratteristiche immunologiche del paziente), così come una elevata variabilità della tacrolemia intra-paziente sono state infatti associate ad un'aumentata incidenza di dnDSA. (24)

Il ruolo fondamentale degli anticorpi nella risposta immunitaria diretta contro l'organo trapiantato è stato dimostrato agli inizi degli anni '70 dagli studi condotti da Patel et al. utilizzando saggi di citotossicità basati sull'incubazione di linfociti del donatore con il siero del ricevente. (25) Gli autori hanno chiaramente evidenziato che gli anticorpi anti-HLA erano associati ad un aumento significativo del rischio di rigetto e alla perdita precoce dell'organo trapiantato.

Circa 20 anni più tardi, Halloran e il suo gruppo di ricerca furono i primi a documentare che tutti i pazienti che sviluppavano anticorpi anti-HLA di classe I *de novo*, mostravano un rischio aumentato di episodi di rigetto acuto rispetto ai pazienti non immunizzati (26). Inoltre, molti degli episodi di rigetto acuto osservati in questo gruppo di pazienti erano classificati come severi e la perdita dell'organo era significativamente più alta rispetto al gruppo che non aveva tali anticorpi. Le biopsie eseguite al momento della comparsa di anticorpi anti-HLA di classe I spesso mostravano danni endoteliali, infiltrazione di neutrofilo nei glomeruli o nei capillari peritubulari (PTC) e deposizione di fibrina nei vasi sanguigni, condizioni tutte riconducibili ad un rigetto umorale acuto in corso. (18)

Negli anni successivi, è stato ulteriormente chiarito che gli anticorpi che mostrano specificità diverse, ovvero diretti sia contro gli antigeni HLA che contro quelli non-HLA presenti sull'organo trapiantato, possono essere responsabili degli episodi di rigetto anticorpo-mediato osservati durante il periodo post-trapianto. (27)

- 1) Il rigetto acuto anticorpo-mediato (ABMR) è caratterizzato da un danno microvascolare acuto nell'organo, accompagnato da deposito di C4d e/o presenza di anticorpi anti-HLA circolanti. Questo tipo di rigetto si manifesta solitamente nei primi mesi post-trapianto ed è spesso associato a valori elevati di creatinina, una parziale risposta ai trattamenti immunosoppressivi ed una minore sopravvivenza dell'organo a lungo termine. Da un punto di vista temporale l'ABMR può essere definito "iperacuto" se avviene pochi minuti o ore dopo la rivascolarizzazione. Questo ormai raro fenomeno è scatenato da anticorpi preformati presenti nel sangue del ricevente, che riconoscono gli antigeni sull'endotelio del rene trapiantato, portando all'immediata attivazione del complemento e a danno endoteliale. Istologicamente è tipica l'occlusione trombotica dei vasi del rene trapiantato
- 2) Il rigetto anticorpo-mediato cronico-attivo (cABMR) presenta segni di danno cronico microvascolare, deposito di C4d e/o presenza di anticorpi anti-HLA o contro altre molecole endoteliali specifiche del donatore. Clinicamente la presentazione clinica è subdola e caratterizzata da un lento, progressivo peggioramento della funzione renale. La presenza di anticorpi anti-HLA allospecifici in soggetti con buona funzionalità renale si associa a sviluppo di cAMR e può predire un danno tissutale e una perdita precoce dell'organo trapiantato.
- 3) Infine, il deposito di C4d senza evidenze morfologiche di rigetto, spesso osservato nei trapianti ABO-incompatibili, è ancora oggetto di ricerca poiché la sua

correlazione con la perdita di funzionalità dell'organo a lungo termine non è ad oggi ben definita. (28)

È importante notare che attualmente il trattamento dell'ABMR e cABMR è ancora ad oggi discusso e in fase di evoluzione. Sulla base di consensus paper l'approccio considerato standard of care (SOC) per l'ABMR e, qualora si proceda a trattamento, anche per il cABMR, è rappresentato da una terapia di combinazione costituita da boli di steroide per via endovenosa, 4-5 sedute di plasmateresi e ciclo di immunoglobuline per via endovenosa al dosaggio di 2g/kg. Purtroppo, nonostante tale approccio terapeutico, soprattutto per quanto riguarda il cABMR, la prognosi renale rimane infausta ed associata ad eventi avversi correlati all'esecuzione di una terapia immunosoppressiva aggressiva. (29-31)

4.2 COMPLICANZE INFETTIVE

I pazienti sottoposti a trapianto di rene presentano un elevato rischio di complicanze infettive a causa della necessità di immunosoppressione a vita. Una diagnosi tempestiva e la disponibilità di nuovi farmaci antifettivi, hanno notevolmente ridotto l'impatto negativo delle complicanze infettive dopo il trapianto renale. Tuttavia, quest'ultime sono ancora responsabili del 15-20% di tutti i decessi avvenuti dopo il trapianto renale (3)

Il carico complessivo di immunosoppressione impatta in maniera decisiva sul rischio di sviluppare infezioni in un paziente trapiantato. (32)

Tuttavia, a prescindere dal carico di immunosoppressione, i fattori di rischio per le complicazioni infettive post-trapianto includono anche: (6)

- Infezioni derivate dal donatore
- Rischi correlati al ricevente quali:
 - Complicanze chirurgiche post-trapianto
 - Comorbidità preesistenti (soprattutto diabete mellito)
 - Età avanzata del ricevente
 - Ipogammaglobulinemia
- Neutropenia e leucopenia (spesso iatrogene, secondarie ai farmaci immunosoppressivi)
- Esposizioni ambientali: nosocomiali, stile di vita, endemico/epidemico, colonizzazione, viaggi.

Sia il tipo che l'insorgenza delle infezioni nel paziente trapiantato seguono un modello temporale. Tuttavia, l'insorgenza delle infezioni può essere modificata dall'intensità dell'immunosoppressione, dall'uso di profilassi antimicrobica e dalle esposizioni del paziente. (33, 34)

Durante il **primo mese dopo il trapianto**, le infezioni più comuni provengono sia dal donatore che dal ricevente e sono causate da microrganismi perlopiù nosocomiali. Queste infezioni tendono a coinvolgere principalmente ferite, cateteri e siti di drenaggio. Anche le

infezioni respiratorie e le infezioni delle vie urinarie (IVU) possono essere frequentemente osservate durante questo periodo.

Durante il periodo compreso **tra il primo e il sesto mese dopo il trapianto** sono molto frequenti le IVU; per prevenirle risulta fondamentale una rimozione precoce dello stent ureterale. Possono inoltre verificarsi primo-infezioni o riattivazioni di infezioni virali comuni quali citomegalovirus (CMV), herpes zoster virus (HSV), varicella zoster virus (VZV). I virus respiratori acquisiti dalla comunità rappresentano un rischio significativo, poiché queste infezioni virali possono indebolire ulteriormente il sistema immunitario e aumentare la suscettibilità alle infezioni opportunistiche. Inoltre, l'uso prolungato di antibiotici e corticosteroidi può aumentare il rischio di infezioni fungine.

Dopo 6 mesi, i pazienti possono essere divisi arbitrariamente in tre categorie in termini di rischi di infezione:

Nella Categoria 1 (70-80% dei pazienti con funzione dell'allograft soddisfacente o buona, con dosi relativamente basse di immunosoppressori e senza storia di infezione virale cronica), il rischio di infezione è simile a quello della popolazione generale. Le infezioni virali respiratorie acquisite dalla comunità sono le più frequenti, mentre le infezioni opportunistiche sono rare a meno che non vi sia stata esposizione ambientale.

Nella Categoria 2 (circa il 10% dei pazienti), si trovano coloro con infezione virale cronica (ad esempio epatite cronica da virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV). In presenza di immunosoppressione, le infezioni virali croniche possono accelerare la progressione della malattia o dare origine a complicazioni associate (come cirrosi epatica HBV o HCV correlata) malattia linfoproliferativa post-trapianto (EBV) o carcinoma squamocellulare associato a papillomavirus.

Nella Categoria 3 (circa il 10% dei pazienti) si trovano coloro che hanno avuto episodi multipli di rigetto che richiedono una esposizione ripetuta a potenti trattamenti immunosoppressivi. Questi pazienti sono i più a rischio di sviluppare infezioni virali croniche e infezioni opportunistiche. (6)

È fondamentale rimanere consapevoli della possibilità di infezioni da micobatteri, che, sebbene meno comuni, stanno emergendo con maggiore frequenza nelle popolazioni migranti. (3)

Infezioni delle vie urinarie (UTI)

Nel 75% dei pazienti sottoposti a trapianto renale, si osservano IVU nel primo anno dopo il trapianto, ma permane un rischio anche negli anni successivi. (6)

Nei pazienti con IVU recidivanti è fondamentale educare i pazienti a mettere in pratica le seguenti misure preventive: urinare frequentemente anche in assenza di stimolo impellente, svuotare completamente la vescica (eventualmente con doppia minzione), assicurarsi di avere evacuazioni regolari e un adeguato stato di idratazione e infine contattare tempestivamente il Centro Trapianti o la Nefrologia di riferimento in caso di comparsa di sintomi urinari per poter trattare prontamente l'infezione.

In caso di IVU sintomatiche, il trattamento è raccomandato, mentre nelle batteriurie asintomatiche il trattamento non è necessario per evitare sviluppo di resistenze agli antibiotici. Tuttavia, alcuni Centri Trapianto optano per il trattamento nei primi mesi post-trapianto come misura precauzionale, soprattutto se ancora il paziente è ancora portatore di stent ureterale. Le IVU ricorrenti possono essere causate da ritenzione urinaria, quindi è importante monitorare pazienti affetti da IPB di rilievo e/o con significativo residuo post-minzionale (>100 cc). (6)

Infezioni virali più frequenti

CITOMEGALOVIRUS

L'infezione da CMV può essere differenziata in infezione primaria (quando il ricevente è sieronegativo) oppure in riattivazione del virus latente endogeno (quando il paziente ha già contratto l'infezione nel passato ed ha pertanto una sierologia positiva)

L'infezione può essere anche asintomatica e solamente caratterizzata da una replicazione del virus. La malattia da CMV si manifesta invece con sintomi acuti che includono febbre, affaticamento, leucopenia, trombocitopenia. Infine, può verificarsi la malattia da CMV invasiva che coinvolge il fegato, il tratto gastrointestinale, i polmoni o il rene trapiantato stesso. Clinicamente, i pazienti possono presentare segni di infiammazione e disfunzione in questi organi, come epatite, esofagite, colite, polmonite, pancreatite e insufficienza renale acuta. (6)

L'analisi per il CMV è più accurata quando si utilizzano tecniche basate sulla PCR per il DNA del CMV. Il sangue intero potrebbe mostrare livelli più alti di DNA del CMV rispetto

al plasma. È pertanto consigliabile confrontare i risultati utilizzando lo stesso tipo di campione e test di laboratorio. (6)

Una stretta sorveglianza nei mesi post-trapiantato è raccomandata a seconda dello sierostato CMV del ricevente e del donatore e dallo schema di terapia immunosoppressiva impostato all'induzione. Esistono due strategie di monitoraggio: terapia profilattica oppure approccio preventivo, entrambe raccomandate da recenti linee guida internazionali (35). La terapia profilattica prevede la somministrazione di farmaci antivirali da dopo l'intervento chirurgico fino ai primi 6 mesi post-trapianto. La strategia preventiva implica, invece, la determinazione della viremia CMV settimanalmente per almeno 12 settimane dopo il trapianto e l'avvio di terapia qualora vi fosse una replicazione significativa del virus. È da sottolineare che, in considerazione dei differenti test di laboratorio ad oggi in uso, non esistono valori soglia di riferimento globalmente condivisi. (6)

La terapia antivirale diretta contro il CMV, utilizzata sia a scopo terapeutico che profilattico, è rappresentata dal Valganciclovir per via orale oppure dal Ganciclovir per via endovenosa in caso di quadri clinicamente più severi. (6) La terapia dovrebbe essere protratta fino alla negativizzazione della viremia. (2013 American Society of Transplantation [AST] Infectious Diseases Community of Practice Guidelines) (36)

BK POLYOMAVIRUS

Il BKV è un virus poliomavirus diffuso a livello globale, con una percentuale di sieroprevalenza che supera l'80-90% nella popolazione adulta mondiale. Dopo l'infezione iniziale, il virus si stabilisce principalmente nel tratto genitourinario e si riattiva quando il sistema immunitario è soppresso nel paziente trapiantato di rene e nel paziente trapiantato di midollo. (6)

L'infezione da BKV nel paziente trapiantato di rene si manifesta con la replicazione asintomatica del virus nelle urine e nel sangue. I quadri clinici potenzialmente associati a replicazione significativa di BKV nel trapianto di rene sono la nefrite tubulointerstiziale (BKVAN) e, meno comunemente, la stenosi ureterale. La BKVAN si manifesta esclusivamente con un progressivo peggioramento della funzione renale in assenza di proteinuria o sintomi sistemici e rappresenta una causa rilevante di disfunzione e perdita del rene trapiantato. La sua diagnosi definitiva richiede una biopsia dell'organo trapiantato. (6)

Come strategia di screening, le linee guida cliniche del 2009 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) raccomandano di eseguire lo screening quantitativo del Nucleic Acid Test (NAT) nel plasma mensilmente per i primi 3-6 mesi dopo il trapianto e successivamente ogni 3 mesi fino alla fine del primo anno post-trapianto, oppure nel corso del successivo follow up in caso di aumento non altrimenti giustificato della creatinina sierica o dopo il trattamento di un rigetto acuto. (37)

Il trattamento consiste nella riduzione dell'immunosoppressione, da mettere in atto quando il BKV DNA superi nel plasma la concentrazione di 10^4 copie/mL. Purtroppo, non esistono ancora ad oggi trattamenti antivirali mirati ed efficaci e l'unica arma terapeutica rimane la minimizzazione dell'immunosoppressione con il conseguente rischio di insorgenza di rigetto d'organo. (6)

4.3 COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti trapiantati di rene. (3)

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, è comune riscontrare problemi cardiaci dovuti a diversi fattori come ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, anemia, iperparatiroidismo, calcificazioni delle arterie, proteinuria, uso passato di steroidi e tabagismo. Conseguentemente molti pazienti in lista d'attesa per trapianto renale sono già affetti da cardiomiopatia cronica o malattia coronarica. (3)

Il trapianto renale, sebbene sia associato a ridotta insorgenza di complicanze di natura cardiologica rispetto alla dialisi, comporta comunque la persistenza o l'aggiunta di alcuni fattori di rischio cardiovascolare. I farmaci immunosoppressori stessi (in particolare CNI e steroidi) possono essere causa di insorgenza o di peggioramento delle seguenti condizioni: ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica o diabete mellito e dislipidemia. (3)

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione dopo il trapianto è una complicanza comune che si manifesta nel 50-90% dei pazienti trapiantati. Questa condizione rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari e il fallimento del trapianto renale.

Oltre alle cause iatrogene già citate, i fattori di rischio per l'ipertensione post-trapianto includono: l'ipertensione preesistente, un alto indice di massa corporea (BMI) o un significativo aumento di peso, fattori relativi al donatore (età avanzata, ipertensione), funzione ritardata del graft oppure il rigetto d'organo. (6)

Nelle fasi immediate dopo il trapianto, la pressione arteriosa elevata può essere causata da ipervolemia, dolore post-operatorio, l'uso di dosi elevate di corticosteroidi, l'interruzione dei farmaci antiipertensivi dopo la dimissione, nonché lo stress e l'ansia. Una riduzione eccessiva di valori di pressione arteriosa può aumentare il rischio di complicazioni come la necrosi tubulare acuta o il ritardo nella funzione del rene trapiantato, pertanto deve essere evitato.

La gestione dell'ipertensione dopo il trapianto dovrebbe coinvolgere l'identificazione e il trattamento precoci, modifiche dello stile di vita e dei fattori di rischio correlati alle malattie

cardiovascolari, nonché il monitoraggio regolare della pressione arteriosa anche a domicilio. (6)

Le linee guida KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) raccomandano di mantenere la pressione arteriosa al di sotto di 130/80 mmHg nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto renale, indipendentemente dai livelli di albuminuria. (5)

Il trattamento dell'ipertensione post-trapianto renale deve essere adattato alle esigenze individuali del paziente, considerando l'efficacia del trattamento, la sua tollerabilità, la presenza di altre condizioni mediche e le possibili interazioni con i farmaci immunosoppressori. (6)

Dislipidemia post-trapianto

La dislipidemia post-trapianto renale è una comune complicanza e un importante fattore di rischio cardiovascolare. (6)

Tra i principali fattori di rischio troviamo: l'uso di agenti immunosoppressivi (specialmente mTOR inibitori), farmaci betabloccanti e diuretici, dieta non equilibrata, iperinsulinemia, proteinuria, predisposizione genetica, preesistente ipercolesterolemia, disfunzione del graft. (38)

Il trapianto di rene è considerato un fattore di rischio per malattie coronariche acute; pertanto, i livelli di LDL devono essere mantenuti entro limiti adeguati tramite modifiche dello stile di vita o terapia farmacologica, in conformità con le linee guida dell'American Association of Clinical Endocrinologists e dell'American College of Endocrinology. (6)

Secondo le linee guida KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) (39, 40) La terapia con statine è raccomandata per tutti i riceventi adulti di trapianto renale. Tuttavia, l'età a cui dovrebbe iniziare il trattamento con statine deve ancora essere definita. Il panel di esperti ha suggerito che, in assenza di tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, i riceventi di trapianto renale di età inferiore ai 30 anni potrebbero non ricevere trattamento con statine se la priorità è data alla riduzione della poli-farmacoterapia e della tossicità dei farmaci rispetto alla riduzione del rischio cardiovascolare assoluto, anche se piccolo. (6)

Diabete mellito post trapianto

Il diabete mellito post-trapianto (PTDM) si sviluppa in circa il 4-25% dei pazienti sottoposti a trapianto di rene. (6)

Questa variazione nell'incidenza può dipendere da diversi fattori, come la mancanza storica di una definizione standard per questa condizione, la durata del follow-up post-trapianto, la presenza di diabete non diagnosticato prima dell'intervento, il tipo di organo trapiantato e la presenza di fattori di rischio, sia modificabili che no. (41, 42).

A differenza della definizione precedente di NODAT (diabete di nuova insorgenza dopo il trapianto), il termine PTDM include anche pazienti con diabete diagnosticato prima del trapianto.

I fattori di rischio per lo sviluppo di PTDM includono sia i fattori tradizionali associati al diabete che quelli specifici legati al trapianto, come l'uso di farmaci immunosoppressori noti per avere effetti diabetogeni, come corticosteroidi, CNI e inibitori di mTOR. (6) Nei primi mesi post-trapianto è fondamentale monitorare attentamente i pazienti per rilevare l'insorgenza di intolleranza glucidica o PTDM. Qualora venisse diagnosticato il PTDM, si procede con interventi che possono includere modifiche dello stile di vita, terapie con farmaci ipoglicemizzanti orali o terapia insulinica. (6)

4.4 COMPLICANZE NEOPLASTICHE

Nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di rene, l'incidenza di tumori è tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. In Europa, circa il 20-30% dei trapiantati che sono sopravvissuti per più di 10 anni sviluppa una neoplasia. Le neoplasie costituiscono la terza causa di morte (tra l'8% e il 12%), dopo le malattie cardiovascolari e le complicazioni infettive. (3)

L'uso di farmaci immunosoppressori aumenta il rischio di sviluppare tumori attraverso diversi meccanismi: riduzione della capacità del sistema immunitario di riconoscere le cellule tumorali, potenziale azione cancerogena di alcuni farmaci stessi e maggiore suscettibilità alle infezioni virali. (3) Altri fattori di rischio sono: età avanzata, sesso maschile, razza caucasica, durata della dialisi pre-trapianto, fumo, esposizione a radiazioni, uso di farmaci immunosoppressori antecedente al trapianto. (6)

Tuttavia, questo aumento di rischio non è distribuito uniformemente su tutti i tipi di cancro. Alcune incidenze tumorali non sono aumentate (come il cancro al seno, alla prostata, ovarico e della cervice uterina), mentre altre sono significativamente aumentate (sarcoma di Kaposi, tumori cutanei non melanoma, linfoma, cancro al colon e al fegato). (6)

Il sarcoma di kaposi, PTLN, cancro al testicolo, cancro del piccolo intestino e cancro alla tiroide sono più comuni nel periodo immediatamente dopo al trapianto (<800 giorni) (43). Nei 20 anni successivi al trapianto renale, circa il 50% dei pazienti sviluppa uno o più tumori cutanei, e dal 10 al 27% dei pazienti sviluppa tumori non cutanei. (44) Di conseguenza, una particolare attenzione allo screening oncologico risulta essere parte integrante della gestione routinaria da parte dei medici trapiantologi. (45)

Tumori cutanei

I tumori cutanei sono i tumori più frequenti nei pazienti trapiantati di rene. (6)

Il carcinoma spinocellulare (SCC) si verifica più frequentemente rispetto al carcinoma basocellulare (BCC), ed è anche caratterizzato da una maggiore aggressività rispetto alla popolazione generale.

Fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei sono: storia di tumori cutanei precedenti al trapianto, cheratosi attinica, carnagione chiara, esposizione ai raggi UV, età avanzata al trapianto.

I pazienti che sviluppano SCC dopo il trapianto sono a rischio aumentato per sviluppare successivamente SCC, la stessa cosa vale per pazienti che sviluppano BCC.

Secondo le linee guida evidence-based derivate da un programma di sorveglianza del cancro della pelle basato nel Regno Unito, i pazienti ad alto rischio (età > 55 anni al trapianto e carnagione chiara) devono effettuare follow-up dermatologico annualmente per i primi due anni e successivamente ogni sei mesi, mentre quelli a basso rischio almeno ogni due anni. (6)

PTLD

È il secondo o terzo tumore più frequente post trapianto renale a seconda delle casistiche, il più comune in età pediatrica. (6)

Il principale tipo di tumore PTLD è il linfoma non-Hodgkin ad origine dalle cellule B CD20 positive.

Nonostante si pensasse fosse correlato sempre con una infezione da EBV, il 30-50% dei casi di PTLD è EBV negativo.

Si ipotizza che la diminuzione della sorveglianza immunitaria delle cellule T correlata all'immunosoppressione giochi un ruolo contributivo importante nella PTLD positiva per EBV. Negli ospiti immunocompetenti, le cellule T CD8+ effettori e di memoria specifiche per EBV sono responsabili del controllo della proliferazione incontrollata e della trasformazione delle cellule B infette da EBV.

La patogenesi della PTLD negativa per EBV rimane oggetto di speculazione. Le ipotesi proposte includono un'infezione da EBV "hit-and-run" (scomparsa dell'EBV dopo un'infezione iniziale che porta alla PTLD), infezione virale diversa dall'EBV (ad esempio, Citomegalovirus), stimolazione antigenica persistente da parte del graft e immunosoppressione a lungo termine.

La PTLD associata ad EBV di solito è secondaria all' infezione da EBV delle cellule B del ricevente, ma può derivare anche dal donatore. Inoltre, può insorgere negli organi donati (PTLD dell'allograft). Questa condizione di solito si manifesta nei primi 2 anni dopo il trapianto. I meccanismi patogenetici suggeriti includono lo sviluppo di proliferazioni linfoidi dai linfociti passeggeri del donatore, stimolazione antigenica cronica e proliferazione dell'EBV. La mortalità associata alla PTLD è più elevata rispetto ai linfomi riscontrati nella popolazione generale (6). I fattori di rischio sono EBV mismatch tra donatore e ricevente,

età (sono più a rischio i bambini e gli anziani), immunosoppressione, grado più elevato di incompatibilità HLA e il tipo HLA specifico del ricevente, razza africana, sesso maschile, neoplasie pre-trapianto, infezioni da HHV8 o CMV, ricevente con MGUS (46). Le manifestazioni cliniche possono variare da forme asintomatiche a sintomi costituzionali come febbre, sudorazione notturna e perdita di peso, fino al coinvolgimento di organi interni. Possono presentarsi segni e sintomi localizzati del sistema nervoso centrale (SNC), dell'apparato respiratorio e del tratto gastrointestinale.

Il trattamento include la riduzione o interruzione del trattamento immunosoppressivo, la resezione chirurgica con o senza radioterapia locale, Rituximab, chemioterapia. (6)

Sarcoma di Kaposi

L'incidenza di questa condizione è significativamente più elevata nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene, con un tasso che varia da 80 a 500 volte rispetto alla popolazione generale. I fattori di rischio includono il livello di immunosoppressione, la positività all'HHV-8 prima del trapianto, provenienza da determinate aree geografiche come paesi mediterranei, caraibici, arabi o ebrei, sesso maschile, età avanzata al momento del trapianto, storia di carcinoma cutaneo squamoso e l'uso di inibitori della calcineurina per l'immunosoppressione. (47)

La presentazione clinica tipica è rappresentata dalle classiche manifestazioni sulla pelle delle estremità inferiori che possono includere cute angiomatosa con o senza linfedema. Il coinvolgimento viscerale si osserva nel 25-30% dei casi.

Il trattamento prevede la riduzione dell'immunosoppressione e la possibile modifica della terapia dagli inibitori della calcineurina agli inibitori di mTOR. (6)

Carcinoma a cellule renali

Il carcinoma a cellule renali (CCR) si manifesta principalmente nei reni nativi ed è associato alla malattia renale cistica acquisita e all'anzianità della dialisi.

Si osserva una distribuzione bimodale dell'incidenza, con il picco più alto nel primo anno e un secondo picco che si verifica tra 4 e 15 anni dopo il trapianto. (48)

Si ritiene che il CCR che si sviluppa precocemente dopo il trapianto possa essere il risultato della trasformazione maligna di cisti preesistenti, sviluppatasi durante la fase di malattia renale terminale, che potrebbero non essere state individuate in precedenza.

Inoltre, si considera che il CCR sia il tumore più sensibile agli inibitori di mTOR. (6)

In linea di principio, la riduzione della dose di immunosoppressione migliora la sorveglianza immunitaria contro le cellule maligne. Tuttavia, non esistono studi sistematici che dimostrino se la riduzione o la sospensione dell'immunosoppressione alteri la storia naturale delle neoplasie già stabilite dopo il trapianto. Nei pazienti con cancro metastatico, è probabile che la manipolazione dell'immunosoppressione sia inutile, e il rischio di rigetto e perdita del trapianto probabilmente superi i benefici. (6)

5. NEFROPATIA DI BASE E TRAPIANTO RENALE: STATO DELL'ARTE

MALATTIE AUTOIMMUNI

Tra le malattie autoimmuni nelle quali è spesso coinvolto il rene abbiamo preso in considerazione la nefrite lupica (LN), la quale rappresenta la principale causa di malattia grave e mortalità nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES); (49)

colpisce più della metà dei pazienti, specialmente quelli di origine ispanica e afroamericana. (50-51) Nonostante i progressi nei trattamenti, tra il 10% e il 22% di questi pazienti sviluppa l'insufficienza renale terminale entro i primi 10 anni dalla diagnosi della malattia. (52-53)

Secondo un'indagine condotta negli Stati Uniti nel 2010, l'1,8% dei pazienti con che necessitavano di terapia sostitutiva renale erano pazienti affetti da LN. (54-55). Uno studio condotto a Medellin, in Colombia, ha rivelato che il 77% dei pazienti con LES sviluppa LN nel primo anno dalla diagnosi. (56)

I pazienti con nefrite lupica e insufficienza renale terminale (LN-ESRD) solitamente sono più giovani rispetto a quelli con danno renale avanzato causato da altre patologie (35 anni rispetto a 47 anni, rispettivamente); (57) pertanto, il trapianto di rene dovrebbe essere considerato come il trattamento preferenziale per questi pazienti. (58)

È degno di nota che i pazienti affetti da LES, oltre a presentare un aumento della mortalità legata a infezioni e a una malattia severa, hanno un rischio significativamente più elevato di morire per malattie cardiovascolari (CVD). (59-62) Il lupus eritematoso sistemico (LES) comporta un rischio significativo di aterosclerosi subclinica, paragonabile ad altre malattie con un elevato rischio di malattie cardiovascolari (CVD) come il diabete mellito e l'artrite reumatoide. (63-65) Tuttavia, il LES può presentare un rischio paragonabile o addirittura superiore di eventi CV rispetto a queste malattie. (66-67) Nei pazienti con LES, il rischio di ictus e infarto miocardico è notevolmente aumentato, soprattutto nelle donne in premenopausa. (68) Anche le caratteristiche delle placche coronariche e carotidi nei pazienti con LES suggeriscono un rischio aumentato di eventi CV, soprattutto nei pazienti con nefrite da lupica (69).

Questo aumento del rischio di malattie vascolari nel LES, soprattutto considerando che colpisce principalmente le giovani donne, è notevole e non può essere spiegato solo dai

tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. (70) L'infiammazione svolge un ruolo cruciale nello sviluppo delle placche aterosclerotiche e nella progressione delle malattie cardiovascolari nei pazienti con LES, con implicazioni anche per il sistema immunitario e la funzione metabolica. Questo sottolinea la necessità di esplorare approcci terapeutici mirati per affrontare questo aumento del rischio cardiovascolare nel LES, considerando sia le caratteristiche cliniche che i meccanismi fisiopatologici specifici della malattia. (71)

Inoltre, i pazienti affetti da LES hanno un rischio aumentato di morire di infezione rispetto alla popolazione generale.

Le infezioni più frequenti tra i pazienti con LES sono simili a quelle riscontrate nella popolazione generale, con una prevalenza per le infezioni batteriche. Queste infezioni interessano spesso le vie respiratorie, urinarie, la pelle, i tessuti molli e il sistema circolatorio. (72-78) Tra i patogeni più comunemente isolati ci sono *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. (79-80) Tra le infezioni virali, sono comuni l'herpes zoster, il citomegalovirus e il virus del papilloma umano (HPV).

Anche se le infezioni opportunistiche sono meno frequenti rispetto alle infezioni batteriche e virali comuni, esse comportano un'elevata morbilità e mortalità. I pazienti con LES hanno una probabilità 24 volte maggiore di essere ricoverati in ospedale per infezioni opportunistiche rispetto alla popolazione generale. (72)

Il trapianto è considerato l'opzione preferenziale tra le terapie sostitutive renali (RRT), poiché offre risultati migliori rispetto alla dialisi peritoneale (PD) e all'emodialisi (HD).

Questi pazienti, tuttavia, hanno una minore probabilità di ricevere un trapianto da donatore cadavere una volta inseriti nella lista d'attesa per il trapianto (LAT), inoltre i tempi di attesa per il trapianto sono generalmente più lunghi. Questo fenomeno è probabilmente legato a diversi fattori, tra cui rischi immunologici e fattori socioeconomici. Infine, è meno frequente che i pazienti ricevano un trapianto preemptive, cioè prima che la malattia renale richieda la dialisi. (81)

La vasculite a coinvolgimento renale (82) può portare a insufficienza renale terminale in circa il 20-40% dei pazienti con vasculite legata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) (AASV). (83-84)

Nei pazienti affetti da questa condizione, il trapianto renale è spesso considerato come un'opzione valida, con tassi di sopravvivenza dell'allotrapianto almeno paragonabili a quelli ottenuti dopo trapianti per altre forme di malattie renali infiammatorie. (85-86)

Le evidenze provenienti da studi su piccoli gruppi di pazienti suggeriscono che la ricorrenza della vasculite dopo il trapianto è poco comune e raramente causa la perdita del trapianto (87-88), con tassi di ricorrenza inferiori rispetto a quelli riscontrati prima del trapianto. (89)

Nei pazienti con Sindrome di Sjögren primaria (pSS) (90) circa il 15% presenta manifestazioni extraghiandolari che colpiscono molti organi, inclusi polmoni, pelle, articolazioni, sistema nervoso e reni, contribuendo al già elevato carico di malattia e mortalità. (91) La malattia renale si verifica nel 5% dei pazienti con pSS (92) ed include squilibri elettrolitici, calcoli renali, insufficienza renale e sindrome nefrosica. Lo screening per le malattie renali è incluso nell'indice di attività della malattia della sindrome di Sjögren della Lega europea contro i reumatismi (EULAR). (93) La nefrite tubulointerstiziale (TIN) e la glomerulonefrite (GN) sono le due principali malattie renali, con la TIN che rappresenta l'85% dei pazienti con lesioni renali. (94)

Infine, la crisi renale sclerodermica (SRC) è un evento raro ma significativo che può colpire tra il 2% e il 15% dei pazienti affetti Sclerodermia. I pazienti con SS cutanea diffusa, soprattutto se la malattia è precoce e progredisce rapidamente nei primi 3-5 anni dopo la diagnosi, presentano un rischio maggiore di sviluppare SRC. La SRC si manifesta con un rapido aumento della pressione sanguigna, IRA, oliguria e microangiopatia trombotica, e questi sintomi sono presenti in circa il 50% dei casi. L'introduzione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) negli anni '80 ha portato a un notevole miglioramento nella prognosi della SRC. (95)

Nei pazienti affetti da sclerodermia che sono sottoposti a trattamento dialitico, è importante valutare attentamente qualsiasi segnale di recupero renale possibile. Si consiglia di aspettare un periodo di circa due anni prima di considerare l'inserimento in lista d'attesa per trapianto di rene (KTx). È interessante notare che i pazienti con SS che richiedono dialisi hanno maggiori possibilità di recuperare la funzione renale ed interrompere la dialisi rispetto ai pazienti con altre cause di malattia renale allo stadio terminale (ESRD). (95)

CAKUT

Le anomalie congenite del rene e delle vie urinarie (CAKUT) rappresentano una delle principali cause di insufficienza renale terminale sia nei bambini che nei giovani adulti. (96-

97). Queste patologie rappresentano un ampio spettro di disturbi genetici ereditari e si possono manifestare con diverse malformazioni anatomiche a livello del rene (aplasia/agenesia renale, displasia renale multicistica, displasia/ipodisplasia renale, ectopia renale, rene a ferro di cavallo, rene con doppio distretto escretore, idronefrosi) e delle vie urinarie (megauretere idiopatico, stenosi della giunzione pieloureterale, ureterocele, reflusso vescico-ureterale, uretere doppio o multiplo, ectopia ureterale, ostruzione della giunzione ureterovesicale, valvole dell'uretra posteriore, ostruzione dell'uretra anteriore, ed estrofia della vescica). Queste malformazioni possono presentarsi da sole o in combinazione tra loro, con gravità variabile. (3)

Il trapianto di rene emerge come la soluzione preferita, offrendo non solo una migliore sopravvivenza e qualità della vita, ma anche una crescita ottimale nei bambini rispetto alla dialisi cronica. (98-99)

Sebbene in passato si credesse che i pazienti trapiantati con CAKUT come nefropatia di base potessero presentare complicazioni aggiuntive dovute alle anomalie anatomiche, studi recenti su vasta scala hanno evidenziato che la sopravvivenza dei pazienti affetti da CAKUT a 10 anni è comparabile o addirittura migliore rispetto a quella dei pazienti con altre cause di malattia renale cronica allo stadio terminale. (100)

Il fatto che molte delle cause di CAKUT siano identificate già durante la gravidanza potrebbe spiegare i tassi di trapianto più elevati osservati in questi pazienti. Questo può essere attribuito al riconoscimento precoce della malattia e alla pianificazione anticipata del trapianto, come dimostrato dalle maggiori probabilità di ricevere un trapianto pre-emptive tra i pazienti con CAKUT. (101)

ADPKD

L'ADPKD, o Malattia Policistica Renale Autosomica Dominante dell'adulto, è la forma più comune tra le malattie renali cistiche ereditarie, con una prevalenza stimata tra 1 su 400 e 1 su 1000 persone. (102)

È principalmente causata da mutazioni in uno dei due geni, PKD1 e PKD2, i quali sono responsabili della produzione delle proteine policistina coinvolte nel funzionamento dei cili delle cellule epiteliali renali. (103)

Questa condizione rappresenta anche una delle malattie monogeniche più frequenti. (104) Si caratterizza per la progressiva formazione di numerose cisti di origine tubulare nel parenchima renale, il che porta a un graduale aumento del volume renale. Questo aumento di volume può comportare rischi potenziali come infezioni, emorragie delle cisti, calcoli renali, dolore e una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Questa evoluzione può portare, in circa il 10% della popolazione mondiale, alla necessità di trattamenti sostitutivi della funzione renale. (105)

I pazienti con ADPKD presentano un tasso di sopravvivenza simile a quello della popolazione generale. Tuttavia, la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da malattie renali, dopo un trapianto renale, rimane significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale. La principale causa di questa differenza è l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari in tutte le fasi della malattia renale cronica (CKD) che precedono il trapianto renale. Uno studio recente ha confrontato pazienti con ADPKD e altre nefropatie, riscontrando che i pazienti con ADPKD hanno un profilo cardiaco migliore prima del trapianto, con una sopravvivenza generale più alta e una maggiore sopravvivenza senza eventi cardiovascolari maggiori (MACE). Tuttavia, questi pazienti mostrano un peggioramento della funzione valvolare e un aumento del diametro del seno di Valsalva rispetto agli altri gruppi. (106)

DIABETE MELLITO

La nefropatia diabetica, una delle principali complicanze macrovascolari del diabete mellito (DM), rappresenta la causa principale di insufficienza renale terminale su scala globale ed il trapianto di rene è un'importante opzione terapeutica per i pazienti che ne sono affetti. (107)

Per la loro malattia di base e le comorbilità ad essa associate, i riceventi affetti da nefropatia diabetica possono essere caratterizzati da un rischio cardiovascolare particolarmente aumentato, come dimostrato da un recente lavoro che si è occupato di analizzare gli outcome post-trapianto in questo sottogruppo di pazienti. (108)

6. OBIETTIVO DELLA TESI

Studio osservazionale mirato ad analizzare gli outcome renali e le complicanze post-trapianto in pazienti trapiantati di rene con differenti nefropatie di base: malattie autoimmuni, nefropatia diabetica, malformazioni del tratto urinario congenite (CAKUT) e policistosi epatorenale (ADPKD).

7. MATERIALI E METODI

La coorte di pazienti analizzata è rappresentata da pazienti trapiantati di rene afferenti tra il 2016 e il 2020 all'Ambulatorio Trapianti della Clinica Nefrologica, Dialisi, Trapianto Ospedale San Martino di Genova e all' Ambulatorio Trapianti San Matteo di Pavia.

Abbiamo incluso nell'analisi una coorte di pazienti con differenti nefropatie di base: malattie autoimmuni, nefropatia diabetica, malformazioni del tratto urinario congenite (CAKUT) e policistosi epatorenale (ADPKD).

I dati clinici e di laboratorio sono stati raccolti retrospettivamente a partire dalle cartelle cliniche dei pazienti e dal sistema informatico ospedaliero.

Sono state riportate le seguenti caratteristiche cliniche al basale:

- dati epidemiologici e comorbidità pre-trapianto (diabete mellito, MACE, ipertensione arteriosa, dislipidemia)
- esecuzione di eventuale terapia immunosoppressiva pre-trapianto
- caratteristiche del trapianto e rischio immunologico: tra i parametri riportati vi sono il tempo di ischemia fredda (tempo intercorso tra l'inizio della perfusione con soluzioni fredde in sala operatoria di prelievo e l'estrazione dell'organo dal ghiaccio in cui è preservato, o da altri sistemi di preservazione refrigerati, al momento del trapianto) e il PRA massimo storico (Panel reactive antibody), che informa sulla pre-sensibilizzazione, ossia l'esposizione dell'individuo a un determinato antigene, con conseguente sviluppo di anticorpi specifici. Il risultato è espresso in percentuale: più è bassa la percentuale, minore è la reattività del paziente.
- presenza di diatesi trombotica (LAC e APA positività)

Lo studio mira a valutare eventuali differenze statisticamente significative tra i sottogruppi in termini di:

1. Outcomes renali: abbiamo esaminato creatininemia, eGFR e proteinuria al basale, a 1, 3 e 5 anni dal trapianto, e all'ultimo follow-up. Abbiamo anche valutato la comparsa di DSA de novo ed eventuali episodi di rigetto istologicamente documentato.
2. Complicanze cardiovascolari: abbiamo considerato i MACE, inclusi infarto miocardico acuto (IMA), ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HF), evento cerebrovascolare, e interventi di rivascolarizzazione/amputazione degli arti inferiori (AAII).
3. Complicanze infettive: abbiamo riportato le infezioni da CMV trattate con terapia antivirale, infezioni da BKV (PCR BKV > 10^4 cp/ml), IVU trattate con antibiotici o che abbiano determinato ospedalizzazione, polmoniti e qualsiasi altra infezione che abbia richiesto un ricovero.
4. Complicanze oncologiche: PTLD, altre neoplasie ematologiche o tumori solidi.
5. Complicanze trombotiche
6. Complicanze "metaboliche": come il diabete post-trapianto (PTDM), osteoporosi, dislipidemia trattata con statine, e ipertensione arteriosa trattata con terapia antipertensiva.

Per quello che concerne strettamente le nefropatie autoimmuni verrà valutato anche il rischio di recidiva della malattia di base, così come eventuali flares extrarenali nel corso del follow up.

Statistica

I dati sono espressi come medie \pm deviazioni standard (DS), mediane, range di interquartili e percentuali, come appropriato.

I confronti tra i gruppi sono stati fatti con l'analisi della varianza (ANOVA). I confronti tra le proporzioni sono stati fatti mediante test di Fischer.

L'analisi delle complicazioni nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, calcolando il tasso di incidenza, tramite l'incidence rate ratio (IRR). Tale tasso rappresenta la proporzione di

pazienti che sviluppano la malattia rispetto al tempo totale a rischio, misurato in persona/tempo.

$$\text{Tasso di incidenza} = \frac{\text{numero di soggetti che sviluppano la malattia}}{\text{tempo totale a rischio (persona/tempo)}}$$

Le differenze sono state considerate statisticamente significative in caso di p-value < 0.05.

L'analisi è stata eseguita utilizzando il software GraphPad Prism versione 10 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

8. RISULTATI

CARATTERISTICHE GENERALI

1. Caratteristiche dei pazienti autoimmuni

In prima battuta abbiamo caratterizzato in modo specifico i pazienti con malattie autoimmuni.

Le malattie autoimmuni considerate comprendono il LES, le vasculiti, la sclerodermia, la sindrome di Sjogren, l'artrite reumatoide e la connettivite mista.

Il genere prevalente è quello femminile, circa la metà in più rispetto al maschile. L'età media al momento della diagnosi è di 55 anni, mentre quella all'inizio dei sintomi è di 30 anni. Dei 27 pazienti su 35 per i quali erano disponibili i dati completi, 22 hanno ricevuto terapia immunosoppressiva prima del trapianto.

Le caratteristiche dei pazienti autoimmuni sono riportate nella tabella 3.

PAZIENTI AUTOIMMUNI	
Numero pazienti	35
Età media alla osservazione	55±12
Etnia	83% caucasica (n=29) 7% ispanici (n=3) 7% altre (n=3)
Malattia immunologica di base	51% LES (n=19) 35% AAV (n=13) 3% Sclerodermia (n=1) 5% S. Sjogren (n=2) 5% altro (n=2)
Età alla diagnosi immunologica	30±14
Terapia pre-tx* *dati disponibili per 27 pz	63% steroidi (n=22) 57% immunosoppressori (n=20): -RTX 54% (n=19) -CYC 9% (n=3) -MMF 37% (n=13)

Tabella 3.

*dati disponibili per 27 pazienti

(LES=lupus eritematoso sistemico, AAV=vasculite ANCA associata, AR= artrite reumatoide, RTX= rituximab,

CYC= ciclosporina, MMF= micofenolato)

2. Confronto caratteristiche con altri gruppi prima del tx

Dei 187 pazienti esaminati, 35 avevano una nefropatia di base secondaria a malattia autoimmune (18%), 88 erano affetti da ADPKD (47%), 32 presentavano diagnosi di CAKUT (17%) e 32 pazienti erano affetti da nefropatia diabetica (17%).

È interessante notare che i pazienti con malattie autoimmuni e CAKUT sono risultati essere i più giovani al momento dell'osservazione, con un'età media di circa 55 anni ($p < 0,05$).

Nella categoria dei pazienti con malattie autoimmuni, è predominante il sesso femminile, a differenza delle altre categorie in cui la maggior parte dei pazienti è di sesso maschile ($p < 0,05$).

Nessun paziente affetto da CAKUT ha presentato eventi MACE pre-trapianto, mentre i pazienti diabetici hanno mostrato il maggior numero di eventi MACE (34%). Non si sono osservate invece differenze significative tra i sottogruppi esaminati in termini di ipertensione, dislipidemia e diabete pre-trapianto (esclusi i pazienti diabetici per quest'ultimo dato).

Inoltre, i pazienti con CAKUT risultano essere i più giovani al momento dell'inizio della dialisi e, allo stesso tempo, quelli con un tempo d'attesa in lista per trapianto di rene più lungo.

In termini di modalità di dialisi, (emodialisi e/o dialisi peritoneale), non sono state trovate differenze significative tra i vari gruppi.

Le caratteristiche pre-trapianto dei 4 sottogruppi sono riportate nella tabella 4 e 5.

DATI PRE-TX	AUTO IMMUNI	ADPKD	CAKUT	DIABETE MELLITO	p ANOVA
Numero pazienti	35	88	32	32	
Età media	55,8±11,1	62,7 ±10,7	55,9±14,2	64,3±9,5	0,017
Sesso					$p < 0,05$
Maschi	31% (n=11)	63% (n=55)	60% (n=18)	75% (n=24)	AI vs tutti
Femmine	69% (n=24)	37% (n=33)	40% (n=12) *su 30 pz	25% (n=8)	
MACE	17% (n=6)	8% (n=7)	0	34% (n=11)	$p < 0,05$ Cakut vs AI e DN
Diabete	5,7% (n=2)	5% (n=4)	3% (n=1)	100%	Ns (escluso DN)
Ipertensione	62% (n=22)	61% (n=69)	59% (n=19)	66% (n=21)	Ns
Dislipidemia	9% (n=3)	9% (n=8)	13% (n=4)	13% (n=4)	Ns

Tabella 4.

(AI=autoimmuni, DN=diabete mellito, Ns=non significativo)

DATI DIALISI	AUTO IMMUNI	ADPKD	CAKUT	DN	p ANOVA
Età inizio dialisi	42,8±12,4	47,4±12,8	32,3±14,6	50,3±11,2	<0.001 Tutti vs Cakut
Distanza tra dg e inizio dialisi (anni)	8 (0,25-12)	18 (9-27)	13 (4,7-22)	15 (7-26)	0,02
Tempo dialisi (mesi)	36±42,5	46±38	67,5±55 *vs auto	46,9±28	0,028
Modalità dialisi (prima metodica)					ns
HD	*Dati su 32 pz 69%(n=22)	*su 81 pz 73%(n=59)	*su 28 pz 54%(n=15)	*su 30 pz 73%(n=22)	
PD	31% (n=10)	27% (n=22)	46% (n=13)	27% (n=8)	

Tabella 5.

(HD=emodialisi; PD=dialisi peritoneale)

3. Caratteristiche al trapianto

In riferimento alle caratteristiche metaboliche, i pazienti affetti da DN presentano un indice di massa corporea (BMI) più elevato rispetto agli altri gruppi di pazienti al momento del trapianto.

L'intervallo di tempo in anni tra la diagnosi di nefropatia e trapianto si è dimostrato più prolungato nei pazienti con CAKUT ($p < 0,05$). Nella stessa coorte si è osservata una maggiore frequenza di ri-trapianti, con una percentuale del 31,2%, rispetto al 14,3% dei pazienti affetti da patologie AI, al 3,4% dei pazienti con ADPKD e al 6,3% dei pazienti diabetici. I pazienti con ADPKD hanno invece una maggiore probabilità di sottoporsi ad un solo trapianto nell'arco della loro vita, soprattutto se confrontati con i pazienti affetti da patologie AI e CAKUT ($p = 0,02$).

I pazienti con malattie AI presentano un rischio immunologico al trapianto più elevato con un PRA massimo storico nel 13% dei casi maggiore di 80, rispetto al 4% dei pazienti con ADPKD, al 26% dei pazienti con CAKUT e al 5% dei pazienti diabetici che hanno PRA tra 30 e 80. In particolare, i pazienti affetti da ADPKD si sono dimostrati a minor rischio immunologico in confronto ai pazienti con malattie autoimmuni ($p = 0,005$).

Le caratteristiche e i confronti tra i vari gruppi al momento del trapianto sono riportate nella tabella 6.

DATI AL TRAPIANTO	Autoimmuni	ADPKD	CAKUT	DN	P ANOVA
Intervallo diagnosi nefropatia e trapianto	16,4±9,3	20,9±10	24,7±12,1	18±10,5	0,02
BMI	23±3,1	24,2±3,2	22±3	25,1±3,6	0,02
Tipo tx - Cadavere - Vivente	Valori dispon: 35 89%(n=31) 11% (n=4)	85: 94%(n=80) 6% (n=5)	31: 84%(n=26) 16% (n=5)	30: 90%(n=27) 10%(n=3)	
Tx pre-emptive	3	4	4	2	
Numero tx 1 >1	85,7% (n=30) 14,3% (n=5)	96,6% (n=85) 3,4% (n=3)	68,8% (n=22) 31,2% (n=10)	93,7% (n=30) 6,3% (n=2)	p<0.05 ADPKD vs AI e Cakut
PRA max pre-tx <30 30-80 >80	Valori dispon: 31 74% (n=23) 13% (n=4) 13% (n=4)	67: 96%(n=64) 4% (n=3) 0	19: 68% (n=13) 26% (n=5) 5% (n=1)	19: 95% (n=18) 5% (n=1) 0	p<0,005 ADPKD vs AI
DSA (si/no)	3	2	0	1	ns
Ischemia fredda (h) <8 8-16 16-24 >24	Valori dispon:27 11% (n=3) 67% (n=18) 15% (n=4) 7% (n=2)	61: 7% (n=4) 56%(n=34) 34%(n=21) 3% (n=2)	24: 25% (n=6) 54% (n=13) 21% (n=5) 0	22: 14% (n=3) 50% (n=11) 36% (n=8) 0	
Terapia induzione - Thymoglobuline - Basiliximab - Basi+Thymo	Valori dispon: 34 32%(n=11) 53%(n=18) 15% (n=5)	74: 34%(n=25) 62%(n=46) 4%(n=3)	26: 35%(n=9) 46%(n=12) 19%(n=5)	21: 19%(n=4) 76%(n=16) 5%(n=1)	

Tabella 6.

(PRA max = Panel reactive antibody, DSA= anticorpi diretti contro gli antigeni HLA del donatore.)

4. Outcome renali

Tra i pazienti con malattie AI, due hanno avuto una riacutizzazione della malattia (flare) a livello renale, mentre un paziente a livello extrarenale.

Nel corso dell'ultimo follow-up, è emerso un significativo aumento dei livelli di creatinina nei pazienti affetti da DN, mentre non si sono osservate differenze significative in termini di creatininemia e proteinuria alla dimissione e a un anno dal trapianto.

Per quanto riguarda la presenza di DSA de novo, non vi sono differenze statisticamente significative tra i vari gruppi di pazienti.

Tutte le caratteristiche dei pazienti per quanto riguarda l'esito post-trapianto sono riportate nella tabella 7.

ESITO TX	Autoimmuni	ADPKD	CAKUT	DN	p
Numero pazienti	35	88	32	32	
DGF	9	17	8	4	
Creatinina alla dimissione	1,5±0,7	1,8±1	1,9±1,2	1,8±1	0,7
Creatinina a 1 anno	1,6±0,5	1,4±0,5	1,8±0,7	1,5±0,4	0,06
Creatinina UF	1,7±1,14	1,7±0,8	2,3±1,4	2±1	0,03
Proteinuria a 1 anno	0,2±0,09	0,28±0,26	0,29±0,25	0,4±0,36	0,2
Proteinuria UF	0,6±0,76	0,4±0,56	0,5±0,53	0,5±0,66	
DSA de novo	3 su 27	3	4	1	ns

Tabella 7.

(DGF=delayed graft function, UF= ultimo follow-up, DSA= anticorpi diretti contro gli antigeni HLA del donatore.)

5. Outcome e Complicanze

Valutando gli outcome e l'incidenza di complicanze, non sono emerse disparità significative tra le varie categorie di pazienti riguardo alla mortalità. Si osserva un tasso di mortalità del 11,4% nei pazienti con malattie autoimmuni, del 12,5% nei pazienti affetti da ADPKD, del 6,7% nei pazienti con CAKUT e del 28,1% nei DN.

I pazienti affetti da malattie autoimmuni mostrano un tasso di incidenza più alto di rigetto istologicamente documentato (*biopsy proven rejection*, BPR) (20% dei pazienti), rispetto a quelli con ADPKD (p=0,03), mentre non si osservano differenze significative rispetto ai pazienti con CAKUT e DN. Inoltre, i pazienti con malattie autoimmuni presentano un tasso di incidenza di infezioni gravi superiore a quelli con ADPKD e CAKUT (rispettivamente p=0,012 e p=0,005). Concentrandoci sulle IVU, i pazienti con malattie autoimmuni registrano un tasso di incidenza maggiore, del 62,3%, rispetto a quelli con CAKUT (53,3%).

Non si riscontrano differenze rilevanti in termini di incidenza tra le infezioni virali da BKV, né in termini di sviluppo di neoplasie. Complessivamente, il 37,1% dei pazienti con patologie autoimmuni, il 6,8% dei pazienti ADPKD, il 6,7% dei pazienti CAKUT e il 6,2% dei pazienti diabetici hanno contratto un'infezione da BKV, con una netta prevalenza nei pazienti autoimmuni, sebbene non statisticamente significativa. Il 37,1% dei pazienti AI, il 21,6% dei pazienti ADPKD, il 16,7% dei pazienti CAKUT e il 25% dei pazienti DN hanno presentato un'infezione da CMV meritevole di avvio di terapia antivirale. In questo caso, i pazienti autoimmuni mostrano un'incidenza maggiore, se messi a confronto con i ADPKD e CAKUT.

Per quanto riguarda le neoplasie, i pazienti autoimmuni presentano un tasso di incidenza del 17,1%, i pazienti ADPKD del 31,8%, i pazienti CAKUT del 23,3% e i pazienti diabetici del 31,2%. Anche in questo caso, i pazienti diabetici prevalgono sugli altri gruppi, ma in assenza di significatività statistica.

I pazienti con malattie autoimmuni hanno un tasso di incidenza di diabete post trapianto (PTDM) maggiore rispetto ai pazienti con ADPK (p=0,009) e CAKUT (p=0,02) e di MACE sempre se paragonati a pazienti con ADPKD (p=0,048) e CAKUT (p=0,02).

In figura 2 è riportato un grafico esplicativo della comparazione dei tassi di incidenza delle maggiori complicanze post-trapianto nei 4 sottogruppi di pazienti.

Tutte le caratteristiche delle complicanze nei pazienti trapiantati esaminati sono riportate nella tabella 8 e 9.

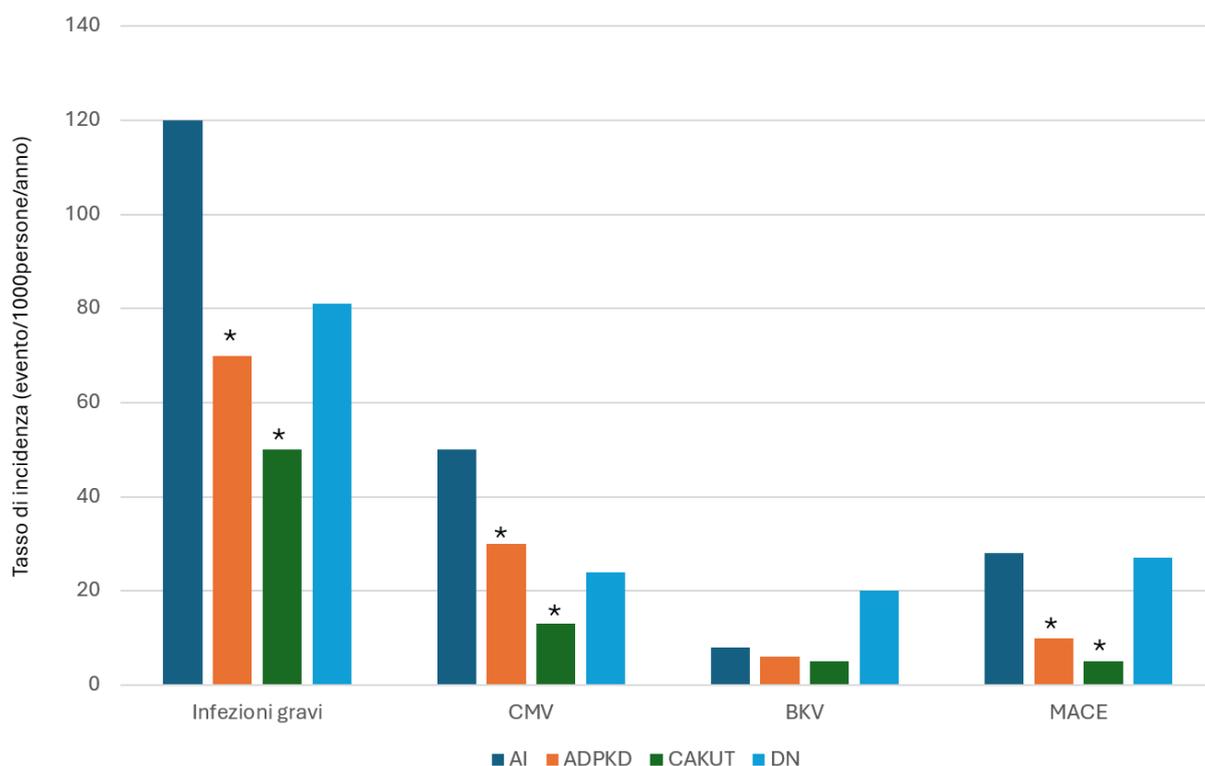


Figura 2. Comparazione dei tassi di Incidenza delle maggiori complicanze post-trapianto nei 4 sottogruppi di pazienti: malattie autoimmuni (AI), nefropatia diabetica (DN), malformazioni del tratto urinario congenite (CAKUT) e policistosi epatorenale (ADPKD)

Abbreviazioni: BKV= polyomavirus BK; CMV= citomegalovirus; MACE=eventi cardiovascolari maggiori

* $p < 0,05$ vs AI

COMPLICANZE POST-TRAPIANTO	AI	ADPKD	CAKUT	DN	IRR		IRR	
					AI vs ADPKD	AI vs CAKUT	AI vs DN	
Morte, n (%)	4/35 (11,4%)	11/88 (12,5%)	2/30 (6,7%)	9/32 (28,1%)				
IC, evento/persona/anno	0,016	0,011	0,005	0,027	P = 0.5	P = 0.2	P = 0.4	
BPR, n (%)	7/35 (20%)	9/76 (11,8%)	5/30 (16,7%)	7/32 (21,9%)				
IC, evento/persona/anno	0,028	0,009	0,013	0,02	3,1 (0,98- 9.3) P=0,03	P = 0.2	P = 0.6	

Tabella 8.

(BPR=rigetto istologicamente documentato; IC=tasso di incidenza; IRR= incidence rate ratio)

Complicanze post-tx	AI	ADPKD	CAKUT	DN	IRR AI vs ADPKD	IRR AI vs CAKUT	IRR AI vs DN
Infezioni gravi, n (%)	31/35 (88,6%)	71/88 (80,7%)	22/30 (73,3%)	27/32 (84,4%)			
IC, evento/persona/anno	0,12 (0,08-0,17)	0,07 (0,05-0,08)	0,05	0,081	1,7 (1,1- 2,7) P = 0,012	2,18 (1,2- 3,9) P = 0,005	P = 0.1
IVU, n (%)	22/35 (62,3%)	53/88 (60,2%)	16/30 (53,3%)	19/32 (59,4%)			
IC, evento/persona/anno	0,08 (0,05-0,13)	0,05 (0,04-0,07)	0,041	0,057	0,052	2,12 (1,06- 4,3) P = 0,02	P = 0.16
Infezione BKV (viremia > 10 ⁴ cp/ml), n (%)	2/35 (5,7%)	6/88 (6,8%)	2/30 (6,7%)	2/32 (6,2%)			
IC, evento/persona/anno	0,008	0,006	0,005	0,02	P = 0.7	P = 0.6	P = 0.15
Infezione CMV (avvio tp antivirale) n (%)	13/35 (37,1%)	19/88 (21,6%)	5/30 (16,7%)	8/32 (25%)			
IC, evento/persona/anno	0,05 (0,02-0,08)	0,03 (0,01-0,05)	0,013	0,024	2.7 (1,2-5,8) P= 0,008	4 (1,3-14,4) P= 0,006	P= 0,08
Neoplasie, n (%)	6/35 (17,1%)	28/88 (31,8%)	7/30 (23,3%)	10/32 (31,2%)			
IC, evento/persona/anno	0,24	0,01	0,018	0,03	P=0,1	P=0,6	P=0,6
PTDM, n (%)	12/35 (34,3%)	17/88 (19,3%)	6/30 (20%)	-			
IC, evento/persona/anno	0,05 (0,02-0,08)	0,017 (0,009-0,082)	0,015 (0,005-0,03)		2.8 (1,2-6,3) P= 0,009	3 (1,07-10) P= 0,02	-
MACE, n (%)	7/30 (23,3%)	10/88 (11,4%)	2/30 (6,7%)	9/32 (28,1%)			
IC, evento/persona/anno	0,028	0,01	0,005	0,027	2,8 (0,9-8,1) P = 0,048	5.4 (1.03- 53.4) P = 0,02	P = 0.93
Osteoporosi alla densitometria ossea n (%)	7/28 (25%)	11/60 (18,3%)	5/22 (22,7%)	5/22 (22,7%)			

Tabella 9. Incidenza delle complicanze post-trapianto nei 4 sottogruppi di pazienti: malattie autoimmuni (AI), nefropatia diabetica (DN), malformazioni del tratto urinario congenite (CAKUT) e policistosi epatorenale (ADPKD)

(IRR= incidence rate ratio; IC= tasso di incidenza; IVU=infezioni delle vie urinarie sintomatiche; BKV= polyomavirus BK; CMV= citomegalovirus; PTDM=diabete mellito post-trapianto; MACE=eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, evento cerebrovascolare, procedure di rivascularizzazione e/o amputazione arti inferiori)

9. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il nostro è stato uno studio osservazionale mirato ad analizzare gli outcome renali e le complicanze post-trapianto in pazienti trapiantati di rene con differenti nefropatie di base. Gli obiettivi principali dello studio erano determinare se la causa primaria della malattia renale cronica influenzasse l'esito del trapianto. Abbiamo condotto un'analisi comparativa di quattro diverse categorie di malattie renali, ovvero malattie autoimmuni, ADPKD, CAKUT e DN, analizzando accuratamente gli outcome renali e lo sviluppo di complicanze post trapianto. Questo approccio ha permesso di ottenere una comprensione approfondita delle differenze cliniche e gestionali delle nefropatie di base nel periodo pre- e post-trapianto.

In letteratura è stato analizzato il ruolo di una singola nefropatia di base sugli outcome post-trapianto di rene con risultati contrastanti (109,110), mentre sono rari i lavori che hanno confrontato le differenze in termini di complicanze ed outcome renali tra diverse nefropatie di base.

Tra questi, il principale e più recente è rappresentato dallo studio monocentrico di Gaarland et al. che ha effettuato un'analisi retrospettiva in 961 pazienti sottoposti a trapianto renale tra il 2000 e il 2020. Le nefropatie di base erano rappresentate da glomerulonefriti (GN) primitive, DN, nefropatia ipertensiva, ADPKD, pielonefrite cronica e malattie renali con causa sconosciuta. Gli esiti analizzati includevano la perdita del trapianto, MACE, neoplasie, PTDM e morte. A differenza del nostro studio, quello in questione ha incluso pazienti affetti GN e ha evidenziato una minore sopravvivenza del trapianto in questi casi. Questo potrebbe essere attribuito alla tendenza delle GN a recidivare nel rene trapiantato, compromettendo la funzionalità dell'organo nel lungo termine. Il declino della funzione renale è stato inferiore nel gruppo ADPKD, gli stessi pazienti hanno riportato la più bassa incidenza di perdita del trapianto, pari solo al 4,6% durante il periodo di studio. (108)

Una notevole variazione nella distribuzione demografica di alcune malattie renali è emersa all'interno della nostra coorte. I pazienti con malattie autoimmuni e CAKUT sono risultati essere i più giovani al momento dell'osservazione, con un'età media di circa 55 anni ($p < 0,05$). Le CAKUT, infatti, rappresentano approssimativamente il 23-30% delle malformazioni diagnosticate in epoca prenatale (3) e le malattie autoimmuni hanno quasi sempre un esordio in età giovanile. È riconosciuto inoltre che le malattie autoimmuni, in

particolare il LES, abbiano una incidenza maggiore nel sesso femminile (3), relazione che il nostro studio ha confermato ($p < 0,05$).

I pazienti diabetici hanno mostrato, come atteso, il maggior numero di eventi MACE (34%) prima del trapianto, mentre è interessante sottolineare che dopo il trapianto i pazienti maggiormente colpiti sono stati quelli affetti da patologie autoimmuni in modo statisticamente significativo, se paragonati rispettivamente a pazienti con ADPKD ($p = 0,048$) e CAKUT ($p = 0,02$).

Questo aspetto conferma quanto riportato in letteratura in merito all'associazione tra autoimmunità e aumentato rischio cardiovascolare secondariamente alla presenza di fattori di rischio non tradizionali. Ad esempio, citochine infiammatorie, aterosclerosi accelerata e disfunzione endoteliale, vengono riportati tra le cause che determinano un rischio raddoppiato di stroke ed infarto del miocardio nei pazienti affetti da LES rispetto alla popolazione generale. (111)

I pazienti con malattie autoimmuni hanno mostrato inoltre un aumentato rischio di infezioni gravi, di infezioni da CMV e di PTDM rispetto a pazienti ADPKD e CAKUT. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che sono sottoposti a un regime di terapia immunosoppressiva per il trattamento della malattia di base anche prima del trapianto, rendendoli pertanto pazienti particolarmente immunodepressi e più inclini allo sviluppo di diabete su base iatrogena. Tuttavia, nello studio condotto da Massicotte et al., è stato esaminato un gruppo di pazienti affetti da GN come malattia renale primitiva, che avevano ricevuto terapia immunosoppressiva pre-trapianto per il trattamento della loro nefropatia di base. Questi pazienti sono stati confrontati con riceventi di trapianto di rene non diabetici che non avevano mai eseguito terapie immunosoppressive nel passato. I risultati hanno dimostrato che una precedente immunosoppressione per il trattamento della GN non era associato ad un aumento del rischio di infezioni virali (BK o CMV) o batteriche dopo il trapianto. (112)

Per quanto riguarda invece lo sviluppo di PTDM, nello studio precedentemente citato di Garland et al. l'incidenza è risultata essere più alta nei gruppi con nefropatia ipertensiva (HTN), nefropatie di causa sconosciuta (UK) e pielonefrite cronica (CPN), sebbene tuttavia questo dato non fosse statisticamente significativo. (108)

Infine, a differenza di quanto da noi osservato riguardo al ruolo giocato da una precedente immunosoppressione sull'aumentato rischio infettivo nei pazienti con malattie autoimmuni,

non abbiamo evidenziato un maggiore rischio oncologico in questa coorte di pazienti nell'osservazione post-trapianto.

In conclusione, la nefropatia di base può influenzare significativamente gli esiti a lungo termine del trapianto stesso. In particolare, i pazienti con AI presentano un profilo di rischio cardiovascolare ed infettivo simile a quello dei pazienti con DN. Questa similitudine sottolinea l'importanza di considerare la malattia renale di base come un fattore chiave nella gestione post-trapianto, permettendo un approccio più mirato ed individualizzato. Identificare precocemente le complicanze cardiovascolari ed infettive consente di attuare misure tempestive aumentando così le probabilità di successo del trattamento e di conseguenza sopravvivenza del paziente trapiantato.

10. BIBLIOGRAFIA

- (1) Frascà GM, Balestra E, Gaffi G, et al. Il trapianto è uno stato di malattia renale? [Kidney transplant: a mere stage of CKD?]. *G Ital Nefrol.* 2010 May-Jun.
- (2) Donazione e Trapianto di organi, tessuti e cellule staminali emopoietiche. Report preliminare dell'attività 2023, Centro Nazionale Trapianti, rilasciato a gennaio 2024 https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_609_allegato.pdf
- (3) Garibotto G, Pontremoli R. *Manuale di Nefrologia Minerva Medica*; 2° edizione (1 marzo 2017)
- (4) Yishak AA, Rubenstein K, Clark ED, et al. Early Referral, Living Donation, and Preemptive Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2022 Apr.
- (5) Casati C, Menegotto A, Querques ML, et al. Immunosuppression in kidney transplantation: a way between efficacy and toxicity. *G Ital Nefrol.* 2017 Apr.
- (6) Phuong-Thu T.Pham, Phuong-Chi T. Pham *Quick guide to renal transplantation Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020*
- (7) Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3)
- (8) Pascual J, Mezrich JD, Djamali A et al. Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007.
- (9) Brigant E, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002.
- (10) Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017
- (11) A. Palmisano, M. Delsante, E. Fiaccadori, et al. «Il rigetto acuto cellulo-mediato», *G Ital Nefrol*, 2022.

- (12) Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int.* 2022.
- (13) Aiyegbusi O, McGregor E, McManus SK, et al. Immunosuppression Therapy in Kidney Transplantation. *Urol Clin North Am.* 2022.
- (14) Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999.
- (15) Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012.
- (16) Lentine KL, Smith JM, Hart A, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2022.
- (17) Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: the Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transpl* 2012
- (18) Ruffoni E, Seveso M, Marson P, et al. Role of antibodies in kidney transplant. *G Ital Nefrol.* 2012 Jan-Feb.
- (19) Devos JM, Gaber AO, Knight RJ et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney Int.* 2012.
- (20) Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2013.
- (21) Cooper JE, Gralla J, Cagle L et al. Inferior kidney allograft outcome in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation* 2011.
- (22) Del Bello A, Congy-Jolivet N, Muscari F et al. Prevalence, incidence and risk, factors for donor-specific anti-HLA antibodies in maintenance liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2014.
- (23) Kamar N, Del Bello A, Congry-Jolivet N et al. Incidence of donor-specific antibodies in kidney transplant patients following conversion to an everolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen. *Clin Transplant* 2013.

- (24) Gatault P, Kamar N, Buchler M, et al. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low immunological risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of DSA- a randomized study. *Am J Transplant* 2016.
- (25) Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969.
- (26) Halloran PF, Schlaut J, Solez K, et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992.
- (27) Zachary AA, Griffin J, Lucas DP, et al. Evaluation of HLA antibodies with the PRA-STAT test. An ELISA test using soluble HLA class I molecules. *Transplantation* 1995.
- (28) Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007.
- (29) Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 2020.
- (30) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transpl* 2009.
- (31) Pineiro GJ, De Sousa-Amorim E, Sole M, et al. Rituximab, plasma exchange and immunoglobulins: an ineffective treatment for chronic active antibody-mediated rejection. *BMC Nephrol*. 2018
- (32) Massicotte-Azarniouch D, Detwiler RK, Hu Y, et al. Infections Following Kidney Transplantation After Exposure to Immunosuppression for Treatment of Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2023.
- (33) Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007.
- (34) Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017
- (35) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. for The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2018

- (36) Razonable RR, Humar A, and the AST Infectious Disease Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2013
- (37) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009
- (38) Pham PT, Pham SV, Pham VA, et al. Medical management of the kidney transplant recipient: cardiovascular and metabolic abnormalities. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M et al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2019.
- (39) Wanner C, Tonelli M, and kidney disease: Improving Global outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014.
- (40) Tonelli M, Wanner C for kidney disease: Improving Global outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members lipid management in CKD: synopsis of the kidney disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014.
- (41) Pham PT, Pham PM, Pham PA et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011.
- (42) Kamath A, Pham PM, Pham PA, et al. Diabetes mellitus after solid organ transplantation. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al. *Endotext*. South Dartmouth 2016
- (43) Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, et al. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*, 2012.
- (44) McCaughan JA, Courtney AE. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function. *Am J Transplant* 2015.
- (45) Kim PY, Shoghi A, Fananapazir G. Renal Transplantation: Immediate and Late Complications. *Radiol Clin North Am*. 2023 Sep
- (46) Pham PT, Schaenman J, Pham PC. Medical management of the kidney transplant recipient: infections and malignancies. In: Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed Philadelphia, PA: Elseviers Saunders. 2018.

- (47) Cahoon EK, Linet MS, Clarke CA, Pawlish KS, Engels EA, Pfeiffer RM. Risk of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in the United States. *Int J Cancer*. 2018.
- (48) Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011.
- (49) J. F. Nieto-Ríos, Lina Maria Serna-Higuita, Sheila Alexandra Builes-Rodriguez et al., «Clinical outcomes of kidney transplants on patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis, polycystic kidney disease and diabetic nephropathy», *Colombia Medica*, pp. 51–58, feb. 2016
- (50) Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution. *Arthritis Rheum*. 2009.
- (51) Bastian H, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002.
- (52) Kang S-H, Chung B-H, Choi S-R, et al. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med*. 2011.
- (53) Wu M-J, Lo Y-C, Lan J-L, et al. Outcome of lupus nephritis after entering into end-stage renal disease and comparison between different treatment modalities: a nationwide population-based cohort study in taiwan. *Transplant Proc*. 2014.
- (54) Nee R, Jindal RM, Little D, et al. Racial differences and income disparities are associated with poor outcomes in kidney transplant recipients with lupus nephritis. *Transplantation*. 2013.
- (55) Collins A, Foley R, Chavers B, et al. United States renal data system 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2012.
- (56) Anaya JM, Uribe M, Pérez A, et al. Clinical and immunological factors associated with lupus nephritis in patients from northwestern Colombia. *Biomedica*. 2003.
- (57) Hellerstedt W, Johnson W, Ascher N, et al. Survival rates of 2,728 patients with end-stage renal disease. *Mayo Clin Proc*. 1984.

- (58) Oliveira C, Oliveira I, Bacchiega A, et al. Renal transplantation in lupus nephritis?: a Brazilian cohort. *Lupus*. 2012;
- (59) Moghaddam B, Marozoff S, Li L, et al. All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec
- (60) Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016 Jun
- (61) Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Apr.
- (62) Ajeganova S, Hafström I, Frostegård J. Patients with SLE have higher risk of cardiovascular events and mortality in comparison with controls with the same levels of traditional risk factors and intima-media measures, which is related to accumulated disease damage and antiphospholipid syndrome: a case-control study over 10 years. *Lupus Sci Med*. 2021 Feb.
- (63) Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, et al. A Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev* 2017.
- (64) Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006 Feb.
- (65) Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Dec.
- (66) Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008
- (67) Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. REACH Registry Investigators. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015 Sep
- (68) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar.

- (69) Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Oct.
- (70) Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001.
- (71) Oliveira CB, Kaplan MJ. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol*. 2022 May.
- (72) Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, et al., Burden of serious infections in adults with systemic lupus erythematosus: A national population-based study, 1996-2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Aug.
- (73) Dhital R, Pandey RK, Poudel DR, et al. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: results from a national inpatient database. *Rheumatol Int*. 2020.
- (74) da Rosa GP, Ortega MF, Teixeira A, et al. Causes and factors related to hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of a 20-year period (1995–2015) from a single referral centre in Catalonia. *Lupus*. 2019.
- (75) Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;
- (76) Rúa-Figueroa Í, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017.
- (77) González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G, et al. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus*. 2018.
- (78) Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, et al. Serious infections among adult medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015.
- (79) Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol*. 2018.

- (80) Doaty S, Agrawal H, Bauer E, et al. Infection and lupus: which causes which? *Curr Rheumatol Rep.* 2016.
- (81) Ward M, *AJKD* 2000
- (82) Little MA, Hassan B, Jacques S, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Oct
- (83) Poco MA, Nazar I, Farrington K. Esito nella glomerulonefrite dovuta a vasculite sistemica dei piccoli vasi: effetto dello stato funzionale e della comorbilità non vasculitica, *Trapianto di quadrante di nefrologo*, 2004, vol. 19 (pag. 356-364)
- (84) Mandorla MK, Brucia UN, et al. Esito della vasculite renale associata ad ANCA: uno studio retrospettivo di 5 anni, *Am J Kidney Dis*, 2003, vol. 41 (pag. 776-784)
- (85) Schmitt W, Opelz G, Van Der Woude F. Il trapianto renale (RTx) è sicuro e ha successo nella granulomatosi di Wegener (WG): dati dal Collaborative Transplant Study, *J Am Soc Nephrol*, 2002, vol. 13 (pag. 564A-565A)
- (86) Elmedhem UN, Adu D, Attaccare CO, et al. Tasso di recidiva ed esito della vasculite dei piccoli vasi associata ad ANCA dopo il trapianto, *Trapianto di quadrante di nefrologo*, 2003, vol. 18 (pag. 1001-1004)
- (87) Moroni G, Torri UN, Gallelli B, et al. La prognosi a lungo termine del trapianto renale in pazienti con vasculite sistemica, *Sono il trapianto di J*, 2007, vol. 7 (pag. 2133-2139)
- (88) Briganti EM, Russo GR, McNeil JJ, et al. Rischio di perdita del trapianto renale a causa di glomerulonefrite ricorrente, *N inglese J Med*, 2002, vol. 347 (pag. 103-109)
- (89) Nachmann PH, Segelmark M, Westmann K, et al. Vasculite ricorrente dei piccoli vasi associata ad ANCA dopo il trapianto: un'analisi aggregata, *Rene Int*, 1999, vol. 56 (pag. 1544-1550)
- (90) Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther.* 2021 Mar.
- (91) Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: Impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatol (Oxf)*. 2014.

- (92) Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Med (Baltim)*. 2008.
- (93) Ramos-Casals M, Brito-Zero'n P, Seror R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. 2015.
- (94) Ren H, Wang WM, Chen XN, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008.
- (95) Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, et al. Journey of a patient with scleroderma from renal failure up to kidney transplantation. *World J Transplant*. 2021 Sep 18.
- (96) Chu DI, Abraham AG, Tasian GE, et al. Urologic care and progression to end-stage kidney disease: a Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) nested case-control study. *J Pediatr Urol*. 2019 May
- (97) Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar
- (98) Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes: systematic review of kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Oct.
- (99) Bonthuis M, Groothoff JW, Ariceta et al. Growth Patterns After Kidney Transplantation in European Children Over the Past 25 Years: An ESPN/ERA-EDTA Registry Study. *Transplantation*. 2020 Jan.
- (101) Wei J, Showen A, Bicki A, et al. Kidney transplant access for children and young adults with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Int Urol Nephrol*. 2023 Jun.
- (102) Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007.
- (103) Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet*. 2003 Feb.
- (105) Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar.

- (106) Chedid M, Kaidbay HD, Wigerinck S, et al. Cardiovascular Outcomes in Kidney Transplant Recipients With ADPKD. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 11.
- (107) Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, et al. Outcomes of renal transplantation after end-stage renal disease due to diabetic nephropathy: a single center experience. *Transplant Proc.* 2012 Jan
- (108) Garland S, Pullerits K, Chukwu CA, et al. The effect of primary renal disease upon outcomes after renal transplant. *Clin Transplant.* 2024 Mar.
- (109) Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Outcomes of renal transplantation after end-stage renal disease due to diabetic nephropathy: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012
- (110) Suzuki T, Nakao T, Harada S, et al. Results of kidney transplantation for diabetic nephropathy: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014
- (111) Oliveira CB, Kaplan MJ. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol.* 2022 May.
- (112) Massicotte-Azarniouch D, Detwiler RK, Hu Y, et al. Infections Following Kidney Transplantation After Exposure to Immunosuppression for Treatment of Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2024 Jun.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio di cuore il mio relatore, il Prof. Pasquale Esposito, per avermi dato l'opportunità di lavorare su questo progetto e per il costante supporto accademico. La sua disponibilità ininterrotta e la sua gentilezza durante tutto il percorso della stesura di questa tesi sono state di grande aiuto e incoraggiamento.

Rivolgo un sentito ringraziamento anche alla mia correlatrice, la Dott.ssa Daniela Picciotto, per la sua pazienza, il suo prezioso supporto e per avermi fornito gli strumenti necessari per migliorare continuamente. Il suo contributo è stato fondamentale per la realizzazione di questo lavoro.

Grazie ai miei genitori per il loro sostegno incondizionato, la pazienza e l'incoraggiamento costante durante tutto il mio percorso di studi. Il vostro amore e la vostra fiducia in me sono stati fondamentali per raggiungere questo importante traguardo.

Un sentito ringraziamento va anche ai miei fratelli, Simone e Paolo, e amici più cari, che hanno saputo rendere questo viaggio più leggero e piacevole. Grazie per le risate condivise, il supporto nei momenti di difficoltà e per aver contribuito a creare ricordi indimenticabili.