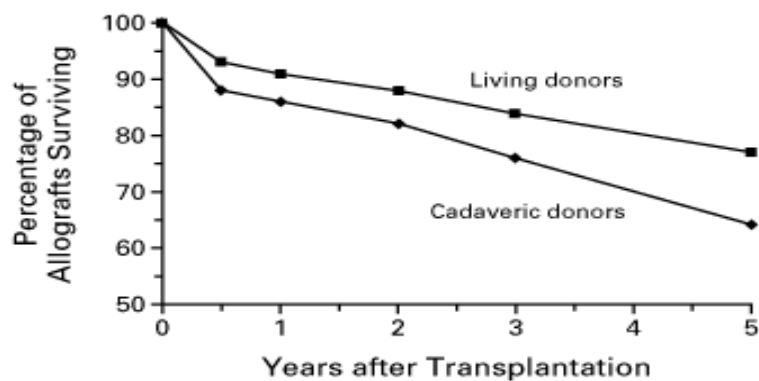


Trapianto

ATTUALMENTE, IL TRAPIANTO RENALE RAPPRESENTA L'ALTERNATIVA DI SCELTA ALLA DIALISI PERCHÉ GARANTISCE UNA MIGLIOR QUALITÀ DI VITA E UNA MAGGIORE SOPRAVVIVENZA.

LA DIALISI DETERMINA INFATTI UNA MORTALITÀ ANNUA CIRCA DOPPIA RISPETTO A QUELLA DEL TRAPIANTO.

Con le attuali terapie immunosoppressive la sopravvivenza ad un anno è > 95% e la durata media di un trapianto di circa 15 anni.



Valutazione del donatore

Cadavere

Vivente

Sono considerate in entrambi i casi controindicazioni assolute quelle relative ad eventuali malattie che possano danneggiare la funzione renale, infezioni gravi trasmissibili, neoplasie.

Tutte le condizioni che possono far sospettare un danno a carico del rene immediatamente prima della morte.

Qualunque genere di patologia in atto o anche solo potenziale che possa compromettere la funzione futura del rene residuo.

Valutazione del donatore-cadavere

Controindicazioni assolute	Controindicazioni relative
Ipotermia prolungata	Ipotensione prolungata
LES o altre connettivopatie con coinvolgimento renale	Creatinina elevata o in crescita al momento del prelievo (>2,3 mg/dl)
Malattie metaboliche congenite o acquisite	Diabete Mellito
Positività per HIV	Età > 70 anni
Neoplasie se non confinate al SNC o epitelomi basocellulari	Storia o evidenza di malattia renale
Infezioni generalizzate virali o batteriche	Ipotensione pre-esistente poco controllata
Anemia falciforme o altre emoglobinopatie	Esame delle urine patologico
	Clearance della creatinina < 60 ml/min
	Oliguria < 0.5 ml/Kg/ora
	Notevole uso nella fase preterminale di farmaci inotropi o vasoconstrictori
	Coagulazione intravascolare disseminata
	Epatite B o C

reni marginali

Valutazione del ricevente

Il potenziale ricevente di un trapianto viene sottoposto ad una dettagliata valutazione di tipo medico e psichiatrico per valutare la sua adeguatezza al trapianto. Nel caso del trapianto da cadavere, tale valutazione viene ripetuta periodicamente per la permanenza del soggetto nella lista d'attesa.

- In generale, le cause più frequenti per le quali un trapianto non viene effettuato sono le seguenti:

Controindicazioni mediche-46% (di cui soprattutto gravi malattie cardiovascolari 38%, noncompliance 28% e cancro 12%).
Rifiuto del paziente-25%
Obesità e diabete gravi 10%
Morte 6%

Istocompatibilità

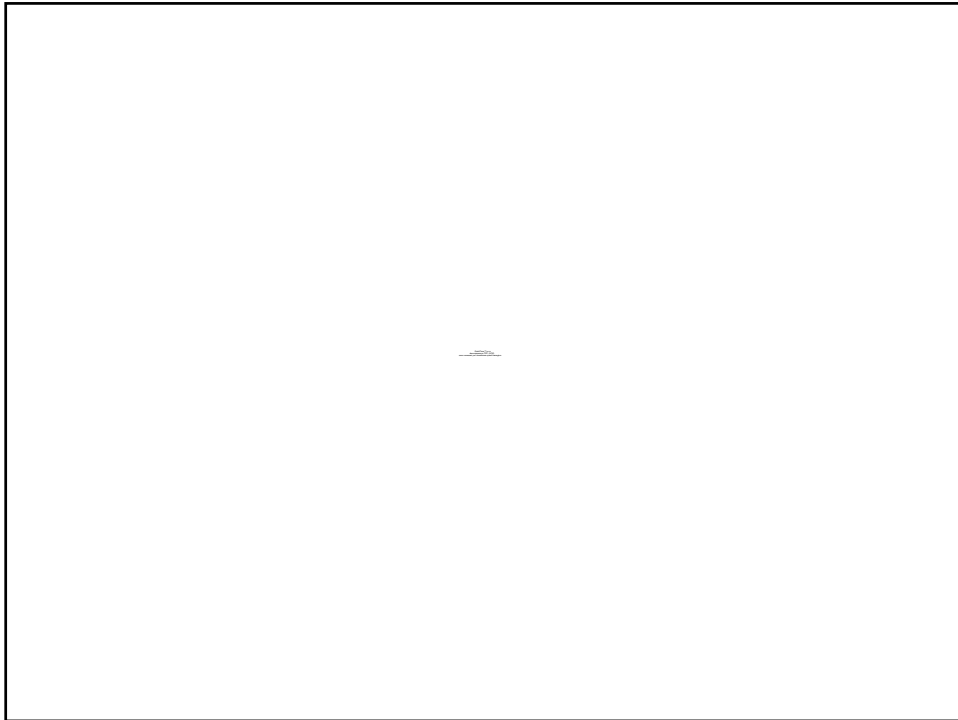
- Dipende dal grado di similarità antigenica tra donatore e ricevente
- Sistema ABO
- Sistema HLA (Human Leukocyte Antigens) presente sulle cellule del donatore, riconosciuto come non-self

Sistema HLA

- Codificati sul braccio corto del cromosoma 6
- La funzione = presentare l'antigene
- Molecole di classe I (A, B, C) = peptidi di 7-8 amminoacidi, espressi sulle tutte le cellule
- Molecole di classe II (DR, DP, DQ) = peptidi di 8-15 amminoacidi, espressi da linfociti B, macrofagi, monociti, cellule dendritiche
- Molecole di classe III (C2, C4, TNFalfa, etc)
- Molto polimorfici

LA SINAPSI IMMUNOLOGICA

- Cellule presentanti l'antigene (APC: linfociti B, macrofagi, monociti, etc) sul sistema HLA
- Linfociti T che hanno il recettore TCR
- L'attivazione della cellula T richiede 2 segnali: attraverso il TCR, e attraverso il CD28, sempre sulla cellula T (costimolazione)
- Sull'APC corrispondono le molecole HLA e B7-1 e B7-2



LA RISPOSTA

- Una volta che la cellula T è attivata, entra calcio dai depositi e dal compartimento extracellulare e si attiva una cascata di segnali intracellulari, tra cui il complesso calmodulina-calcineurina, che comporta la trascrizione di geni, e quindi produzione di citochine, etc

Le cellule T helper (CD4+)

- Riconoscono peptidi antigenici legati alle molecole del complesso maggiore d'istocompatibilità classe II presenti sulle APC
- Th1 producono IL-2, IFN γ = immunità cellulo-mediata
- Th2 producono IL-4 e IL-10 = immunità umorale (cellule B e produzione di anticorpi)

Le cellule T suppressor (CD8+)

- Riconoscono peptidi antigenici legati al complesso maggiore d'istocompatibilità classe I
- Si differenziano in cellule killer (citolitiche)

HLA MATCHING

- Per il trapianto, si considera la compatibilità tra donatore e ricevente:
- Compatibilità di gruppo sanguigno
- E per il sistema HLA, gli antigeni A, B, e DR

Determinazione del gruppo ABO

Questo test è effettuato per stabilire se il paziente è un potenziale target di anticorpi citotossici preformati anti-ABO. Un trapianto tra soggetti non compatibili per il gruppo sanguigno può esitare in un rigetto iperacuto.

Valutazione immunologica dei pazienti che devono essere sottoposti a trapianto renale

- **Tipizzazione HLA:** Tutti i soggetti sottoposti a trapianto vengono tipizzati per i loci principali dell'HLA di classe I e classe II (A, B, DR). Sei antigeni HLA vengono analizzati. Anche i donatori vengono tipizzati ed il grado di incompatibilità tra donatore e ricevente è definito dal numero di antigeni che non si corrispondono per ciascuno dei loci HLA.
- **Screening del siero per la presenza di anticorpi anti-HLA:**
 - La sensibilizzazione verso gli antigeni di istocompatibilità è un problema rilevante in alcune categorie di trapiantati, quali coloro che hanno ricevuto molteplici trasfusioni, che hanno già effettuato uno o più trapianti, o che hanno avuto una o più gravidanze.
 - Il trapianto di un rene in un ricevente che è sensibilizzato verso gli antigeni di classe I, lo mette a rischio di sviluppare un rigetto iperacuto. Tutti i candidati ad un trapianto vengono valutati per determinare il grado di sensibilizzazione agli antigeni HLA.
- **Crossmatching:** E' un test che determina se un potenziale ricevente ha anticorpi anti-HLA di classe I preformati verso gli antigeni del donatore. Il cross-match deve essere negativo per effettuare il trapianto.

CROSS-MATCHING SEROLOGICO

- Prima del trapianto, si valuta la presenza di anticorpi preformati nel ricevente contro gli antigeni HLA del donatore o da un panel di donatori selezionati
- Si unisce il siero del ricevente con linfociti T o B del donatore + complemento e si misura la lisi cellulare
- Anticorpi citotossici contro le cellule T (incompatibilità per antigeni classe I) è controindicazione assoluta
- Anticorpi citotossici contro le cellule B (incompatibilità per antigeni classe II) è controindicazione relativa

CROSS-MATCHING SEROLOGICO

- Oppure, prima del trapianto, si utilizzano i linfociti T del donatore + sieri anti-HLA (da donne gravide o anticorpi monoclonali)
- Si aggiunge il complemento e si osserva la lisi
- Si esprime il dato come percentuale di cellule lisate

COLTURA MISTA LINFOCITARIA

- Solo per donatore vivente (richiede 6 giorni)
- I linfociti del donatore provocano la proliferazione dei linfociti del ricevente quando gli antigeni di classe II non sono identici

IL DONATORE VIVENTE

- Il trapianto da donatore vivente ha una migliore riuscita a lungo termine di quello da cadavere
- Perfino quello da vivente non parente dà risultato paragonabile a quello da genitore (rene non danneggiato, etc)
- Possibili effetti sul donatore: proteinuria, ipertensione, etc.

DONAZIONE DA CADAVERE

- Coma dépassé

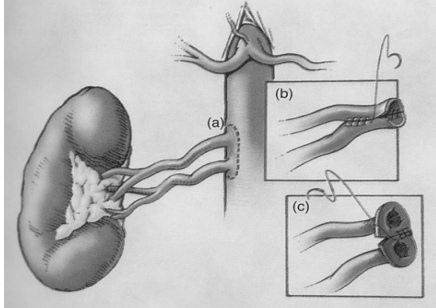
TECNICA CHIRURGICA

- Il prelievo del rene da trapiantare si effettua con un taglio obliquo da dietro in avanti, ed il rene viene raggiunto per via retroperitoneale.
- Arteria, vena e uretere vengono tagliati
- Il rene viene perfuso attraverso l'arteria

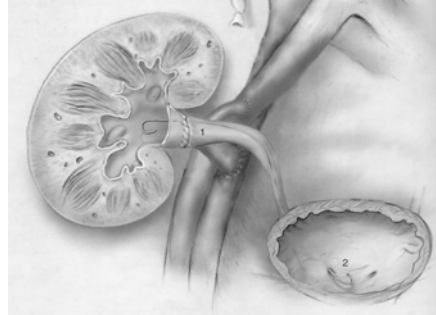
TECNICA CHIRURGICA

- IL RENE DA TRAPIANTARE SI SITUA IN FOSSA ILIACA DESTRA IN SEDE EXTRAPERITONEALE
- LE ANASTOMOSI VASCOLARI TRA ARTERIA E VENA RENALE E ARTERIA E VENA ILIACA ESTERNA DEL RICEVENTE LATERO-TERMINALE
- URETERO-NEOCISTOSTOMIA CON MECCANISMO ANTIREFLUSSO

Principi chirurgici



La tecnica chirurgica più comune è quella dell'anastomosi termino-laterale con i vasi iliaci.



Ureteropielostomia

INDAGINI

- DONATORE
- Routine
- Curva da carico
- Ricerca virus e anticorpi (HIV)
- Markers tumorali
- Rx torace, bacino, ECG
- Arteriografia renale
- Urografia con cistografia
- RICEVENTE
- Oltre a quelli per il donatore, abbiamo:
- Doppler vasi femoro-iliaci

Modalità di utilizzo degli immunosoppressori nel trapianto

E' necessario associare diversi tipi di farmaci per ottenere un maggior effetto immunosoppressivo con riduzione della tossicità farmacologica

Terapia di induzione

Terapia di mantenimento

Inizialmente il paziente ha bisogno di un elevato grado di immunosoppressione per accettare il trapianto. Successivamente, la terapia immunosoppressiva deve essere gradualmente ridotta per evitare gli eventi avversi.

IMMUNOSOPPRESSORI

CORTICOSTEROIDI	PREDNISONONE METILPREDNISONONE
INIBITORI CALCINEURINA	CICLOSPORINA TACROLIMUS
ANTIMETABOLITI (INIBITORI DELLA SINTESI PURINICA)	AZATIOPRINA MICOFENOLATO MOFETILE
INIBITORI ATTIVAZIONE CITOCHINE	SIROLIMUS (RAPAMICINA)
ANTICORPI ANTILINFOCITARI	OKT3 ALG
ANTICORPI ANTIRECETTORE IL-2	DACLIZUMAB BASILIXIMAB

CORTICOSTEROIDI

- BLOCCO ESPRESSIONE CITOCHINE (IL-1 DIRETTA E IL-2 INDIRETTA)
- TUTTI GLI STADI DELL'ATTIVAZIONE DELLE CELLULE T SONO INIBITI
- BLOCCO PRODUZIONE PROSTAGLANDINE
- EFFETTI ASPECIFICI: LINFOPENIA PER REDISTRIBUZIONE, INIBIZIONE MIGRAZIONE MACROFAGI, LEUCOCITOSI

CORTICOSTEROIDI

- EFFETTI COLLATERALI: SUSCETTIBILITA' INFEZIONI, OSTEOPENIA, ASPETTO CUSHINGOIDE, IPERTENSIONE, IPERLIPIDEMIA, DIABETE, PSICOSI, ULCERA GASTRICA
- EV = METILPREDNISONE
- PER OS = PREDNISOLONE, PREDNISONE

CICLOSPORINA

SANDIMMUN, NEORAL

- INIBITORE DELLA CALCINEURINA, UNA FOSFATASI CHE DEFOSFORILA DELLE PROTEINE NUCLEARI REGOLATORIE
- QUINDI INIBISCE L'ESPRESSIONE DI CITOCHINE CHE ATTIVANO I LINFOCITI T
- INIBISCE IL TGF-BETA

TACROLIMUS (FK506)

PROGRAF

- INIBITORE CALCINEURINA
- PIU' ATTIVO NELL'INIBIZIONE DELL'IL-2
- DA' MENO IPERTENSIONE, E RITENZIONE DI SODIO E NON DA' IPERCOLESTEROLEMIA

Effetti collaterali

- NEFROTOSSICITA' (ACUTA FUNZIONALE, E CRONICA CON FIBROSI)
- IPERTENSIONE
- SUSCETTIBILITA' INFEZIONI
- SUSCETTIBILITA' NEOPLASIE
- IPERPOTASSIEMIA
- EPATOTOSSICITA', GINECOMASTIA, TREMORE, PARESTESIE, IPERTROFIA GENGIVALE, CRAMPI, DIARREA, NAUSEA, VOMITO, ROSSORE, DISCROMIE CUTANEE, SEU, IPERTRICOSI
- INTERAZIONI CON FARMACI

AZATIOPRINA

IMURAN

- INIBIZIONE METABOLISMO DELLE PURINE, QUINDI SINTESI DEL DNA E RNA, QUINDI ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI T
- UTILIZZATA PER 30 ANNI E' ORA IN DISUSO
- POTENTE MIELOSOPPRESSORE

MICOFENOLATO MOFETILE

CELLCEPT 1995

- PIU' SELETTIVO DELL'AZA
- INIBISCE INOSINA-MONOFOSFATO-DEIDROGENASI
- DIARREA, MA NIENTE NEFRO-, NEURO-, E EPATO-TOSSICITA'
- MIELOTOSSICO COME L'AZA
- POCHE INTERAZIONI CON FARMACI

RAPAMICINA O SIROLIMUS

RAPAMUNE 1999

- ANTIBIOTICO SIMILE AL TACROLIMUS, NON BLOCCA PERO' LA CALCINEURINA
- SI LEGA AD UNA PROTEINA TARGET (TOR) UNA KINASI REGOLATORIA
- L'INIBIZIONE DELLA TOR COMPORTA LA RIDUZIONE DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE CITOCHINE-DIPENDENTE
- NON NEFROTOSSICO, MA IPERLIPIDEMICO, TUBULOTOSSICO E MIELOTOSSICO

GLOBULINE ANTILINFOCITARIE E ANTITIMOCITARIE

- SI PRODUCONO INIETTANDO CELLULE LINFOBLASTICHE O TIMOCITI UMANI IN ANIMALI (CONIGLIO, CAVALLO)
- ADERISCONO AI LINFOCITI, PROVOCANDONE IL SEQUESTRO E L'ALLONTANAMENTO DAL CIRCOLO

OKT3

- L'OKT3 E' UN ANTICORPO MONOCLONALE DA TOPO CHE SI LEGA ALL'ANTIGENE CD3 DEI LINFOCITI T E LI INATTIVA
- SI USA NELLA CRISI DI RIGETTO PREVIA PREMEDICAZIONE CON CORTISONE (PERCHE' SI FORMANO ANTICORPI ANTIMURINI E ABBIAMO IPERTERMIA, IPOTENSIONE, ETC)

BASILIXIMAB E DACLIZUMAB

- ANTICORPI MONOCLONALI
ANTIRECETTORI DELL'IL-2
- SI UTILIZZANO NEL RIGETTO ACUTO
E NELLA PROFILASSI

PROTOCOLLI

- DUPLICE O TRIPLICE O QUADRUPlice
- CORTISONE+CICLOSPORINA O
TACROLIMUS+MICOFENOLATO
- INDUZIONE AL MOMENTO DEL
TRAPIANTO SI NO CON OKT3
- LA TERAPIA VA INDIVIDUALIZZATA

TIPI DI RIGETTO

- IPERACUTO
- ACCELERATO
- ACUTO
- CRONICO

RIGETTO IPERACUTO

- DOPO IL DECLAMPAGGIO DEI VASI, EVENTO CATASTROFICO PER ANTICORPI PREFORMATI
- SI REALIZZA QUANDO VI E' INCOMPATIBILITA' ABO, O PRECEDENTI SENSIBILIZZAZIONI
- IL CROSS-MATCH PRETRAPIANTO CI DIFENDE DA CIO'

RIGETTO ACUTO ACCELERATO

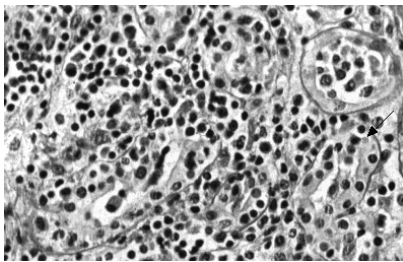
- NELLE PRIME 24-72 ORE DAL TRAPIANTO
- ANCHE QUI ANTICORPI PREFORMATI

RIGETTO ACUTO

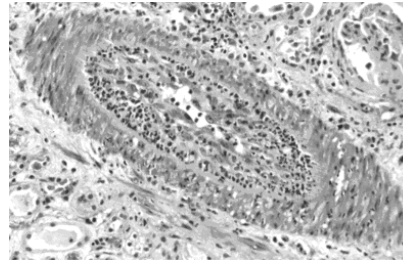
- DOPO LE PRIME 72 ORE
- PIU' SPESSO TRA IL DECIMO GIORNO E LA FINE DEL TERZO MESE
- DI TIPO CELLULARE E DI TIPO UMORALE
- INSUFFICIENZA RENALE

Rigetto acuto

- **Rigetto acuto cellulare:** Infiltrati interstiziali di cellule mononucleate ed occasionalmente eosinofili, danno della membrana basale tubulare (tubulite)
- **Rigetto acuto umorale:** Severo danno endoteliale, necrosi fibrinoide delle arteriole, trombi di fibrina nei capillari glomerulari e a volte franca necrosi corticale. In generale, severa vasculite e glomerulite con neutrofili nei capillari glomerulari e peritubulare, ed emorragie interstiziali.



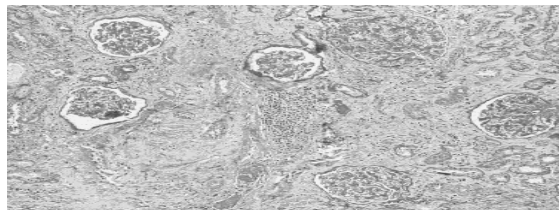
Rigetto acuto cellulare



Rigetto acuto umorale

RIGETTO CRONICO

- DOPO ALCUNI ANNI
- FIBROSI INTERSTIZIALE E SCLEROSI GLOMERULARE
- DA RIPETUTI EPISODI DI RIGETTO ACUTO E NEFROTOSSICITA' DA FARMACI



Patologie nel trapianto

Malattie cardio cerebro vascolari

Infezioni

Neoplasie

Ricorrenza malattia primitiva