

Il trapianto di rene da donatore vivente ABO-Incompatibile



Ann. Ital. Chir., 2011 82: 283-287

Enzo Capocasale, Maurizio Iaria, Maria Sassi*, Raffaele Dalla Valle**, Maria Patrizia Mazzoni, Mario Sianesi, Massimo Franchini*

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, UO Clinica Chirurgica e dei Trapianti d'Organo

*Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, UO Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

**Dipartimento Emergenza-Urgenza, UO Chirurgia d'Urgenza

Kidney transplantation from an ABO-incompatible living donor

Living donor kidney transplantation is the preferred therapeutic option for patients with end stage renal disease because it provides a superior immunological compatibility, it lessens the preservation-mediated graft injury and it shortens waiting time on dialysis.

Unfortunately, about 30-35% of potential living kidney donors are rejected because of incompatible immunological barriers such as ABO-incompatibility or a positive crossmatch.

The newest desensitization protocols based on both therapeutic apheresis and perioperative immunosuppressive drugs allowed to overcome antibodies barriers.

The aim of those protocols is to wash-out and suppress as much anti-A or anti-B antibodies as possible and to prevent the rebound phenomena after transplantation.

Standard plasmapheresis, double-filtration plasmapheresis and selective immunoadsorption are among the most common apheretic modalities applied in ABO-incompatible transplantation.

Furthermore, selective immunoadsorption appears to be much safer and to have markedly increased efficacy comparing with plasmapheresis being able to eliminate almost exclusively blood-group antibodies avoiding plasma and coagulation abnormalities. According to literature, long-term patient and graft survival rates are similar to those achieved by ABO-compatible kidney transplants. The comparable outcome seems related to more effective desensitization protocols as well as the protective immune mechanisms of "accommodation".

We have been using selective immunoadsorption in the two ABO-incompatible kidney transplants performed in our institution. No acute rejection was experienced at 6 and 26 month follow-up and both grafts are functioning well.

Despite the ABO-incompatible kidney transplant widespread use, the best desensitization protocol, the upper baseline and perioperative isoagglutinin titer limit and the most accurate isoagglutinin measurement assay are still to define.

KEY WORDS: ABO-incompatible, Kidney transplantation, Immunoadsorption, Therapeutic apheresis.

Introduzione

Nel paziente affetto da insufficienza renale cronica terminale il trapianto da vivente è attualmente considerato

l'opzione terapeutica ideale per i numerosi vantaggi che offre non solo rispetto alla dialisi, ma anche al trapianto da donatore cadavere. Il trapianto da vivente, infatti, garantisce generalmente un miglior grado di compatibilità tra donatore e ricevente, una riduzione dei danni legati alla conservazione dell'organo, la scelta del timing chirurgico ideale e riduce notevolmente il tempo di permanenza in dialisi, considerato uno dei fattori di rischio più importanti per la sopravvivenza dell'organo e del paziente¹. Altro aspetto da sottolineare è la sicurezza della procedura per il donatore: i dati della letteratura sono concordi nel rilevare una bassa incidenza di com-

Pervenuto in Redazione Novembre 2010. Accettato per la pubblicazione Gennaio 2011.

Per corrispondenza: Dott. Enzo Capocasale, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italia (E-mail: ecapocasale@ao.pr.it)

plicanze intra e post-operatorie ed un'aspettativa di vita sovrapponibile, se non superiore, alla popolazione generale di pari età.

Tutto ciò giustifica la larga diffusione del trapianto da vivente non solo nei Paesi dove, per motivi culturali o religiosi (Giappone, Iran, India), l'attività di trapianto da donatore cadavere è molto limitata o inesistente, ma anche nei Paesi (Stati Uniti, Scandinavia) dove il trapianto da cadavere è notevolmente sviluppato. In Norvegia il trapianto di rene da vivente rappresenta la prima scelta terapeutica, negli Stati Uniti oltre il 40% dei trapianti renali sono eseguiti da donatore vivente. In Italia tale attività non è altrettanto sviluppata: infatti, nel 2008, solo 1 trapianto su 10 è stato effettuato da donatore vivente.

Purtroppo, circa il 30-35% dei potenziali donatori viventi non può essere utilizzato per positività del cross-match o per incompatibilità di gruppo tra donatore e ricevente. Il superamento di tali barriere immunologiche è stato possibile mediante l'introduzione nella pratica clinica del trapianto di rene con modalità crociata (detto anche *cross-over*) e lo sviluppo di protocolli di desensibilizzazione (plasmaferesi, immunoadsorbimento, terapia immunodepressiva) per rimuovere ed inibire la produzione degli anticorpi presenti nel ricevente.

La modalità di trapianto di rene *cross-over* consiste nell'identificare coppie donatore-ricevente tra loro biologicamente incompatibili e di programmare lo scambio di reni in modo tale che a ciascun ricevente sia offerto un rene compatibile. Il Centro Nazionale Trapianti ha istituito una Commissione Nazionale con il compito di identificare le nuove coppie donatore/ricevente secondo un algoritmo di scelta che tenga in considerazione anche il grado di compatibilità HLA, le fasce d'età, il Body Mass Index ed il criterio geografico. Purtroppo le opportunità di individuare un donatore compatibile sono meno favorevoli per i riceventi di gruppo O, esistono inoltre reali difficoltà a fornire reni di qualità sovrapponibile e notevoli problemi organizzativi per il prelievo ed il trapianto, dovendo quest'ultimi essere effettuati contemporaneamente.

Il trapianto ABO-Incompatibile

I primi trapianti di rene ABO-incompatibili furono eseguiti negli anni 60-70' fornendo risultati scoraggianti per la frequente insorgenza di rigetto iperacuto con conseguente perdita irreversibile dell'organo trapiantato (sopravvivenza < al 15% ad un anno), pertanto l'incompatibilità ABO venne considerata per lungo tempo una controindicazione assoluta al trapianto. Nel 1987, Alexandre riportò risultati notevolmente migliori (75% di sopravvivenza dell'organo ad un anno) sottoponendo il ricevente a splenectomia, trasfusioni di piastrine donatore-specifiche e sessioni di plasmaferesi. Successivamente, l'introduzione nella pratica clinica di protocolli di desensibilizzazione con farmaci immunodepressori sempre più efficaci (tacrolimus, micofenolato mofetil, rituximab, ecc.) e l'affinamento delle tecniche aferetiche hanno determinato una progressiva diffusione del trapianto ABO-incompatibile con risultati sovrapponibili a quelli del trapianto ABO-compatibile. Nell'esperienza cumulativa di 60 centri giapponesi comprendente 441 casi di trapianto incompatibile e 1055 di trapianto compatibile, la sopravvivenza dell'organo (53% vs 56%) e del paziente (81% vs 87%) è stata sovrapponibile a 10 anni ².

Nel trapianto ABO-incompatibile persiste comunque un maggior rischio immunologico, infatti l'incidenza di rigetto acuto anticorpo-mediato è del 10-30% (più frequentemente entro la prima settimana) con effetti negativi sulla sopravvivenza dell'organo.

Protocolli di desensibilizzazione

Gli attuali protocolli mirano a rimuovere ed inibire la produzione degli anticorpi anti-A o anti-B ed a prevenire il loro *rebound* dopo il trapianto. Sino a qualche anno fa, per inibire la produzione di anticorpi, tutti i pazienti venivano sottoposti a splenectomia consensualmente al trapianto. Successivamente, considerando i rischi legati alla splenectomia, la maggior suscettibilità alle infezioni nel paziente immunodepresso e la disponibilità di un nuovo anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab) tale intervento è stato progressivamente abbandonato. Il rituximab elimina (entro 72 ore, con il massimo dell'efficacia sino a 6 mesi) le cellule B nel sangue periferico e ne inibisce la proliferazione sia a livello splenico che linfonodale ³.

Al fine di rimuovere gli anticorpi e di prevenirne il *rebound* dopo trapianto sono utilizzate, sia nella fase pre-operatoria che post-operatoria, sessioni di aferesi associate alla somministrazione di farmaci immunodepressori. Le tecniche aferetiche più comunemente in uso sono la plasmaferesi standard (Stati Uniti), la plasmaferesi a doppia filtrazione (Giappone) e l'immunoadsorbimento selettivo (Europa).

La plasmaferesi standard, pur eliminando efficacemente gli anticorpi (20% ogni sessione), ha alcuni svantaggi legati alla scarsa selettività della metodica. Infatti, con questa tecnica, vi è la contemporanea rimozione dei fattori della coagulazione, d'immunoglobuline "protettive" e d'albumina, comportando quindi la necessità di un reintegro delle perdite.

Con la plasmaferesi a doppia filtrazione sono eliminate selettivamente le frazioni plasmatiche ad alto peso molecolare (immunoglobuline, fibrinogeno), mentre le sostanze a basso peso molecolare (ad es. albumina) sono in gran parte restituite al paziente.

L'immunoadsorbimento selettivo (Glicosorb ABO) rimuove quasi esclusivamente gli anticorpi anti-A o anti-B. Tale metodica si basa sull'uso di colonne costituite da una matrice di safaroso e ligandi trisaccaridici del tut-

to simile agli antigeni A o B cui si legano selettivamente gli anticorpi gruppo-specifici. Durante ciascuna sessione sono processati 2 volumi plasmatici, ottenendo la riduzione del titolo anticorpale da 2 a 4 volte.

Il vantaggio dell'immunoassorbimento selettivo rispetto alla plasmaferesi è rappresentato da una maggiore efficienza (il 30-40% di anticorpi gruppo-specifici sono rimossi ogni sessione), e dalla restituzione in toto del volume plasmatico per cui non si associano turbe della coagulazione e perdite d'albumina. Possono verificarsi transitorie alterazioni elettrolitiche (calcio, potassio) e dell'equilibrio acido-base (alcalosi metabolica).

Qualunque sia la tecnica aferetica impiegata, la maggior parte dei centri associa la somministrazione d'immunoglobuline per reintegrarne le perdite (plasmaferesi standard), e per il loro benefico e potente effetto immunomodulante che si esplica attraverso meccanismi ancora non del tutto chiariti.

I livelli anticorpali devono essere accuratamente monitorati durante la desensibilizzazione pre-trapianto e nell'immediato post-operatorio. Il trapianto viene eseguito quando si raggiunge un titolo anticorpale ritenuto accettabile per ciascun Centro.

Descriviamo ora brevemente i protocolli di desensibilizzazione più frequentemente utilizzati.

Il protocollo giapponese ⁴ prevede nei giorni che precedono il trapianto 3-4 sedute di plasmaferesi a doppia filtrazione in funzione del titolo anticorpale iniziale, la somministrazione di Tacrolimus (TAC), micofenolato mofetil (MMF), steroidi dal giorno -7 e di Rituximab immediatamente prima del trapianto. L'induzione viene effettuata con Basiliximab, il mantenimento con TAC, MMF e steroidi. Nel post-operatorio non si esegue alcuna sessione di plasmaferesi tranne nei casi d'aumento del titolo anticorpale e di rigetto acuto anticorpo-mediato. Con tale protocollo l'incidenza di rigetto acuto è stata del 15%, la sopravvivenza dell'organo e del paziente è stata, rispettivamente, del 95,8% e del 97,6% a distanza di 3 anni. Negli Stati Uniti sono fondamentalmente due i centri (Johns Hopkins Hospital, Mayo Clinic) che hanno sviluppato il programma di trapianto ABO-incompatibile, sebbene con protocolli diversi.

Nel protocollo del Johns Hopkins Hospital ⁵ sono effettuate, in funzione del titolo anticorpale basale, 2-10 plasmaferesi standard seguite da infusione di CMVig (100mg/kg). TAC e MMF sono somministrati all'inizio delle sessioni di plasmaferesi, il Rituximab (375mg/m²) il giorno -1 solo nei pazienti ad alto rischio immunologico (alto titolo anticorpale iniziale, II° trapianto, *rebounds* anticorpali durante il ciclo di plasmaferesi). Il titolo anticorpale pre-trapianto considerato accettabile è <1: 16. L'induzione è effettuata con Daclizumab, il mantenimento con TAC, MMF e steroidi. Nel post-operatorio sono previste 2-6 plasmaferesi/CMVig in relazione al titolo anticorpale iniziale ed alla presenza di fattori di rischio immunologico. I risultati ottenuti hanno dimostrato il 92,9% di sopravvivenza dell'organo ed il 96,3%

del paziente a 3 anni. L'incidenza di rigetto acuto è stata del 15% (severo nel 2%).

Presso la Mayo Clinic ⁶ sono previste 4-5 plasmaferesi standard seguite dalla somministrazione di IVIg (100mg/kg), Rituximab (375mg/m²) il giorno -7, MMF dal giorno -5 (target < 1:8). L'induzione è effettuata con Timoglobuline, il mantenimento con TAC, MMF e steroidi. Nel post-operatorio sono previste sessioni di plasmaferesi ed IVIg nei giorni 1 e 3. Qualora il titolo anticorpale sia > di 1: 8 nella prima settimana e > di 1:16 nella seconda settimana si praticano plasmaferesi aggiuntive. Gli episodi di rigetto acuto si sono verificati nel 24% dei casi, la sopravvivenza dell'organo e del paziente è stata rispettivamente del 84% e 95% a 2 anni.

Nel protocollo europeo (Svedese) ⁷ è utilizzato l'immunoassorbimento selettivo per la rimozione degli anticorpi circolanti.

La preparazione del ricevente consiste nella somministrazione di una singola dose di Rituximab (375mg/m²) 2-4 settimane prima del trapianto, di TAC, MMF e steroidi dal giorno -10. Il giorno -6, -5, -2, -1 sono programmate le sedute d'immunoassorbimento che proseguono anche nel post-operatorio (giorno +2, +5, +8). Nel giorno antecedente al trapianto si somministrano IVIG (500 mg/kg).

Qualora non si raggiunga il target pre-operatorio di < 1:8 si effettuano altre 4 sessioni d'immunoassorbimento. Nel post-operatorio, se il titolo aumenta di 2 volte o se il titolo è > 1:8 nella prima settimana o > 1:16 nella seconda si sottopone il paziente a sessioni d'immunoassorbimento suppletive.

Utilizzando tale protocollo in 60 pazienti la sopravvivenza dell'organo e del paziente è stata, rispettivamente, del 97% e del 98% ad un follow-up medio di 17,5 mesi (range 2-61 mesi). Non si sono verificati episodi di rigetto acuto.

Nel 2007, il gruppo di Friburgo ⁸ ha apportato alcune modifiche al protocollo svedese effettuando l'immunoassorbimento nel post-operatorio solo se il titolo anticorpale era > 1:8 nella prima settimana o > 1:16 nella seconda settimana (*on demand strategy*). L'immunoassorbimento si è reso necessario nel 32% dei casi, prevalentemente nei pazienti con alto titolo anticorpale iniziale e minor età dialitica.

Nei pazienti di gruppo A2, notoriamente meno immunogenici dal punto di vista qualitativo e quantitativo, il protocollo di desensibilizzazione si applica solo ai riceventi con titolo anticorpale iniziale > di 1:16.

Nei 2 trapianti ABO-incompatibili eseguiti presso il nostro Centro abbiamo utilizzato il protocollo svedese. A distanza, rispettivamente, di 6 e 26 mesi entrambi gli organi hanno un'ottima funzionalità, non abbiamo rilevato episodi di rigetto acuto ed il titolo anticorpale si è mantenuto < 1:4. Dobbiamo comunque segnalare che nel primo paziente, il cui titolo anticorpale iniziale era di 1:512, sono state eseguite 4 sessioni aggiuntive d'immunoassorbimento per raggiungere il target preoperatorio <1: 8.

Accomodation

Dopo trapianto ABO-incompatibile numerosi studi ⁹ hanno evidenziato l'instaurarsi di una sorta d'adattamento immunologico definito *accomodation* che consente la sopravvivenza dell'organo e l'assenza di rigetto anticorpo-mediato, nonostante la presenza di antigeni del donatore sulle cellule endoteliali del graft e dei corrispondenti anticorpi specifici nel ricevente. In letteratura, pur non essendo ancora completamente definiti i meccanismi attraverso i quali si verifichi tale fenomeno, sono state formulate delle ipotesi. Alcuni Autori ⁹ ritengono che l'*accomodation* sia legata alla comparsa di modifiche funzionali e strutturali degli anticorpi nel ricevente, ad una diminuita antigenicità del graft ed alla sostituzione nell'organo trapiantato di cellule endoteliali del donatore con quelle del ricevente. E' stata inoltre ipotizzata un'umentata resistenza dell'organo ai danni da anticorpi e complemento da porsi in relazione a meccanismi di *up-regulation* di geni anti-apoptotici ed antinfiammatori (Bcl-xL, Bcl-2, HO-1) ed ad una *down-regulation* di geni apoptotici e di geni che favoriscono la proliferazione e l'adesione cellulare (SMAD, PTK, TNF). Affinché nel ricevente s'instauri l'*accomodation* sono necessari circa 7-15 giorni dal trapianto, è pertanto indispensabile uno stretto monitoraggio immunologico in questa fase durante la quale si verificano la maggior parte degli episodi di rigetto acuto anticorpo-mediato.

Costi aggiuntivi

Il trapianto ABO-incompatibile ha un costo aggiuntivo di circa 20.000-36.000 euro (in relazione al protocollo di desensibilizzazione utilizzato) rispetto al trapianto da vivente ABO-compatibile. Il maggior costo è attribuibile alle sessioni di aferesi, ad una prolungata ospedalizzazione del ricevente, agli esami di laboratorio, alla titolazione degli anticorpi ed alla terapia immunodepressiva aggiuntiva nel pre-operatorio. Tenendo presente che il costo medio di un paziente in dialisi è di circa 30.000-40.000 euro l'anno si deduce che le spese aggiuntive di un trapianto ABO-incompatibile siano ammortizzate nel singolo paziente (con trapianto funzionante) in un anno. Dobbiamo inoltre considerare che il trapianto di rene da vivente consente una maggiore sopravvivenza del paziente ed una migliore qualità di vita rispetto alla dialisi.

Aspetti controversi

Nonostante il trapianto ABO-incompatibile sia una realtà clinica consolidata, rimangono alcuni problemi non completamente risolti.

In assenza di studi prospettici e randomizzati, rimane dibattuto quale sia il protocollo di desensibilizzazione più efficace ed il limite superiore accettabile del titolo anti-

corpale di partenza ed al trapianto. A tal riguardo sembra che, con gli attuali protocolli che includono TAC, MMF e rituximab, un alto titolo anticorpale iniziale ed un titolo pre-trapianto sino a 1:32 non abbia effetti negativi sulla sopravvivenza dell'organo.

L'esatta misurazione del titolo anticorpale è di fondamentale importanza nel trapianto ABO-incompatibile poiché influisce in modo determinante sulla possibilità di effettuare il trapianto stesso ed eseguire una desensibilizzazione mirata nel singolo paziente. Attualmente sono utilizzate diverse metodiche per la titolazione degli anticorpi (Tube Technique, DiaMed Micro Tping System, Flow cytometry, ecc...). La Tube Technique ha dimostrato ampia variabilità di risultati, scarsa accuratezza e riproducibilità delle titolazioni nei diversi centri. La DiaMed Micro Tping System è di più rapida esecuzione, fornisce risultati più attendibili e con minore variabilità, tuttavia la metodica più affidabile e riproducibile sembra essere la Flow cytometry. È pertanto auspicabile che tale metodica venga considerata il gold standard per la titolazione degli anticorpi ¹⁰.

L'esperienza giapponese e quella, seppur più limitata, del gruppo di Friburgo (*on demand strategy*) pongono il problema se sia indispensabile eseguire sessioni di aferesi nei pazienti in cui non vi sia un significativo *rebound* anticorpale nell'immediato post-operatorio.

Rimane infine da definire quale sia la dose ed il timing ottimale di somministrazione del Rituximab e se sia necessaria la sua somministrazione nei pazienti con basso titolo anticorpale iniziale (< 1:128).

Riassunto

Nel paziente affetto da insufficienza renale cronica terminale il trapianto da vivente è attualmente considerato l'opzione terapeutica ideale in quanto garantisce un miglior grado di compatibilità, una riduzione dei danni legati alla conservazione dell'organo, la scelta del timing chirurgico ideale ed una ridotta permanenza in dialisi.

Purtroppo, il 30-35% dei potenziali donatori non sono utilizzati per la presenza di barriere immunologiche quali l'incompatibilità di gruppo e/o un cross-match positivo. Le moderne metodiche di desensibilizzazione basate sull'applicazione di tecniche aferetiche e sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori (tacrolimus, rituximab, micofenolato mofetil) in fase pre- e post-operatoria hanno consentito la realizzazione del trapianto ABO-incompatibile.

Tali protocolli mirano a rimuovere ed inibire la produzione di anticorpi anti-A o anti-B ed a prevenire il loro *rebound* dopo il trapianto.

Le tecniche aferetiche più comunemente utilizzate sono la plasmafèresi standard, la plasmafèresi a doppia filtrazione e l'immunoassorbimento selettivo.

In particolare, l'immunoassorbimento selettivo appare più efficiente e sicuro rispetto alla plasmafèresi in quan-

to rimuove quasi esclusivamente gli anticorpi gruppo-specifici prevenendo disordini coagulativi ed alterazioni plasmatiche.

I dati della letteratura indicano che la sopravvivenza a lungo termine dell'organo e del paziente è sovrapponibile a quella ottenuta nel trapianto ABO-compatibile.

Tali risultati appaiono subordinati all'efficacia dei protocolli di desensibilizzazione ed allo instaurarsi di meccanismi di adattamento immunologico (*accomodation*).

Presso il nostro centro abbiamo effettuato due trapianti di rene da donatore vivente ABO-incompatibile applicando l'immunoassorbimento selettivo. A distanza di 6 e 26 mesi entrambi gli organi hanno un'ottima funzionalità, senza episodi di rigetto acuto.

Nonostante la diffusione del trapianto ABO-incompatibile, rimane ancora da definire quale sia il protocollo di desensibilizzazione più efficace, il limite superiore accettabile del titolo anticorpale basale ed al trapianto ed il metodo più accurato di misurazione del titolo anticorpale.

Bibliografia

- 1) Meier-Krische Uh: *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A paired donor kidney analysis I*. Transplantation, 2002; 74:1377-381.
- 2) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al.: *Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan*. Am J Transplant, 2004; 4:1089-96.
- 3) Genberg H, Hansson A, Wernerson A, et al.: *Pharmacodynamics of rituximab in kidney allotransplantation*. Am J Transplant, 2006; 6:2418-428.
- 4) Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, et al.: *Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens*. Contrib Nephrol, 2009; 162:61-74.
- 5) Montgomery Ra, Locke JE, King KE, et al.: *ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation*. Transplantation, 2009; 87:1246-255.
- 6) Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME, et al.: *A comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation*. Transplantation, 2005; 80:1572-577.
- 7) Tyden G, Kumlien G, Genberg H, et al.: *ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab*. Am J Transplant, 2005; 5:145-48.
- 8) Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, et al.: *On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoabsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2007; 22:3048-51.
- 9) Lynch Rj, Platt JI: *Accomodation in organ transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2008; 13:165-70.
- 10) Tanabe K: *Interinstitutional variation in the measurement of Anti-A/B antibodies: The Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee survey*. Transplantation, 2007; 84:S13-S16.

