

Rigetto

È la normale attività di difesa operata dal sistema immunitario nei confronti della penetrazione di agenti estranei. Esistono sostanzialmente due linee di difesa: l'immunità umorale che svolge un ruolo principale nel rigetto degli organi allogenici e l'immunità cellulo mediata che interviene nei trapianti xenogenici. Un allotrapianto viene rigettato dall'ospite in 7-10 giorni, rigetto primario, mentre un secondo trapianto entro 2-3 giorni a causa della memoria immunologia, rigetto secondario.

La catena degli eventi immunitari alla base del rigetto si fonda sulle molecole di istocompatibilità HLA. Queste sono delle glicoproteine presenti sulla superficie cellulare e si dividono in due classi:

- HLA di classe I: espresse sulla maggior parte delle cellule dell'organismo, permettono l'esposizione sulla loro superficie di proteine di sintesi endogena come antigeni virali o tumorali, e l'attivazione dei linfociti T CD8⁺ citotossici. Di questo gruppo fanno parte le HLA-A, -B e -C.
- HLA di classe II espresse sui linfociti B, monociti, macrofagi, cellule dendritiche, ecc. , permettono la presentazione di antigeni extracellulari, come i batteri e l'attivazione dei linfociti T CD4⁺ helper. Di questo gruppo fanno parte HLA-DP, -DQ, -DR.

Gli alleli HLA sono polimorfi e codominanti e sono situati sullo stesso cromosoma, quindi vengono ereditati integralmente, come un unico pacchetto a meno che non si verifichi un cross-over e poi vengono espresse sulla superficie cellulare. Le cellule dendritiche, APC, dell'organo trapiantato, dopo la rivascularizzazione dell'organo migrano nelle sedi della risposta immunitaria del ricevente e ne attivano i linfociti TCD4, questi a loro volta inducono la crescita e la differenziazione dei linfociti CD8, che sono gli effettori della lisi cellulare.

Nell'uomo il ruolo di presentazione dell'antigene è svolto anche dalle cellule endoteliali. La distruzione della cellula bersaglio ad opera del linfocita CD8, avviene attraverso 2 meccanismi, il primo prevede la liberazione dei granuli contenenti "perforina", che creano dei canali , permettendo il passaggio di ioni ed acqua verso

l'ambiente intracellulare, con conseguente rigonfiamento e lisi cellulare; il secondo consta dell'attivazione di enzimi, capaci di degradare il DNA nucleare della cellula bersaglio. Nella reazione di rigetto però, le stesse citochine prodotte dai linfociti T CD4+ e CD8+ riescono a modificare le caratteristiche di superficie delle cellule endoteliali, rendendole capaci di reclutare i monociti. Quest'ultimi, in presenza di IFN γ , si trasformano in macrofagi attivati, capaci di eliminare l'antigene allogenico, mentre le citochine prodotte dai linfociti T CD4+ attivano le cellule NK, che distruggono la cellula bersaglio prima della comparsa della risposta dei linfociti citotossici.

La tipizzazione tissutale del donatore e del ricevente si basa sulla valutazione degli antigeni HLA-A, -B e -DR, ritenuti i più importanti per la compatibilità. Ci sono oltre 80 differenti HLA -A, -B, e -DR e questo elevato grado di polimorfismo rende difficile trovare due persone non consanguinee con profilo HLA identico. Tra le tre coppie di HLA del donatore e le tre del ricevente, possono quindi essere presenti da 0 a 6 mismatch (differenze). Più alto sarà il numero di mismatch, e minore sarà la compatibilità e quindi più alto il rischio di rigetto acuto.

Il siero del potenziale ricevente d'organo conservato al centro trapianti, viene tipizzato per valutare il grado di mismatch e sottoposto alla prova di "cross-match". Mentre la presenza di anticorpi preformati contro i linfociti T controindica il trapianto, l'evidenza di anticorpi preformati contro i linfociti B aumenta solo il rischio di rigetto.

La rapidità di inizio, il meccanismo immunologico coinvolto e soprattutto, le caratteristiche del quadro anatomico-patologico, sono i criteri utilizzati per classificare la reazione di rigetto in iperacuta, acuta e cronica.

Rigetto iperacuto

Il rigetto iperacuto è il meccanismo specifico di distruzione di uno xenotrapianto. Avviene entro pochi minuti dalla rivascolarizzazione dell'organo trapiantato e da un punto di vista fisiopatologico, è prodotto da anticorpi preformati che si legano all'endotelio vascolare dell'organo trapiantato, attivando il sistema del complemento.

I componenti attivati del complemento ed il danno endoteliale innescano il sistema della coagulazione, con conseguente trombosi, ischemia e necrosi dell'organo trapiantato. Gli anticorpi preformati sono rivolti contro gli antigeni del gruppo sanguigno ABO o del sistema maggiore di istocompatibilità. Gli anticorpi contro le molecole MHC possono comparire anche in seguito a trasfusioni di sangue, ripetute gravidanze o precedenti trapianti. L'esame del cross-match permette di identificare il rischio di rigetto iperacuto.

Rigetto accelerato

Questa forma di rigetto si verifica in 2°- 4° giornata dal trapianto, con trombosi arteriosa ed emorragia. Può essere mediata sia da anticorpi contro l'HLA del donatore, che da anticorpi preformati contro altri antigeni dell'organo trapiantato.

Rigetto acuto

Si verifica nel 15-30% dei pazienti nei primi mesi dopo il trapianto ed in base al quadro anatomo-patologico, può essere distinto in rigetto acuto vascolare e rigetto acuto cellulare.

- **Il rigetto acuto vascolare** si sviluppa dopo mesi ed è caratterizzato da necrosi fibrinoide e modesto infiltrato cellulare, che alle tecniche di immunofluorescenza è risultato analogo alla reazione di altri tipi di arterite necrotizzante. Questa forma di rigetto è mediata da anticorpi IgG, rivolti contro gli alloantigeni delle cellule endoteliali. I farmaci immunosoppressori ne modificano l'evoluzione.
- **Il rigetto acuto cellulare** è caratterizzato dalla presenza di un importante infiltrato cellulare linfocitario e macrofagico e da necrosi parenchimale. È dovuto allo sviluppo di alloanticorpi anti-HLA e all'attivazione del complemento. Questo, si sviluppa pressoché esclusivamente nelle prime tre settimane dal trapianto e clinicamente è sempre di grado severo.

Fattori associati a maggior rischio di rigetto acuto sono le immunizzazioni pregresse

per precedenti trapianti , per trasfusioni di sangue ed emoderivati, per gravidanze e aborti, un elevato score Panel Reactive-Antibodies PRA, la razza nera, e il ritardo di ripresa funzionale. Il rigetto acuto è generalmente controllabile, se riconosciuto tempestivamente e trattato in modo adeguato.

Rigetto cronico

Può essere successivo ad un episodio di rigetto acuto oppure può insorgere ab initio. È caratterizzato dalla progressiva fibrosi dell'organo e può svilupparsi, sia per risposta a fenomeni riparativi post-necrotici indotti da rigetto acuto, che per attivazione macrofagica con rilascio di fattori di crescita per cellule mesenchimali. Inoltre, un ruolo è stato attribuito anche all'ischemia cronica indotta dall'alterazione del distretto circolatorio dell'organo trapiantato. È molto comune il reperto di occlusione vascolare per arteriosclerosi accelerata.

Complicanze nel Trapianto renale

Le complicanze che più frequentemente possiamo riscontrare sono i tumori , le complicanze cardiovascolari, le alterazioni sistemiche, le infezioni e la recidiva della patologia primitiva (37).

Patologia	0-19	20-44	45-64
Cardiovascolari	18%	33%	37%
Infezioni	25%	17%	19%
Tumori	16%	8%	11%
altro	41%	24%	18%

La maggioranza dei Centri di Trapianto esegue un controllo ambulatoriale due o tre volte alla settimana nel primo mese post-trapianto, almeno settimanale tra il 1° e il 3° mese, per il rischio di rigetto acuto e di perdita dell'organo (38), con frequenza almeno mensile tra il 4° e il 12° mese per rigetto, infezioni e tossicità farmacologia (39). Il rischio neoplastico deve essere sempre indagato nel paziente che ha ricevuto un graft.

Per i pazienti con trapianto renale, ben funzionante, dopo il 1° anno non esistono dei protocolli standard, comunque è consigliata dalle linee guida dell'American Society of Transplantation, una visita mensile da un medico nefrologo e semestrale dal Centro Trapianti, per controllare la funzione del trapianto e verificare l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva.

1) Funzionalità del graft renale

Studi epidemiologici hanno dimostrato una progressiva perdita funzionale del graft a lungo termine. Generalmente, per valutare la funzione renale e quindi diagnosticare precocemente il rigetto, si esegue, ad intervalli regolari, il controllo degli indici di funzionalità renale integrandoli eventualmente con la biopsia renale. Attualmente, la biopsia renale viene eseguita nel 20-30% dei nuovi trapianti con ridotte complicanze emorragiche (inferiore al 5% di cui meno dell'1% sono gravi). La maggior parte dei reni trapiantati va incontro ad alterazioni funzionali che possono iniziare già al 6° mese ed il marker più utilizzato di identificazione è la creatininemia(40). La determinazione della clearance della creatinina è imprecisa, per la difficoltà della raccolta delle urine e perché può sovrastimare la filtrazione glomerulare.

Una proteinuria transitoria può essere associata ad episodi di rigetto acuto, ma non è necessariamente legata ad una ridotta funzione dell'organo. Al contrario, una proteinuria persistente, che comunque è osservabile nel 10 -1 25% dei pazienti trapiantati è associata a perdita di funzionalità. La proteinuria è definita persistente, quando si mantiene per almeno 3-6 mesi intorno a valori di 500 mg-1 g/24ore. Le cause di una proteinuria possono essere varie, includendo, la nefropatia cronica da trapianto e da diabete; la glomerulopatia da trapianto, de novo e ricorrente; la nefrotossicità da ciclosporina (41).

Anche la determinazione del rapporto fra proteine e creatinina urinaria fornisce informazioni affidabili della funzione renale, soprattutto perché non risente della

concentrazione delle urine ed un valore di 200 mg è considerato patologico. La misura dell'albuminuria invece non rappresenta un indice utile.

2) Rigetti clinicamente silenti

Alcune alterazioni istologiche tipiche del rigetto acuto sono gli infiltrati interstiziali e una lieve tubulite, che possono talora verificarsi anche in assenza di alterazioni funzionali. La prevalenza di rigetto acuto nei primi giorni dopo il trapianto, varia fra il 15- 30%, a 3 mesi varia dal 4- 27% e a 2 anni dal 9- 12%. L'evidenza di nefropatia cronica da trapianto, dovuta a rigetto cronico, in biopsie eseguite per protocollo è del 25-40% a 3 mesi e sale al 50-70% a 2 anni. I rigetti acuti clinicamente silenti possono essere associati a un'aumentata incidenza di disfunzione a lungo termine del trapianto (42). Anche se in genere l'indagine bioptica è eseguita per confermare il sospetto clinico di rigetto, gli esami istologici periodici in assenza di segni clinici di rigetto, possono documentare un rigetto acuto silente e portare ad un pronto intervento terapeutico.

Per quanto alcuni studi hanno riportato, che il trattamento di tali rigetti subclinici può migliorare i risultati del trapianto a lungo termine, sono necessari ulteriori studi, capaci di dimostrare l'utilità e il favorevole rapporto costo/beneficio delle biopsie protocollari.

3) Terapia immunosoppressiva e rigetto

La tossicità dei farmaci immunosoppressori è un' importante causa di alterata funzione renale e di rigetto acuto. Da uno studio pubblicato da Ojo ed altri, risulta che fra i pazienti che subiscono trapianti diversi da quello di rene, il 7 -21% di loro sviluppa un'insufficienza renale, a causa del trapianto e/o della terapia immunosoppressiva (43).

La ciclosporina a bassi livelli determina rigetto e perdita del graft, a causa dell'insorgere di endoteliosi e arteriopatia in acuto ed atrofia tubulo-interstiziale e fibrosi nel cronico. Gli alti dosaggi del farmaco invece, possono causare nefrotossicità cronica e facilitare così la perdita dell'organo. Nella maggior parte dei

pazienti si osserva una riduzione reversibile del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare. Anche per il tacrolimus valgono le considerazioni fatte, comunque l'incidenza di rigetto acuto sembra essere inferiore. Il sirolimus somministrato in associazione ai corticosteroidi ha dimostrato una buona efficacia nella prevenzione del rigetto acuto, ed un rischio inferiore di nefrotossicità, anche se in combinazione con la ciclosporina, è possibile un effetto sinergico. Il mofetil micofenolato somministrato in associazione alla ciclosporina e agli steroidi ha ridotto notevolmente l'incidenza di rigetto acuto rispetto alla azatioprina, però dosaggi più elevati aumentano l'incidenza di rigetto acuto. Infine la sospensione dello steroide, sia precoce che tardiva aumenta l'incidenza di rigetto nei pazienti trapiantati.

4) Complicanze neoplastiche

L'incidenza delle neoplasie nei pazienti trapiantati è maggiore rispetto a quella della popolazione generale e rappresenta una causa di morbilità e mortalità (44). Al momento della diagnosi di neoplasia la terapia immunosoppressiva deve essere ridotta o totalmente sospesa, perché non esiste un protocollo antitumorale chemioterapico o chirurgico (45).

La presenza di tumori nel trapiantato può essere dovuta a:

- ripresa di una preesistente neoplasia del ricevente,
- neoplasia latente asintomatica nel ricevente,
- trasmissione di una neoplasia da donatore,
- sviluppo di una nuova neoplasia nel ricevente.

Ripresa di una preesistente neoplasia

In Italia, la presenza di tumore nel potenziale ricevente rappresenta una controindicazione assoluta al trapianto, a causa dell' aumentato rischio di metastatizzazione e di recidiva. Le uniche eccezioni sono rappresentate dal tumore della pelle non melanoma e i casi che necessitano di un intervento tempestivo. Il problema della recidiva è reale ed è stato dimostrato da molti studi, che hanno

riportato un'incidenza entro i 2 anni dalla diagnosi del 53%, entro i 5 anni del 34% ed oltre del 13%. I tumori del paziente candidato a trapianto d'organo vengono suddivisi in due gruppi, e indicano l'intervallo di tempo che deve essere rispettato dopo la diagnosi di neoplasia e prima dell'intervento(46,47):

inferiore a 2 anni per:

- tumore della cute basocellulari,
- carcinoma a cellule squamose completamente escisso,
- carcinoma a cellule renali incidentale (RCC),
- carcinoma della cervice uterina in situ,
- carcinoma vescicale di basso grado o in situ,
- neoplasie piccole, uniche e focali,

maggiore di 2 anni per:

- melanoma maligno,
- carcinoma mammario,
- carcinoma a cellule renali sintomatico o voluminoso,
- carcinoma invasivo della cervice uterina,
- carcinoma vescicale invasivo,,
- carcinoma prostatico,
- carcinoma coloretale.

Il rischio di recidiva per tumore è dello 0 - 10% per carcinomi renali incidentali, linfomi, tumore del testicolo, dell'utero, della cervice uterina e della tiroide; è intermedio del 10 al 25% per il tumore di Wilms, dell'endometrio, della mammella, del colon e della prostata ed infine è maggiore del 25% per il tumore della vescica, sarcomi, carcinomi renali sintomatici, mieloma e della cute.

Sebbene un'attesa di 5 anni possa ridurre il rischio di ripresa di tumore, questa non è praticabile nei pazienti anziani (48).

Neoplasia latente asintomatica

Per ridurre i casi di neoplasie misconosciute, il paziente in lista d'attesa, soprattutto se ultracinquantenne, deve essere sottoposto a controlli annuali . La valutazione prevede lo studio d'organo, integrato all'anamnesi ed all'esame obiettivo, associato ad una visita dermatologica, all'ecografia renale ed addominale , all' esame citologico delle urine, alla ricerca del sangue occulto nelle feci ed infine alla radiografia del torace. Inoltre la donna deve essere sottoposta a una visita ginecologica con PAP test e/o colposcopia e quindi una mammografia e/o ecografia mammaria, mentre l'uomo deve sottoporsi ad esplorazione rettale e dosaggio del PSA.

La probabilità di sviluppare la malattia renale cistica acquisita aumenta con gli anni di dialisi, essendo del 10-20% per un tempo di trattamento di 1-3anni , del 40-60% dopo 3 anni e addirittura del 90% dopo 5-10 anni. Questa condizione favorisce lo sviluppo di carcinomi renali a cellule renali con una percentuale del 3-4% , maggiore rispetto alla popolazione generale.

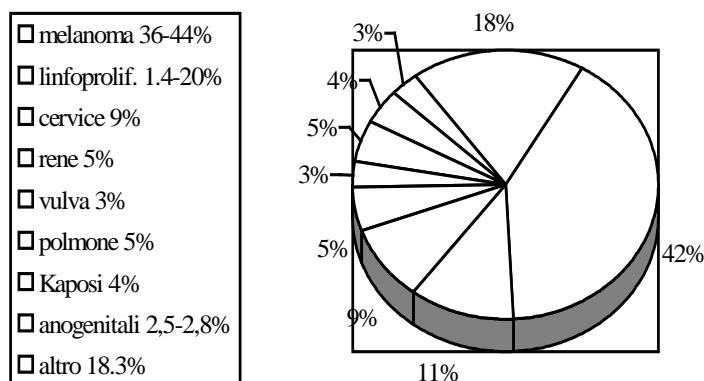
Trasmissione di una neoplasia da donatore a ricevente

In uno studio condotto da Penn, l'incidenza di sviluppare tumori trasmessi dal donatore è risultato dello 0,0025%. I tumori che più frequentemente vengono trasmessi al ricevente sono: il carcinoma a cellule renali, il tumore polmonare primitivo, il melanoma maligno, il coriocarcinoma e il carcinoma mammario (49). In casi selezionati è stato resecato il carcinoma a cellule renali , confinato alla capsula in assenza di disseminazione neoplastica, per poterlo trapiantare. Se viene trapiantato un rene con neoplasia non evidenziata in precedenza, al momento del riscontro, deve essere asportato obbligatoriamente il graft e deve essere sospesa la terapia immunosoppressiva come detto precedentemente.

Sviluppo di una nuova neoplasia nel ricevente

La prevalenza di neoplasie nei pazienti trapiantati di rene è del 3-26%, e questo complessivamente, è 3-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale di pari sesso ed età. Si osserva una frequenza più elevata di forme relativamente rare, come i linfomi e i disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD), il sarcoma di Kaposi, i carcinomi della cervice uterina, del fegato, del rene ed i carcinomi del distretto anogenitale, nonché i tumori della cute e del labbro. Il “Cincinnati Transplant Tumor Registry” riporta la percentuale per singolo tumore (50).

Fig.2 incidenza tumori nel post-trapianto



Il sarcoma di Kaposi compare mediamente dopo 21 dal trapianto, i linfomi insorgono dopo 34 mesi, invece più tardiva è la comparsa dei carcinomi cutanei, con una media di 75 mesi post-trapianto, ed infine il carcinoma della vulva e del perineo si sviluppano dopo 115 mesi. La media complessiva di comparsa è pari a 63 mesi. Al contrario, la frequenza del carcinoma del polmone, del carcinoma del fegato e del carcinoma della mammella e il carcinoma invasivo della cervice uterina è sovrapponibile a quella di pazienti non sottoposti a trapianto(51,52). L’associazione con il carcinoma colon-rettale è controversa, sebbene sia stato dimostrato un aumentato di rischio del 2.6%.

La prevalenza di tumore prostatico è dello 0,3-1,8% ma aumenta al 5.8% all'aumentare dell'età del paziente e del graft . La presenza di tumori uroteliali è 3-4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, con prevalenza di tumori a cellule uroteliali, sebbene sia stato dimostrato un aumento di adenocarcinoma vescicale e renale. L'esame citologico urinario è mandatorio nei pazienti che presentano micro/macroematuria, o storia di carcinoma uroteliale o nefropatia (53). Il carcinoma a cellule renali può svilupparsi sia nei reni nativi che nel graft, con una prevalenza complessiva dello 0.5-3.9%.

Lo sviluppo neoplastico nel ricevente, sicuramente è favorito dall'età avanzata dei donatori e dalla lunga sopravvivenza dopo trapianto, ma anche dal tipo di trapianto, dall' area geografica e dalla durata del follow-up.

Tra le cause specifiche che favoriscono l'insorgenza neoplastica devono essere menzionate:

- l'esposizione a radiazioni ultraviolette, soprattutto per i tumori della pelle,
- l'abuso di analgesici, nei tumori uroteliali,
- la malattia renale cistica acquisita, per i carcinoma a cellule renali,
- l'IRC e l'immunodeficienza da uremia,
- la presenza di neoplasie clinicamente silenti,
- il tipo di farmaci immunosoppressivi impiegati, che non riescono ad indurre un'anergia clonale specifica,
- le infezioni virali da EBV per la malattia linfoproliferativa; da herpes virus 8 per il sarcoma di Kaposi; da papillomavirus umano per il cancro cervicale ed anogenitale; e da HBV e HCV per l'epatocarcinoma.

Tra le cause generiche invece possono essere considerate:

- l'effetto pro-neoplastico dei farmaci immunosoppressori, in relazione a durata ed associazioni,
- il deficit della sorveglianza immunitaria,
- le infezione,
- la cronica stimolazione antigenica.

Uno studio condotto dall'Università di Palermo ha confrontato 2 gruppi di pazienti con la popolazione generale, il primo gruppo comprendeva pazienti affetti da IRC mentre l'altro riceventi di graft renale. I criteri di esclusione sono stati la presenza di DM , di patologie cardiovascolari e l'età inferiore ai 30 anni o superiore ai 60. Dosando i marcatori di stress ossidativo come $PGF2\alpha$, di flogosi come PCR e $TNF\alpha$ i ricercatori hanno dimostrato che in entrambi i gruppi in studio c'è un reale aumento dei tre indici di interesse. Questi dati hanno permesso di supporre la presenza di uno stimolo cronico di stress ossidativo e infiammatorio , nei trapiantati ed inoltre che i pazienti con IRC hanno una ridotta funzionalità renale correlata all'aumento di $TNF\alpha$ e $PG2\alpha$.

Al contrario uno studio molto simile condotto a Boston, ha studiato 2 gruppi di pazienti , il primo con disfunzione renale cronica (CFR) ed un secondo in trattamento dialitico da anni (HD), confrontandoli con la popolazione generale. Lo studio ha dimostrato che i valori di IL1, con azione pro-infiammatoria e di reclutamento immunitario, non sono significativamente aumentati nelle popolazioni in esame, mentre sono aumentati i valori di IL-1Ra, antagonista competitivo.

Un ultimo studio condotto dall'Universita' di Verona ,si è proposto di studiare il cancro della cute non melanoma (NMSC) nei pazienti trapiantati ,dimostrando che i geni della superfamiglia delle Glutatione S-transferasi GST sono coinvolti nella suscettibilità all'NMSC. Nello studio è emerso, che gli individui omozigoti per l'allele a rischio hanno una probabilità maggiore di sviluppare NMSC squamocellulare.

5) Complicanze cardiovascolari

L'incidenza di complicazioni cardiovascolari nei pazienti con trapianto di rene è approssimativamente 5 volte più alta rispetto a quella attesa nella popolazione generale della stessa età e sesso (54). L' alta incidenza è sostenuta dall'azione delle stesse malattie di base , per le quali il paziente si sottopone a trapianto, come il diabete mellito, le glomerulopatie, lo stato uremico, oltre all'utilizzo dei farmaci immunosoppressori, steroidi, inibitori della calcineurina e inibitori

mTOR. La malattia cardiovascolare nel trapiantato renale, si sviluppa approssimativamente 20 anni prima rispetto alla popolazione generale e alcune stime indicano che, al momento dell'intervento, 13% dei pazienti ha già avuto la manifestazione di tali complicanze aumentando al 53% nei 15 anni successivi (55). Fra le diverse complicanze, la cardiopatia ischemica è la causa più frequente di mortalità (56) e negli Stati Uniti la percentuale di mortalità complessiva per patologia cardiovascolare è circa il doppio rispetto alla popolazione generale (57).

La National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease ha mostrato che la frequenza di malattia coronarica e di ipertrofia ventricolare risultano meno frequenti nei pazienti trapiantati rispetto ai pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale, ma sono maggiori di due -tre volte rispetto alla popolazione generale (58). Ojo et al ha confrontato i pazienti in lista d'attesa con trattamento emodialitico e quelli che hanno ricevuto il graft, dimostrando che il trapianto garantisce una migliore sopravvivenza, rispetto alle altre possibilità di trattamento sostitutivo, a fronte di un' aumentata mortalità rispetto alla popolazione generale (59). Cosio et al inoltre hanno evidenziato che l'età, il diabete, il fumo e la durata della dialisi sono tutti fattori di rischio indipendente di morte, dopo trapianto (60). Anche l'evoluzione della malattia renale primitiva, determina un' aumentato rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari post-trapianto. Lo studio condotto dalla Division of Nephrology, Nanfang Hospital, China ha dimostrato che nei pazienti affetti da IRC, in emodialisi ed ancor più in quelli senza trattamento, il rischio accelerato di aterosclerosi dipende oltre che dallo stato infiammatorio ed ossidativo cronico cui sono sottoposti anche dai livelli di omocisteinemia. Quanto detto è stato confermato anche dal trias di Bristol, che ha evidenziato la relazione di questi meccanismi con la disfunzione endoteliale e quindi il rischio aterosclerotico. Il riscontro di aterogenesi è maggiormente rappresentato nei pazienti con IRC, rispetto a quelli con angina diagnosticata e con buona funzionalità renale. Infine un ultimo studio condotto dall'Università di Santander, e confermato da un analogo lavoro dell'Università di Chieti, ha dimostrato che nel paziente in dialisi o con IRC, sono aumentati i livelli di acido urico e dei

marcatori di adesione endoteliale , VCAM-1 ICAM-1 E-selectin, suggestivi di una stimolazione ed attivazione cronica endoteliale, concludendo che nel paziente trapiantato è la ridotta funzionalità renale a favorire e mantenere i meccanismi di danno cardiovascolare.

Per quanto riguarda la percentuale di ipertensione arteriosa dopo trapianto renale , tra il 40 e l'80% , numerosi fattori contribuiscono al suo instaurarsi , come:

- il tipo di terapia immunosoppressiva , soprattutto ciclosporina,
- la durata del trapianto renale,
- la frequenza dei rigetti acuti o cronici,
- la stenosi dell'arteria renale,
- l' ipertensione essenziale pre-trapianto.

L'ipertensione è associata ad un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari e ad una ridotta sopravvivenza del trapianto (61).

Esiste una correlazione tra ipertensione al momento del trapianto e disfunzione cronica dell'organo trapiantato, nonché tra il grado di ipertensione e quello di insufficienza renale. Frei et al hanno dimostrato l'esistenza della prima associazione ed inoltre che la disfunzione cronica del graft è, a sua volta, una delle principali cause di sviluppo di ipertensione post-trapianto (62). Anche se non esistono studi su larga scala riguardanti i benefici del trattamento antiipertensivo nel trapiantato, è giustificato pensare l'effetto positivo. In accordo alle raccomandazioni della National Kidney Foundation, il target da raggiungere è una PA di 135/85 mmHg nei trapiantati senza proteinuria ed una PA di 125/75 mmHg nei pazienti con proteinuria.

È necessario non sottovalutare però che nei pazienti con disfunzione renale, alcuni farmaci possono ridurre maggiormente il filtrato glomerulare, rispetto agli ipertesi della popolazione generale. Inoltre non bisogna dimenticare che alcuni calcio-antagonisti interferiscono con la farmacocinetica degli inibitori della calcineurina.

Nel paziente trapiantato o in attesa di trapianto, è utile effettuare la correzione di tutti i fattori modificabili di rischio cardiovascolare, ed inoltre lo screening per tali complicazioni, nei pazienti sintomatici favorisce il successo dell'intervento, mentre

in quelli asintomatici ritarda l'evoluzione del danno. Tuttavia, è ancora incerto se la loro applicazione sia valida in termini di costo-efficacia nel follow up dei pazienti con trapianto renale. Ancora più incerta è l'utilità di test di screening per la malattia cerebro-vascolare e vascolare periferica, come le indagini eco-Doppler delle carotidi e del distretto arterioso degli arti inferiori, che si rendono comunque utili nei pazienti diabetici e con patologie cardiovascolari cardiovascolari pregresse.

6) Complicanze infettive

Le infezioni che si possono manifestare nel primo mese dopo il trapianto, sono le infezioni nosocomiali di origine batterica, le infezioni urinarie, quelle della ferita chirurgica, del tratto respiratorio e degli accessi venosi. Dal 2° al 6° mese aumenta il rischio di infezione per tutti i microrganismi. E dopo il 6° mese oltre alle complicanze tardive delle infezioni acquisite nei periodi precedenti, è stato registrato un aumento di tutte le infezioni acquisite in comunità, per le quali attualmente è consigliata la prevenzione di massa, come la vaccinazione anti-influenzale.

Il riscontro di infezione in atto, necessita del trattamento della stessa e della riduzione, in dose, della terapia immunosoppressiva. Generalmente, viene eseguita la profilassi nel ricevente quando lo stesso è negativo per anticorpi contro un microrganismo di cui è positivo il donatore, oppure nel caso che entrambi siano positivi ed infine se il solo ricevente positivo è in cura con terapia immunosoppressiva aggressiva. Nel trapianto renale l'incidenza di infezione primaria da CMV è generalmente inferiore al 5%, nel caso in cui sia il ricevente che il donatore siano anticorpo-negativi, mentre oscilla tra il 25 - 40% nel caso in cui sia il ricevente che il donatore siano positivi o lo sia solo quello del ricevente, e aumenta sensibilmente al 50-75% nel caso in cui solo il donatore risulti anticorpo-positivo. L'infezione può comportare un sensibile aumento della morbilità, incrementando l'insorgenza di altre infezioni, episodi di rigetto acuto, ed riduzione di sopravvivenza del graft e del paziente (63). Nei dati del registro UNOS

risulta che i reni dei donatori CMV positivi, hanno una sopravvivenza a 3 anni più bassa del 4% rispetto a quella dei donatori CMV negativi.

La presenza di una epatite cronica si riscontra nel 5-15% dei trapiantati renali, nella maggior parte dei quali l'agente responsabile è l' HCV invece nell'1-5% è correlata alla infezione di HBV. Nei pazienti trapiantati l'infezione è soprattutto riconducibile al periodo degli anni trascorsi in dialisi, infatti più rari sono il contagio da donatore infetto, la riespressione dopo trapianto dell'HBsAg del virus e l'attivazione di un'infezione latente. L'epatite determina un consistente aumento della morbilità e della mortalità per la replicazione virale e per la ripresa del danno parenchimale(88).

È stato definitivamente accertato un peggioramento della prognosi del trapianto se l' HBV coesiste con l' HCV. Tutti i trapiantati dovrebbero essere vaccinati contro l'HBV, sia prima del trapianto che prima dell'inizio della dialisi. Poiché la terapia immunosoppressiva riduce la risposta anticorpale, è necessario usare dosi più alte di vaccino ed effettuare uno screening periodico del titolo anticorpale, con ripetizione della vaccinazione quando il titolo si riduce al di sotto di 10 mIU/mL.

L'EBV può manifestarsi sia come mononucleosi, che sottoforma di veri e propri linfomi. Queste malattie linfoproliferative raggruppate sotto il nome di PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder), si distinguono dai linfomi della popolazione generale perché sono a cellule B nel 90% dei casi, sono frequentemente associate a EBV, e coinvolgono più spesso il graft e il sistema nervoso centrale. Le PTLD tardive, sviluppatasi dopo oltre un anno dal trapianto, spesso non sono associate all'infezione da EBV ed hanno prognosi infausta a causa della resistenza a trattamento. Il trattamento delle PTLD può richiedere l'uso di anticorpi monoclonali anti-linfociti B, di chemioterapia o di irradiazione della massa linfomatosa.

Anche le riattivazioni del virus herpes simplex e del Varicella-zoster sono frequenti e l'HHV-8 (herpesvirus 8) si manifesta come sarcoma di Kaposi.

Le lesioni cutanee da papillomavirus possono spiegare in parte l'insorgenza dei tumori della sfera genitale, mentre il poliomavirus quella della nefropatia

subacuta, che spesso simula il rigetto acuto.

Il rischio di Tbc è 7-50 volte più alto tra i pazienti trapiantati rispetto alla popolazione generale e l'incidenza 1- 4% varia a seconda delle aree geografiche (65). La malattia si può sviluppare in qualsiasi momento dopo il trapianto, nel 63% ha sede polmonare e nel 31% dei pazienti ha un decorso clinico fatale. Allo stato attuale, per la bassa prevalenza della malattia e il rischio di epatotossicità, legato all'isoniazide, nei trapiantati non ci sono indicazioni alla profilassi con tale farmaco, che invece va riservata ai casi con infezione latente per il rischio di riattivazione.

7) Recidiva della patologia primitiva

Quasi tutte le malattie che colpiscono il rene nativo possono recidivare nel rene trapiantato, con l'eccezione della sindrome di Alport, della tubulodisplasia policistica e della nefrite interstiziale cronica. Le malattie primarie che più spesso recidivano, sono la glomerulosclerosi focale segmentale, alcune forme di glomerulonefrite membranosa proliferativa e membranosa, la sindrome emolitico uremica (66).

Tutte possono portare a perdita del graft con una percentuale media del 10-15%.

Esistono prove che alcuni fattori circolanti nel ricevente, abbiano un ruolo importante nella recidiva della patologia primitiva, come dimostrato per la GSF che ha un rischio di ricorrenza nel primo trapianto del 30-50% e nel secondo , in seguito a perdita di graft per GSF, del 60-80% (67).

Nel caso della nefropatia ad IgA, sono state osservate recidive nell'80% dei riceventi , con un rischio di perdita renale inferiore al 10%, al primo anno dopo il trapianto. Nel caso della glomerulonefrite membranosa entro i primi tre/quattro mesi dopo il trapianto, è stata osservata la recidiva nel 50-60%.

Complicanze nel Trapianto di pancreas

1) Il rigetto

In caso di rigetto, la tumefazione locale, l'aumento di consistenza, il dolore locale, la febbre e l'ileo, seppur indicativi, non permettono di formulare una diagnosi di certezza. L'intolleranza glucidica, è un segno patognomonico, però tardivo ed indica una perdita irreversibile di gran parte delle cellule beta. Attualmente, la strategia per l'identificazione del rigetto si avvale dell'utilizzo di elementi clinici, biochimici e strumentali. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, in presenza di un quadro clinico suggestivo, aumentano l'amilasemia e la lipasemia mentre l'amilasuria si riduce almeno del 40% . Nel trapianto SPK il marker più attendibile è rappresentato dalla creatinina sierica e il mezzo definitivo, è la biopsia renale. Le indagini strumentali di primo livello comprendono, l'ecografia e l'ecocolorDoppler e per confermare , la TC e la biopsia percutanea ecoguidata.

2) complicanze cardiovascolari

Uno studio pisano, su una popolazione campione, ha riportato una percentuale del 58,3% per lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari, e del 17% per l'insorgenza di neoplasie.

La patologia cardiovascolare è la principale causa di mortalità e morbilità nel follow up del paziente trapiantato, per cui diventa importante la determinazione dei fattori di rischio preoperatori , e dei pazienti che possono beneficiare del loro trattamento(68). Mansek ha mostrato che l'88% dei pazienti insulino-dipendenti, oltre i 45 anni, ha una stenosi significativa e tra i altri fattori di rischio, devono essere menzionati l'ipertensione, la dislipidemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra la disfunzione diastolica, l' iperomocisteinemia, la disfunzione endoteliale (69,70).

L'alta incidenza delle patologie cardiovascolari è dovuta agli effetti macroangiopatici del diabete mellito. Attualmente l'efficacia dei protocolli di valutazione cardiovascolare e delle procedure chirurgiche, hanno fatto registrare una sopravvivenza del 90 % ad un anno e l'iter pre-trapianto comprende l'ecocardiografia, l'ECG ed il trattamento medico aggressivo dei fattori di rischio

identificati, nonché la coronarografia con procedure di rivascularizzazione se indicata. Nella valutazione della patologia coronarica, oltre alle metodiche di primo livello possono essere utilizzati anche i test provocativi d'ischemia. L'iter clinico-strumentale nel post- trapianto prevede un controllo ogni 2 settimane, durante il 2° e 3° mese, ogni mese, dal 4° mese all' anno e poi ogni 3 mesi, dopo il 1° anno, integrando l'aggiornamento anamnestico, con l'esame obiettivo, gli esami ematochimici della funzionalità renale e pancreatica , il livello sierologico dell'immunosoppressore , l'ecografia e l'eco-color-doppler.

La trombosi vascolare, porta inevitabilmente a perdita del graft , si verifica nel 10-20% (71) e se interessa l' arteria mesenterica può danneggiarsi anche il segmento intestinale. L'incidenza di trombosi arteriosa o venosa, è aumentata di tre volte nel PTA rispetto al SPK .Di solito si verifica entro la prima settimana, ma può presentarsi anche entro le 24 ore e raramente è reversibile. Ciò che contribuisce è il lungo tempo di ischemia fredda, l'età anziana e la positività per eventi cerebrovascolari (72). Per valutare la presenza di trombosi devono essere valutati gli elettroliti, il glucosio, l'amilasi ed i segni obiettivi. La trombosi venosa può essere il risultato di un'alterata perfusione, dovuta a conformazione anatomica o procedure chirurgiche,

Le pancreatiti ,tendenzialmente self limitanti, si verificano nell'immediato post operatorio, e sono il risultato del tempo di ischemia fredda o delle procedure chirurgiche, nel drenaggio vescicale può dipendere anche dal reflusso vescicale infetto e dal reflusso pancreatico.

Nel drenaggio sistemico-vescicale le secrezioni pancreatiche infiammano ed irritano la mucosa vescicale, determinando ematuria , disuria , cistiti , uretriti e infezioni della basse vie urinarie. Nel postoperatorio l'ematuria può essere segnale di rigetto, di infezioni, o di terapia anticoagulante profilattica (71). E comunque tali complicanze necessitano di conversione in drenaggio sistemico-enterico.

L' intervento di solo pancreas presenta un'incidenza di morbidità inferiore rispetto agli interventi di rene-pancreas (73). Questo perchè l'insufficienza renale cronica in trattamento dialitico e il diabete mellito, sono sinergici nell'aggravare il profilo

cardiovascolare. A parità di età e di patologie cardiache preesistenti, i pazienti sottoposti a SPK hanno una mortalità minore rispetto ai soggetti sottoposti a PKA. Inoltre, l'età maggiore di 45 anni in questi ultimi, aumenta la percentuale di mortalità, mentre la presenza di ipertensione e di vasculopatia periferica non sembrano influenzare negativamente la sopravvivenza e l'esito del trapianto stesso.

3) Complicanze neoplasitiche

Il rischio di neoplasie nel paziente trapiantato di pancreas è dovuto soprattutto alla terapia immunosoppressiva. L'esperienza del reparto di chirurgia di cisanello ha dimostrato, che a distanza di 5 - 6 anni dall'intervento, la somministrazione della terapia di era V, con sirolimus, cortisone e micofenolato, riduce il rischio neoplastico, riportando un solo caso di carcinoma polmonare in paziente fumatore, che aveva continuato a fumare anche dopo il trapianto (22). Ad oggi la percentuale di tumore è dello 0,6% e le neoplasie più frequenti sono i tumori della pelle e le PTLN (74). E quest'ultime sono più rappresentate nel trapianto SPK che non nel trapianto di solo rene.

Altre forme tumorali sono l'epatocarcinoma, il carcinoma della cervice uterina e della regione anogenitale.

4) Complicanze infettive

Il rischio infettivo è più frequente nei pazienti che usano le terapie delle prime ere immunosoppressive. Le infezioni possono avere un decorso aggressivo e la mortalità per queste è più frequente nel SPK rispetto al trapianto di solo rene. Le infezioni sono uno tra i motivi principali di riammissioni in ospedale nei primi 3-6 mesi (75). Da uno studio americano rivisitato, emerge che la mortalità dei pazienti che attendono il trapianto è più alta di quelli che ricevono il trapianto (22).

Complicanze nel trapianto di fegato

Le complicazioni mediche che si possono manifestare nei riceventi di fegato oltre al rigetto, sono le infezioni, il diabete, l'ipertensione, la malattia ossea, l'iperlipidemia, l'insufficienza renale, l'obesità, i tumori e la riacutizzazione di patologie autoimmunitarie (36). Il rigetto cellulare acuto generalmente insorge nelle prime 6 settimane successive al trapianto, ha una frequenza del 43.5%, e se adeguatamente diagnosticato e trattato non comporta conseguenze cliniche gravi. Le diagnosi richiede sempre l'esecuzione della biopsia epatica. La terapia immunosoppressiva svolge un grande ruolo nella determinazione di tutte le complicanze e comprende la somministrazione degli inibitori della calcineurina e gli steroidi. Quest'ultimi, a meno che il paziente non sia stato trapiantato per patologia epatica immunomediata, vengono sospesi entro il terzo mese dall'intervento chirurgico. Infatti l'interruzione riduce l'incidenza di infezioni, di ipertensione, di diabete e di ipercolesterolemia, sebbene non aumenti la sopravvivenza del graft.

La ricorrenza di epatopatia da HCV è un problema clinico rilevante, perchè la progressione della malattia dopo il trapianto è rapida e più facilmente può raggiungere una situazione di scompenso. Mentre per quanto riguarda i pazienti trapiantati per epatopatia HBV correlata, è stato dimostrato che una profilassi post-trapianto con Ig ed antivirali, può ridurre il rischio di ricorrenza per epatopatia HBV. Generalmente nel post-trapianto, sebbene il paziente sia HbsAg negativo, presenta dei valori persistenti di HBV-DNA.

La necessità di reintervento nel trapianto di fegato è stata stimata dell'8,9% e le cause sembrano essere, nel 29% la disfunzione primaria, nel 25% la recidiva di malattia originaria e nel 21% le complicanze vascolari. Non esistono comunque dei protocolli standard per il follow-up nel post-trapianto, perché la gestione del paziente è in relazione alla malattia di base (36).