

Linee Guida per la sorveglianza ambulatoriale dei pazienti trapiantati di rene

Adattamento delle Linee Guida dell'American Society of Transplantation (J Am Soc Nephrol 2000; 11 (S1): 86)

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali

Estensori: E. Bertoni, F. Bartolomeo, F. Cambareri, M. Salvadori, C. Zoccali

Revisori: P. Altieri, C. Ponticelli, S. Sandrini, F.P. Schena, G.P. Segoloni, S. Stefoni

I Frequenza dei controlli, monitoraggio della funzione renale, efficacia e tossicità dei farmaci immunosoppressori

Frequenza e ritmo delle visite ambulatoriali

Non esistono dati scientifici sui quali basare quale sia la frequenza ottimale dei contatti a scopo di controllo clinico fra il paziente trapiantato di rene e i medici del Centro Trapianti. In genere tale frequenza si realizza in conformità a circostanze specifiche relative al paziente trapiantato ed al Centro Trapianto.

Ad esempio negli Stati Uniti, il 75% dei trapiantati adulti lascia l'ospedale mediamente 8 giorni dopo il trapianto. Molti pazienti ritornano direttamente a casa, ma alcuni Centri Trapianto realizzano delle strutture extraospedaliere, per dare ospitalità ai pazienti dimessi che vivono lontano dal Centro stesso. In Italia, invece, si ha una degenza iniziale più lunga presso il Centro che ha effettuato il trapianto. La maggioranza dei Centri Trapianto ha un controllo ambulatoriale dalle due alle tre volte la settimana nel primo mese post-trapianto. Fra il 1° e il 3° mese, la maggioranza dei Centri ha un controllo del paziente dimesso almeno settimanale. In questa fase precoce il rischio di rigetto acuto e di perdita dell'organo è massimo (1). L'immunosoppressione è al suo grado massimo in questo periodo. Il rischio globale di andare incontro ad eventi avversi sia di natura immune che non immune, associato al rischio di avere episodi di rigetto relativamente asintomatici suggeriscono l'opportunità di un frequente monitoraggio.

Dopo tre mesi dal trapianto, i pazienti sono seguiti in modo assai vario da Centro a Centro. In questa fase il ruolo del chirurgo va scomparendo progressivamente, mentre è sempre di maggiore rilievo quello del nefrologo.

Progressivamente il paziente trapiantato è affidato al nefrologo del Centro dialisi di provenienza. La maggio-

ranza dei trapiantati (da 4 a 12 mesi dopo il trapianto) è vista con frequenza almeno mensile e la maggioranza di tali controlli avviene ancora al Centro Trapianti. In questa fase lo scopo principale dei controlli è focalizzato sulla diagnostica del rigetto acuto, delle infezioni (la maggioranza delle infezioni da patogeni opportunistici si verifica da 1 a 6 mesi dopo il trapianto) e sulla tossicità da farmaci immunosoppressivi (2, 3).

Per i pazienti con trapianto renale ben funzionante dopo il 1° anno, cambiano i controlli e il loro ritmo. Nei pazienti che assumono regolarmente la terapia immunosoppressiva il rischio di rigetto acuto è modesto, ma possono verificarsi i rigetti subclinici che possono innescare un progressivo peggioramento della funzione renale. La monitoraggio della terapia immunosoppressiva diventa meno frequente. Può essere sempre necessario un aggiustamento dei dosaggi. Secondo le abitudini del Centro la frequenza delle visite va da un mese a sei mesi. È comunque opportuno che, dopo il I anno, ogni paziente trapiantato venga visto con frequenza mensile da un medico nefrologo e che, come minimo due volte l'anno, il paziente venga visitato presso il Centro Trapianti. Lo scopo di queste visite, dopo il primo anno, è di controllare la funzione del trapianto e di verificare efficacia ed eventuali effetti collaterali della terapia immunosoppressiva (4). Poiché l'efficacia del trattamento di un'eventuale complicanza dipende dalla tempestività diagnostica e terapeutica, quando il nefrologo ravvisa la presenza di un problema clinico, deve immediatamente informare il Centro Trapianti e con questo concordare il modo d'intervento.

I pazienti pediatrici richiedono un programma di monitoraggio differente. Le differenze sono dovute alle peculiari complicazioni ed al peculiare andamento del trapianto renale nel bambino. L'incidenza d'episodi di rigetto acuto è più alta fra i bambini rispetto agli adulti, e il rigetto può presentare maggiori difficoltà diagnostiche, specialmente se c'è una gran differenza nelle dimensioni corporee fra il donatore e il ricevente (5). Anche il metabolismo di molti farmaci immunosoppressori è sostanzialmente differente

nel bambino, e il metabolismo dei farmaci cambia durante la crescita e lo sviluppo del bambino. Inoltre l'incidenza e la gravità della "non compliance" sono più elevate negli adolescenti.

I bambini frequentemente presentano anomalie urologiche come causa dell'insufficienza renale terminale. Tali anomalie possono richiedere terapia chirurgica ricostruttiva prima o dopo trapianto renale. Alcuni studi hanno dimostrato risultati clinici migliori per i bambini trapiantati seguiti da Centri specializzati in trapianto pediatrico (6, 7).

Il miglioramento della sopravvivenza a lungo termine del trapianto renale, ha fatto sì che un maggior numero di pazienti sia esposto al rischio di complicanze tardive (1-8). Il prolungamento della sopravvivenza comporta la necessità di trattare con particolare attenzione i fattori di rischio per la malattia cardiovascolare, come la dislipidemia e l'ipertensione. È inoltre necessario un attento screening per complicazioni (come i tumori), legate direttamente o indirettamente all'immunosoppressione. A causa della complessità degli attuali trattamenti immunosoppressivi e dell'alta incidenza di effetti collaterali che questi comportano, è opportuno che il paziente trapiantato sia seguito da un medico esperto di trapianto anche nel lungo termine.

Ci sono numerose ragioni per cui frequenti controlli da parte del Centro Trapianti possono migliorare l'outcome a lungo termine. La disfunzione cronica del trapianto, la morte con rene funzionante e la "non compliance", rendono conto della maggior parte delle perdite tardive dell'organo. Gli effetti di ciascuno di questi fattori possono essere ridotti aumentando le visite di controllo presso il Centro Trapianti. Data la riduzione delle perdite precoci del trapianto, un maggior numero di pazienti si trova ad affrontare le problematiche del trapianto a lungo termine e tra queste è in aumento in particolare la non compliance (9, 10).

Funzione del trapianto

Funzione anomala del trapianto (Tab. I)

Definizione. La riduzione del filtrato glomerulare è alla base della maggior parte delle complicanze cliniche legate all'insufficienza renale. Benché oltre alla filtrazione glomerulare il rene abbia altre importanti funzioni, le anomalie legate a queste ultime, raramente si osservano in assenza di una riduzione del filtrato glomerulare.

Incidenza. Studi epidemiologici condotti sui dati dei registri di trapianto hanno dimostrato una progressiva perdita di funzione del trapianto nel lungo termine nella maggior parte dei casi.

Rischio. La funzione del trapianto deve essere valutata ripetutamente. Episodi di rigetto acuto possono verificarsi anche dopo vent'anni dal trapianto e il trapianto è costantemente esposto a fattori di danno non immunologico tran-

sitori o meno. In nessun momento, dopo il trapianto, la stabilità della funzione renale può essere interpretata come una garanzia. Segni clinici di rigetto o di disfunzione possono essere subdoli e necessitano di frequenti controlli.

Razionale delle raccomandazioni. In molte circostanze uno screening della funzione renale può modificare la terapia.

La misura del filtrato è prima di tutto utile per rilevare un rigetto acuto. Generalmente, per diagnosticare precocemente il rigetto acuto, si eseguono controlli ad intervalli regolari con determinazione diretta o indiretta della funzione renale. Il rigetto acuto può spesso verificarsi senza segni o sintomi evidenti. Quindi, in caso di sospetto, è opportuno eseguire l'agobiopsia renale. Il precoce riconoscimento del rigetto acuto e la sua completa regressione possono minimizzare gli effetti dannosi sulla funzione del trapianto a lungo termine. La completa regressione di un episodio di rigetto acuto, accertata in base alla normalizzazione della creatinina sierica, è un importante indicatore prognostico.

La tossicità dei farmaci immunosoppressori è un'altra importante causa di alterata funzione renale. In tale circostanza (particolarmente ciclosporina e tacrolimus) è spesso opportuno modificare lo schema d'immunosoppressione. Questa diagnosi non è sempre agevole e le scelte terapeutiche possono essere diverse, da caso a caso. Rispetto a questo problema, ogni Centro Trapianti ha una propria politica, quindi, ogni variazione terapeutica dovrà essere sempre eseguita, o comunque concordata, con il Centro Trapianti.

Anomalie della funzione renale possono anche essere determinate da ostruzioni della via escretrice, stenosi vascolari o altre cause reversibili. Tutte queste circostanze, se rilevate precocemente, possono portare ad un pieno recupero della funzione renale.

Anche la disfunzione cronica dell'organo è spesso evidenziata da lievi alterazioni della funzione renale. Col trascorrere del tempo la maggior parte dei reni trapiantati va incontro ad alterazioni funzionali che possono iniziare già al 6° mese (11). Per quanto non ci siano prove derivanti da studi randomizzati, c'è evidenza crescente che un trattamento aggressivo dei fattori di rischio (pressione arteriosa, proteinuria, dislipidemia, ecc.) può essere utile a rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica (12, 13). Opportuni aggiustamenti dell'immunosoppressione possono essere utili a rallentare la progressiva perdita di funzione renale. Comunque tenere sempre presente che variazioni terapeutiche non opportune possono portare a risultati opposti a quelli desiderati. Tutti gli aggiustamenti terapeutici significativi devono essere concordati con il Centro Trapianti.

Va infine tenuto presente che frequenti controlli della funzione renale ricordano al paziente la caducità del trapianto e sono anche uno stimolo ad aderire alla terapia. La non adesione del paziente ai controlli prescritti è un fattore

predittivo di perdita dell'organo.

La determinazione della creatinina sierica è un metodo semplice e poco costoso per rilevare alterazioni della filtrazione glomerulare. La maggior parte degli episodi di rigetto acuto o di altre cause di disfunzione dell'organo avviene nei primi due mesi dopo il trapianto e quindi la creatinina va misurata più frequentemente in questo periodo.

I bambini hanno più facilmente episodi di rigetto acuto rispetto agli adulti (5). Di conseguenza i bambini richiedono una sorveglianza più attenta. Col cambiare dell'età e del peso corporeo, cambiano i range di normalità della creatinina sierica.

Nonostante i vantaggi pratici di usare la creatinina sierica come marker della funzione renale, questa misura è scarsamente correlata al filtrato glomerulare nei pazienti con trapianto renale (14). Il filtrato glomerulare può essere predetto in maniera più affidabile in base ad alcune equazioni (15-17). Tuttavia anche l'impiego di tali equazioni, che prendono in considerazione oltre alla creatinina sierica, sesso, età, altezza e peso corporeo, hanno dei limiti. Infatti, esse consentono di migliorare le imprecisioni di stima del filtrato che derivano dalla diversa massa corporea ed età, ma non eliminano l'imprecisione intrinseca della creatinina (una sostanza endogena che è non solo filtrata a livello glomerulare ma anche secreta a livello tubulare). Nel lungo termine la stima del filtrato in base a queste equazioni consente di eliminare l'influenza delle variazioni delle masse muscolari che possono verificarsi nei pazienti trapiantati. Altri marker endogeni del filtrato glomerulare, come i livelli della cistatina C, sembrano essere superiori alla creatinina nel cogliere variazioni del filtrato, ma tali marker richiedono di essere ulteriormente testati, prima di essere adottati nella pratica clinica (18).

La determinazione della clearance della creatinina può essere ancor più fallace della creatinina sierica. Questo, sia per la difficoltà di ottenere accurate raccolte delle urine, sia perché la secrezione tubulare della creatinina può sovrastimare la filtrazione glomerulare (19).

La clearance di marker radio-isotopici o dello iotalamato o dello ioxolo sono certamente più accurati della creatinina (20), ma non vengono usati nella routine clinica per l'alto costo e la difficoltà organizzativa.

Alcune terapie possono ritardare la progressione del danno renale (12, 13). Conseguentemente la pronta rilevazione di anche modeste riduzioni di funzione renale, può stimolare pazienti e medici a trattare con maggiore accuratezza fattori di danno renale di natura immunitaria o non immunitaria.

Tabella I - Anomala funzione del trapianto

• Incidenza

La maggior parte dei pazienti con trapianto di rene, sviluppa frequenti alterazioni acute o croniche della funzione renale.

• Rischio associato

Insufficienza renale.

• Razionale delle raccomandazioni

Il riconoscere prontamente un rigetto acuto, una nefrotossicità da farmaci, una disfunzione cronica dell'organo o un'anomala funzione da cause extrarenali può fare impostare una terapia che prolunga la sopravvivenza dell'organo.

• Raccomandazioni (A, B, C)

I livelli di creatinina sono utilizzati per monitorare la variazione di funzione dell'organo trapiantato. I pazienti trapiantati devono avere un accesso facilitato ad un laboratorio che determini prontamente i livelli di creatinina e trasmetta prontamente i risultati al centro trapianti (A).

Per i pazienti adulti con funzione renale stabile, i livelli di creatinina dovrebbero essere determinati due volte la settimana nel primo mese, settimanalmente nel secondo mese, ogni due settimane nel terzo e quarto mese, mensilmente fino alla fine del primo anno, ogni due mesi fino alla fine del secondo anno (B).

Per i bambini con funzione stabile la creatininemia dovrebbe essere determinata almeno due volte la settimana nei primi due mesi, settimanalmente nel terzo e quarto mese, ogni due settimane dal quinto all'ottavo mese. In seguito mensilmente (B).

I pazienti devono essere resi edotti dell'importanza di un aumento della creatinina sierica e quindi della necessità del suo monitoraggio (C).

Dovrebbe essere adottata una formula che permetta di valutare la filtrazione glomerulare eliminando l'effetto delle variazioni delle masse muscolari (B).

Uno screening periodico con un metodo più accurato di determinazione del filtrato glomerulare pur essendo auspicabile è ancora facoltativo (C).

Proteinuria (Tab. II)

Definizione. Una proteinuria transitoria può associarsi ad episodi di rigetto acuto. Una proteinuria persistente è definita persistente quando è dosata in quantità di 500 mg-1 g/24ore, e dura da almeno 3-6 mesi.

Incidenza. Una proteinuria persistente è osservabile dal 10 al 25% dei pazienti trapiantati (21-26).

Rischio. La proteinuria persistente è una manifestazione di anomala funzione renale. Una proteinuria grave è spesso associata ad una più rapida compromissione della funzione renale e si associa ad alterazioni glomerulari (4, 23-25). Le cause più frequenti sono la disfunzione cronica del trapianto e le glomerulonefriti recidivanti o *de novo* (21-23, 25). La nefropatia diabetica *de novo* o recidivante, in particolare, sta diventando una causa sempre più frequente di proteinuria, poiché aumenta in modo sempre più

importante il numero dei pazienti diabetici con trapianto funzionante da lungo tempo. Dati relativamente recenti documentano che la proteinuria di per sé è causa di danno renale (27).

Razionale. Lo screening della proteinuria nei trapiantati di rene è utile data l'alta frequenza di questa alterazione (28). Una proteinuria persistente, insorgente *de novo*, ha un alto valore prognostico. Sono ora disponibili terapie che riducono sia la proteinuria, sia i suoi effetti dannosi (29-31).

Una determinazione di base della proteinuria dovrebbe essere fatta due settimane dopo il trapianto o appena il paziente è in condizioni di stabilità clinica.

Successivamente lo screening per proteinuria dovrebbe essere eseguito ogni tre mesi per il primo anno e successivamente ogni 6 o 12 mesi.

Pazienti a rischio di recidiva di glomerulosclerosi focale idiopatica dovrebbero avere uno screening almeno ogni due settimane per i primi due mesi dopo il trapianto.

Lo screening per proteinuria dovrebbe essere eseguito su un campione d'urine del mattino, per eliminare gli effetti di una proteinuria posturale. Il test con il dipstick è conveniente, facile e non costoso. La concentrazione delle proteine urinarie può essere influenzata sia dalla quantità assoluta di proteine escrete, che dalla diluizione delle urine. L'interpretazione dei dati forniti dal dipstick dovrebbe tenere in considerazione il volume urinario. In genere un test semiquantitativo con dipstick di 1+ indica una proteinuria clinicamente significativa e necessita di un controllo o di una determinazione più accurata.

La determinazione del rapporto fra proteine e creatinina urinaria fornisce informazioni più affidabili sulla quantità di proteine, soprattutto perché non risente della concentrazione delle urine. Un valore di 200 mg di proteine/g di creatinina urinaria è considerato patologico (28). In alternativa un test adeguato per la determinazione della proteinuria è la misurazione della proteinuria sulle urine delle 24 ore, che comunque dovrebbe essere eseguita almeno ogni sei mesi.

La determinazione dell'albuminuria non fornisce nel paziente trapiantato informazioni diagnostiche o cliniche che siano superiori alla determinazione della proteinuria totale.

Tabella II - Proteinuria

• Incidenza

Il 10-25% dei pazienti trapiantati mostra una proteinuria >1 g/24 ore per più di 6 mesi.

• Rischio

Benché una proteinuria transitoria derivante da episodi di rigetto acuto o da altre cause non sia associata ad una ridotta funzione dell'organo, una proteinuria persistente lo è. Cause di proteinuria persistente includono la nefropatia cronica del trapianto, la glomerulopatia da

trapianto, le glomerulopatie (*de novo* o ricorrenti), la nefropatia diabetica e la nefrotossicità da ciclosporina.

• Razionale delle raccomandazioni

Le conseguenze di una proteinuria persistente sono di tale gravità da rendere utili test di screening, soprattutto perché possono consentire di evitare o limitarne le gravi conseguenze.

• Raccomandazioni (A, B, C)

Nelle due settimane dopo il trapianto o non appena il paziente abbia raggiunto una condizione di stabilità clinica, è opportuno misurare una proteinuria di base.

Successivamente lo screening per proteinuria dovrebbe essere effettuato almeno ogni 3-6 mesi nel primo anno e quindi ogni 6-12 mesi (A).

Pazienti a rischio di recidiva di glomerulosclerosi focale idiopatica dovrebbero avere uno screening per proteinuria almeno ogni 2 settimane per i primi 2 mesi dopo il trapianto (B).

La rilevazione della proteinuria con il dipstick è utile; più accurata è la determinazione del rapporto proteine urinarie/creatininuria (B).

Un dipstick con 1+ di proteinuria o maggiore, richiede la ripetizione dell'esame o la determinazione del rapporto proteine/creatinina urinaria o la proteinuria delle 24 ore (A).

La misura dell'albuminuria non fornisce informazioni clinicamente utili rispetto alla proteinuria (C).

Rigetto acuto clinicamente silente (Tab. III)

Definizione. Alcune alterazioni istologiche tipiche del rigetto acuto come gli infiltrati interstiziali e una lieve tubulite, che generalmente sono associate ad alterazione della funzione renale, possono talora verificarsi anche in assenza di alterazioni funzionali.

Incidenza. La prevalenza di rigetto acuto in biopsie eseguite durante la fase di necrosi tubulare, nei primi giorni dopo il trapianto, varia fra il 15% ed il 30% (32, 33). Successivamente la prevalenza di rigetto acuto clinicamente silente a 3 mesi varia dal 4 al 27% (34, 35) e dal 9 al 12% a 2 anni (36, 37). 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 (34-37).

Rischio. I rigetti acuti clinicamente silenti possono essere associati a un'aumentata incidenza di disfunzione a lungo termine del trapianto (35).

Razionale delle raccomandazioni. Anche se in genere l'indagine bioptica è eseguita per confermare il sospetto clinico di rigetto, anche esami istologici periodici eseguiti in assenza di segni clinici di rigetto, possono documentare un rigetto acuto silente e portare ad un pronto intervento terapeutico.

Per quanto alcuni studi (35, 38, 39) riportino che il trattamento di tali rigetti subclinici può migliorare i risultati del trapianto a lungo termine, sono ancora necessari ulteriori studi che dimostrino l'utilità e un favorevole rapporto costo/beneficio delle biopsie protocolari, prima che queste possano essere oggetto di raccomandazione.

Tabella III - Rigetto clinicamente silente

• Incidenza

L'incidenza di rigetto acuto in biopsie eseguite durante l'anuria per necrosi tubulare dopo trapianto va dal 15 al 30%. La prevalenza di rigetti acuti clinicamente silenti va dal 4 al 27% a 3 mesi e dal 9 al 12% a due anni. L'evidenza istologica di nefropatia cronica da trapianto va dal 25 al 40% dei casi a 3 mesi e dal 50 al 70% a due anni.

• Rischio

Il rigetto non trattato conduce alla perdita dell'organo.

• Razionale delle raccomandazioni

L'identificazione di un rigetto acuto clinicamente silente permette un pronto intervento terapeutico.

• Raccomandazioni

Biopsie protocolari possono essere utili per svelare rigetti acuti silenti e nefropatia cronica da trapianto. Sono necessari ulteriori studi per confermare che tali biopsie abbiano un effetto benefico sull'esito del trapianto.

Farmaci immunosoppressivi

Efficacia e tossicità della ciclosporina (Tab. IV)

Incidenza. L'introduzione in terapia della ciclosporina ha permesso di ridurre l'incidenza del rigetto acuto ed ha aumentato la sopravvivenza del trapianto (40-42). La nefrotossicità della ciclosporina ha un'incidenza variabile. Nella maggior parte dei pazienti si osserva una riduzione reversibile del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare. È meno frequente la tossicità acuta caratterizzata istologicamente da endoteliosi ed arteriopatia. È più frequente invece una tossicità cronica caratterizzata da atrofia tubulo-interstiziale e fibrosi, ma è difficile distinguere queste lesioni dalla nefropatia cronica del trapianto determinata da altre cause.

Altri segni rilevanti di tossicità da ciclosporina sono: l'ipertensione dal 41 all'82%, ipercolesterolemia nel 37%, iperuricemia dal 35 al 52%, iperkaliemia nel 55%, tremori dal 12 al 39%, iperplasia gengivale dal 7 al 43%, diabete mellito dal 2 al 13% ed irsutismo dal 29 al 44% dei casi (40-42).

Rischio. La somministrazione di dosi adeguate di ciclosporina è essenziale, poiché livelli terapeutici non adeguati

possono portare a rigetto acuto. D'altra parte livelli elevati possono determinare nefrotossicità cronica ed ipoteticamente facilitare la perdita dell'organo. Altri effetti collaterali come ipercolesterolemia, ipertensione e diabete mellito aumentano il rischio di malattia cardiovascolare.

Razionale delle raccomandazioni. La biodisponibilità della ciclosporina è assai variabile e la sua finestra terapeutica è piuttosto ridotta. Di conseguenza non è possibile stabilire la dose adeguata di ciclosporina per ogni paziente senza la determinazione dei livelli ematici. Esistono, infatti, studi che documentano che bassi livelli di ciclosporina si associano a rigetto e a perdita del trapianto (43-48). Altri studi hanno dimostrato che elevati livelli ematici di ciclosporina correlano con ridotta funzione renale, presumibilmente dovuta a nefrotossicità (46, 49-51). A ciò si aggiunge che numerosi fattori incidono sui livelli plasmatici della ciclosporina. Tali fattori sono i livelli d'emoglobina, i lipidi, l'età, il sesso, la funzione epatica e la razza (48, 52-54). Molti farmaci incidono sulla farmacocinetica della ciclosporina. Un caso particolare sono i bambini che metabolizzano la ciclosporina più velocemente degli adulti e che per questo motivo richiedono un monitoraggio più frequente (55).

In generale il monitoraggio della ciclosporina dovrebbe essere eseguito più frequentemente: 1) nelle fasi precoci dopo il trapianto; 2) dopo variazioni di dosaggio; 3) durante il periodo della crescita nei pazienti pediatrici; 4) quando si somministrano farmaci che potrebbero interferire con i livelli di ciclosporina. È in ogni caso essenziale che, in occasione d'ogni controllo medico, sia attentamente osservato ogni segno clinico di tossicità da ciclosporina, in particolare la funzione renale, la pressione arteriosa, i lipidi ematici e la glicemia.

Normalmente la ciclosporina viene monitorata con il trough level (livello ematico basale prima della somministrazione del mattino) (43, 56), ma studi di farmacocinetica correlano meglio con la dose somministrata (43). Studi di farmacocinetica sono tuttavia pesanti per il paziente e costosi. È stato recentemente visto che il livello ematico a due ore dalla somministrazione correla in modo ottimale con l'area sotto la curva. Per questo motivo la determinazione della ciclosporina a due ore dalla somministrazione (C2), da un lato è più accurata del trough level, dall'altro è una valida alternativa a più complessi studi di farmacocinetica (56, 57).

Tabella IV - Efficacia e tossicità della ciclosporina

• Incidenza

Benché la ciclosporina sia efficace nel prevenire il rigetto acuto, un certo numero di pazienti riporta effetti collaterali.

• Rischio

Livelli non adeguati possono facilitare e/o determinare rigetto acuto, mentre livelli elevati possono associarsi a

nefrotossicità. Altri eventi avversi possono verificarsi anche indipendentemente dai livelli.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Il monitoraggio routinario dei livelli ematici aiuta a determinare la dose che mantiene il massimo dell'efficacia con il minimo di tossicità.

• **Raccomandazioni (A, B, C)**

Sintomi da riferire a tossicità da ciclosporina devono essere indagati periodicamente con anamnesi ed esame obiettivo (A).

La funzione renale, la pressione arteriosa, i livelli di lipoproteine e i livelli glicemici devono essere monitorizzati periodicamente (B).

È utile il monitoraggio dei livelli ematici terapeutici (B).

I livelli del farmaco dovrebbero essere determinati più frequentemente subito dopo il trapianto, dopo cambiamento di dosaggio, durante il periodo della crescita nei bambini e quando sono introdotti in terapia farmaci interferenti con la farmacocinetica della ciclosporina (C).

Per lo screening sono spesso usati i trough levels su sangue intero. Una completa farmacocinetica fornisce risultati più attendibili dei trough levels, ma è costosa e complessa da organizzare. Attualmente dati affidabili sono forniti dalla concentrazione massima che è raggiunta alla seconda ora dopo la somministrazione C2 (C).

Efficacia e tossicità del tacrolimus (Tab. V)

Incidenza. L'efficacia e la tossicità del tacrolimus sono simili a quelli della ciclosporina (58, 59). L'incidenza di rigetto acuto sembra più bassa rispetto a quella che si ha con ciclosporina (60), tuttavia un certo numero di pazienti manifestano effetti collaterali. La nefrotossicità è simile a quella indotta da ciclosporina essendo compresa tra il 35 e il 42% dei pazienti (59, 61-65). Rispetto alla ciclosporina il tacrolimus induce meno frequentemente irsutismo, iperplasia gengivale e ipercolesterolemia. L'incidenza di neurotossicità, soprattutto tremori (dal 35 al 54%), di disturbi gastroenterici e soprattutto di diabete mellito (dal 12 al 20%) è invece più alta (59, 66).

Rischio associato alla terapia con tacrolimus. Anche la finestra terapeutica del tacrolimus, come quella della ciclosporina, è stretta e l'incidenza di tossicità renale e non renale è grosso modo proporzionale al dosaggio e ai livelli ematici.

Razionale delle raccomandazioni. Analogamente alla ciclosporina la biodisponibilità del tacrolimus è assai variabile, essendo influenzata dagli stessi fattori che interferiscono con la farmacocinetica della ciclosporina (67, 68); per cui è opportuno, anche con tacrolimus, con-

trollare i livelli ematici. Il monitoraggio routinario dei livelli ematici aiuta a determinare la dose necessaria a mantenere la massima efficacia con la minima tossicità. Il monitoraggio dovrebbe essere effettuato assai frequentemente nel primo periodo dopo il trapianto e in caso di variazioni terapeutiche. Di norma è usato il trough level. Studi di farmacocinetica forniscono dati più affidabili, ma sono complessi e dispendiosi. Analogamente alla ciclosporina la determinazione della farmacocinetica tramite uno o due soli prelievi, rappresentativi dell'area sotto la curva, può essere una valida alternativa al trough level (69).

Tabella V - Efficacia e tossicità del tacrolimus

• **Incidenza**

Benché il tacrolimus sia efficace nel prevenire il rigetto acuto, la maggior parte dei pazienti riporta effetti collaterali.

• **Rischio associato**

Livelli non adeguati possono determinare e/o facilitare il rigetto acuto, mentre livelli elevati possono associarsi a nefrotossicità e diabete mellito post-trapianto. Altri eventi avversi possono verificarsi anche indipendentemente dai livelli ematici.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Il monitoraggio routinario dei livelli ematici aiuta a determinare la dose che mantiene il massimo dell'efficacia col minimo di tossicità.

• **Raccomandazioni (A, B, C)**

Sintomi da riferire a tossicità da tacrolimus devono essere indagati periodicamente con anamnesi ed esame obiettivo (A).

La funzione renale, la pressione arteriosa e i livelli glicemici devono essere monitorati periodicamente (B).

È utile il monitoraggio dei livelli ematici terapeutici (B).

I livelli del farmaco dovrebbero essere determinati più frequentemente subito dopo il trapianto, dopo cambiamento di dosaggio, e quando sono introdotti in terapia farmaci interferenti con la farmacocinetica del tacrolimus (C).

Per lo screening sono spesso usati i trough levels su sangue intero. Studi farmacocinetici forniscono risultati più attendibili dei trough levels, ma sono costosi e complessi da organizzare (C).

Efficacia e tossicità del sirolimus (Tab. VI)

Incidenza. Il sirolimus somministrato in associazione a corticosteroidi ed azatioprina ha dimostrato buona efficacia, simile a quella della ciclosporina, nella prevenzione del rigetto acuto (70). Nei pazienti trattati con sirolimus si ha una maggiore incidenza d'ipertrigliceridemia, ipercole-

sterolemia, trombocitopenia, leucopenia, artralgie. Nei pazienti in trattamento con sirolimus è meno frequentemente documentabile nefrotossicità.

Rischio associato alla terapia con sirolimus. Il rapporto ottimale fra i livelli ematici del sirolimus e la sua efficacia e tossicità non è ancora ben definito. Tuttavia, come per gli altri farmaci citati è possibile che livelli terapeutici inadeguati, possano favorire rigetto acuto, mentre livelli molto elevati possono più facilmente determinare effetti avversi.

Razionale delle raccomandazioni. Rispetto alle metodiche di dosaggio di ciclosporina e tacrolimus, il dosaggio del sirolimus richiede metodiche assai più complesse ed è quindi meno agevole (71, 72). Tuttavia considerando l'estrema variabilità intra ed interpaziente è importante monitorare i livelli ematici per migliorarne l'efficacia e ridurre la tossicità. Dati gli effetti del sirolimus sulla crasi ematica, oltre a monitorizzare periodicamente i livelli delle lipoproteine, è opportuno controllare l'esame emocromocitometrico e le piastrine.

Non è ancora chiaro se è utile monitorare la terapia con sirolimus con studi farmacocinetici. In genere, i trough levels del sirolimus si correlano bene con l'area sotto la curva (71).

In associazione alla ciclosporina il sirolimus raggiunge livelli ematici più elevati (73).

Si consiglia di usare basse dosi di ciclosporina, per evitare un sinergismo di tossicità tra ciclosporina e sirolimus o di sospendere ciclosporina dopo tre mesi proseguendo con solo sirolimus (70).

Tabella VI - Efficacia e tossicità del sirolimus

• Incidenza

Benché il sirolimus sia efficace nel prevenire il rigetto acuto, molti pazienti riportano effetti collaterali.

• Rischio

Il rapporto fra livelli ematici di sirolimus sia con l'efficacia che con la tossicità non sono stati ben stabiliti. Tuttavia è possibile che livelli terapeutici non adeguati possano facilitare e/o determinare rigetto acuto, mentre livelli molto elevati possono determinare eventi avversi. In associazione con dosi normali di ciclosporina il sirolimus può potenziare la tossicità renale.

• Razionale delle raccomandazioni

È possibile che l'aggiustamento dei dosaggi, con la periodica determinazione dei livelli ematici, possa migliorare il profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco.

• Raccomandazioni (A, B, C)

Sintomi di tossicità da sirolimus devono essere indagati periodicamente con anamnesi ed esame obiettivo (A).

Periodicamente devono essere determinati i livelli delle lipoproteine, l'ematokrito e la conta piastrinica (B).

Il monitoraggio dei livelli ematici è importante per migliorare l'indice terapeutico del farmaco (C).

Efficacia e tossicità del micofenolato mofetil (MMF) (Tab. VII)

Incidenza. MMF quando somministrato alla dose di 2 g/die in associazione a ciclosporina e steroidi ha ridotto notevolmente l'incidenza di rigetto acuto rispetto sia a placebo che ad azatioprina. Dosaggi più elevati aumentano la tossicità senza aumentarne l'efficacia (74, 75). La tossicità prevalente è a carico del sistema gastroenterico ed ematologico. Alla dose di 2 grammi è stata riportata diarrea dal 13 al 35% dei casi, dolori gastrici e addominali dal 12 al 30%, vomito dal 2 al 16%, leucopenia dall'11 al 20%.

Rischio associato all'impiego di micofenolato mofetil. Sebbene MMF si sia dimostrato molto efficace nel prevenire il rigetto acuto, tuttavia molti pazienti hanno presentato eventi avversi. Tali eventi sono reversibili con la riduzione della dose o con la sospensione del farmaco (76).

Razionale per le raccomandazioni. Segni di tossicità da connettere all'uso di MMF dovrebbero essere cercati periodicamente. I livelli d'emoglobina, i valori di ematokrito e la conta dei globuli bianchi dovrebbero essere determinati almeno una volta la settimana nei primi due mesi, due volte il mese successivamente, e poi mensilmente dal 4° mese in poi. Ugualmente dovrebbe essere fatto per la conta piastrinica.

La variabilità dei livelli plasmatici d'acido micofenolico suggerisce che la misura di tali livelli può essere utile. Infatti, è stato dimostrato che i livelli ematici d'acido micofenolico correlano con l'incidenza di rigetto acuto sia nell'adulto, che nel bambino (77, 78). È anche utile effettuare studi di farmacocinetica (79).

Tabella VII - Efficacia e tossicità del micofenolato mofetil

• Incidenza

Benché il micofenolato sia efficace nel prevenire il rigetto acuto, molti pazienti riportano effetti collaterali.

• Rischio

Alcuni effetti collaterali del micofenolato, come la soppressione midollare, possono essere gravi.

• Razionale delle raccomandazioni

L'elevata incidenza di eventi avversi seri che rispondono alla riduzione del dosaggio o alla sospensione del farmaco merita un'attenta sorveglianza.

• Raccomandazioni (B)

Segni di tossicità devono essere attentamente ricercati attraverso la raccolta dell'anamnesi e un attento esame obiettivo (B).

Devono essere determinati i livelli d'emoglobina, di ematokrito e la conta dei globuli bianchi almeno setti-

manalmente per i primi due mesi, a settimane alterne nel terzo e quarto mese, successivamente mensilmente (B).

La conta piastrinica dovrebbe essere determinata almeno ogni due settimane nei primi due mesi, mensilmente nel terzo e quarto mese, successivamente ogni tre mesi (B).

Alcuni studi suggeriscono che il monitoraggio dei livelli ematici potrebbe migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità (B).

Efficacia e tossicità dell'azatioprina (Tab. VIII)

Incidenza. L'azatioprina riduce l'incidenza del rigetto acuto (80). Quando azatioprina è somministrata alle dosi di 1-2 mg/kg/die, si ha leucopenia nel 10-25% dei casi (81), piastrinopenia in circa il 13% (82). Epatotossicità si verifica in una piccola percentuale di pazienti, solitamente nei primi sei mesi (83).

Rischio associato all'impiego di azatioprina. La tossicità ematologica e gastrointestinale è generalmente dose dipendente e migliora con la riduzione del dosaggio (84). L'effetto mielotossico, se non monitorato attentamente, è ad alto rischio.

Razionale delle raccomandazioni. L'azatioprina è metabolizzata a 6-mercaptopurina. Entrambe le sostanze sono rapidamente eliminate dal sangue, quindi i loro livelli ematici non correlano né con l'efficacia clinica né con la tossicità. Il prodotto finale del metabolismo dell'azatioprina sono i nucleotidi 6-tioguaninici che correlano con il dosaggio dell'azatioprina e che sono concentrati all'interno dei granulociti.

La tiopurina metiltransferasi è un enzima importante nel metabolismo dei nucleotidi 6-tioguaninici. La concentrazione di quest'enzima è sotto controllo genetico: teoricamente il suo dosaggio potrebbe essere utile nel predire la tossicità. Tuttavia gli studi finora effettuati hanno fornito risultati contraddittori per cui allo stato attuale non c'è evidenza sufficiente per raccomandare il dosaggio dell'enzima.

È utile monitorare la tossicità ematica con l'emocromo e quella epatica tramite gli enzimi epatici e i livelli di bilirubina. Poiché mielotossicità può verificarsi in qualsiasi momento dal trapianto, il monitoraggio ematologico deve essere fatto per tutta la durata dell'assunzione del farmaco. L'allopurinolo interferisce pesantemente col metabolismo dell'azatioprina aumentandone la mielotossicità, per cui ne è sconsigliato l'uso in associazione (85). Nonostante l'introduzione di nuovi farmaci che hanno mostrato un'efficacia superiore all'azatioprina, questa sostanza continua ad avere un certo margine di impiego, sia per il costo più basso, sia perché i nuovi farmaci sono a volte meno tollerati.

Tabella VIII - Efficacia e tossicità dell'azatioprina

• Incidenza

Benché l'azatioprina sia efficace nel prevenire il rigetto acuto, molti pazienti riportano effetti collaterali.

• Rischio

Alcuni effetti collaterali dell'azatioprina, come la soppressione midollare, sono ad alto rischio.

• Razionale delle raccomandazioni

L'elevata incidenza d'eventi avversi seri che risponde alla riduzione del dosaggio o alla sospensione del farmaco merita un'attenta sorveglianza.

• Raccomandazioni (B, C)

Segni di tossicità devono essere attentamente ricercati attraverso la raccolta dell'anamnesi e un attento esame obiettivo (B).

Devono essere determinati i livelli d'emoglobina, l'ematocrito e la conta dei bianchi almeno settimanalmente per i primi due mesi, a settimane alterne nel terzo e quarto mese, e a scadenza mensile nei tempi successivi (B).

La conta piastrinica dovrebbe essere determinata almeno ogni due settimane nei primi due mesi, mensilmente nel terzo e quarto mese, successivamente ogni tre mesi (B).

I livelli ematici di transaminasi e di bilirubina totale dovrebbero essere determinati almeno mensilmente nei primi tre mesi, ogni tre mesi successivamente (C).

Non esistono prove che il monitoraggio dei livelli ematici potrebbe migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità (C).

Efficacia e tossicità dei corticosteroidi (Tab. IX)

Incidenza. L'incidenza di molte complicanze della terapia steroidea è potenziata dall'uso concomitante d'altri farmaci immunosoppressori come la ciclosporina ed il tacrolimus.

In corso di terapia steroidea l'incidenza d'ipertensione varia dal 75 all'85% (86, 87). L'ipercolesterolemia si verifica nel 38-68% dei pazienti (88-90). L'ipertrigliceridemia si verifica nel 15-35% dei pazienti (90). Il c.d. diabete metasteroideo si verifica anche per l'uso concomitante di ciclosporina o tacrolimus e l'incidenza di questa complicanza è più bassa nei pazienti trattati con ciclosporina (dal 3 al 17%) (89-93), rispetto ai pazienti trattati con tacrolimus (dal 10 al 20%) (61, 94).

Lo steroide è anche responsabile di osteopatia, cui conseguono dolori ossei, fratture, osteoporosi, la complicanza più temibile è la necrosi asettica della testa del femore che si verifica nell'1.1 - 5.5% dei casi (89, 91).

L'incidenza della cataratta sintomatica dipende dal

dosaggio dello steroide variando dal 9 al 21% (89-91).

La crescita dei bambini è ritardata dalla somministrazione giornaliera di steroidi anche in piccole dosi. Migliori risultati sono stati ottenuti con la somministrazione a giorni alterni (95, 96).

Numerosi studi sulla sospensione degli steroidi hanno ben documentato che nei pazienti senza steroidi si ha minore incidenza d'ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito, cataratta, patologia ossea e un migliore accrescimento nei bambini.

Rischio associato alla terapia con steroidi. Poiché l'impiego degli steroidi è associato a diversi effetti tossici, numerosi studi randomizzati e controllati (86-89, 97, 98) ed una metanalisi (99) hanno esaminato la possibilità di sospendere o di evitare del tutto la somministrazione dello steroide dopo trapianto renale. In molti di questi trial l'incidenza di rigetto acuto nei pazienti senza steroide era aumentata ed in circa il 50% dei pazienti che avevano sospeso lo steroide, questo era stato successivamente reintrodotta a causa o di rigetto acuto tardivo o di rigetto cronico.

Razionale per le raccomandazioni. Data l'elevata incidenza d'effetti collaterali, questi devono essere monitorati in modo routinario. Questo deve essere effettuato in modo particolare quando sono somministrati farmaci che interferiscono con la farmacocinetica o con la farmacodinamica degli steroidi.

Non ci sono prove sufficienti che il monitoraggio farmacocinetico o farmacodinamico degli steroidi possa migliorarne l'efficacia e ridurre la tossicità.

Tabella IX - Efficacia e tossicità dei corticosteroidi

• Incidenza

Benché i corticosteroidi siano efficaci nel ridurre

l'incidenza del rigetto acuto, la maggior parte dei pazienti manifesta effetti collaterali.

• Rischio

Una terapia senza corticosteroidi può favorire il rigetto acuto anche se non sembra produrre danni nel lungo termine se il rigetto è completamente reversibile. Tuttavia i corticosteroidi possono determinare tossicità acuta e cronica, in particolare quando somministrati a dosi elevate.

La sospensione, anche tardiva, degli steroidi può causare rigetto cronico.

• Razionale delle raccomandazioni

L'elevata incidenza di effetti collaterali e la disponibilità di terapie sintomatiche per questi effetti, giustificano un monitoraggio routinario delle complicanze collegate all'impiego di steroidi.

• Raccomandazioni (A, B, C)

Segni di tossicità devono essere ricercati attraverso l'anamnesi clinica e l'esame obiettivo (A).

L'accrescimento dei bambini deve essere attentamente monitorato (B).

La pressione arteriosa, i livelli di lipoproteine e la glicemia devono essere monitorati frequentemente (B).

Annualmente deve essere fatto un controllo oculistico (B).

Dovrebbe essere periodicamente monitorata la densità ossea della colonna vertebrale e dell'anca (C).

Non esistono prove sufficienti pro o contro il fatto che un monitoraggio farmacocinetico o farmacodinamico possa migliorare l'efficacia, o ridurre la tossicità di questi farmaci (C).

Bibliografia

1. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry: Ten Years of Kidney Transplants. In: Clinical Transplants 1997 Cecka JM, Terasaki PI, eds. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1998; pp 1-14
2. Pescovitz MD, Barone G, Choc MGJ, et al. Safety and tolerability of cyclosporine microemulsion versus cyclosporine: Two-year data in primary renal allograft recipients: A report of the Neoral Study Group. *Transplantation* 1997; 63: 778-80.
3. Rubin RH. Infectious diseases in transplantation/pre- and post-transplantation. In: Norman DJ, Suki WN, Thorofare NJ, eds. *Primer on Transplantation*, edited by. American Society of Transplant Physicians, 1998; pp 141-54.
4. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
5. Tejani A, Stablein D, Alexander S, Fine R, Harmon W. Analysis of rejection outcomes and implications: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1995; 59: 500-4.
6. Warady BA, Alexander SR, Watkins S, Kohaut E, Harmon WE. Optimal care of the pediatric end-stage renal disease patient on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 567-83.
7. Schurman SJ, Stablein DM, Perlman SA, Warady BA. Center volume effects in pediatric renal transplantation: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 373-8.
8. Excerpts from the United States Renal Data System 1998 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (2 suppl 1): S1-S162.
9. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 340-7.
10. Gaston RS, Hudson SL, Ward M, Jones P, Macon R. Late renal allograft loss: Non-compliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc* 1999; 31 (suppl): S21-23.
11. Burke BA, Chavers BM, Gillingham KJ, et al. Chronic renal allograft rejection in the first 6 months posttransplant. *Transplantation* 1995; 60: 1413-7.
12. Bumgardner GL, Wilson GA, Tso PL, et al. Impact of serum lipids on long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 1418-21.

13. Salahudeen AK, Hostetter TH, Raatz SK, Rosenberg ME. Effects of dietary protein in patients with chronic renal transplant rejection. *Kidney Int* 1992; 41: 183-90.
14. Ross EA, Wilkinson A, Hawkins R, Danovitch GM. The plasma creatinine concentration is not an accurate reflection of the glomerular filtration rate in stable renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 113-7.
15. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1683-9.
16. Aufricht C, Balbisi A, Gerdov C, et al. Formula creatinine clearance as a substitute for 24-hour creatine clearance in children with kidney transplantation (German). *Klin Paediatr* 1995; 207: 59-62.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
18. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-8.
19. al-Harbi N, Lireman D. Comparison of three different methods of estimating the glomerular filtration rate in children after renal transplantation. *Am J Nephrol* 1997; 17: 68-71.
20. Lewis R, Kerr N, Van Buren C, et al. Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin, and ^{99m}Tc-DTPA clearance methods for determination of glomerular filtration rate in clinical transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 790-6.
21. Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, et al. Kidney transplant nephrotic syndrome: Relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 1980; 18: 358-65.
22. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, et al. Proteinuria following transplantation: Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38: 607-12.
23. Kim HC, Park SB, Lee SH, Park KK, Park CH, Cho WH. Proteinuria in renal transplant recipients: Incidence, cause, and prognostic importance. *Transplant Proc* 1994; 26: 2134-5.
24. Peddi VR, Dean DE, Hariharan S, et al. Proteinuria following renal transplantation: Correlation with histopathology and outcome. *Transplant Proc* 1997; 29: 101-3.
25. Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997; 75: 160-5.
26. Yildiz A, Erkoc R, Sever MS, et al. The prognostic importance of severity and type of post-transplant proteinuria. *Clin Transplant* 1999; 13: 241-4.
27. Eddy AA. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 5:1273-1287, 1994
28. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004-10.
29. Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J. Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 1990; 38: 873-9.
30. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Oberbauer R, Mayer G. The effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on excretory kidney function and proteinuria in renal allograft recipients with chronic progressive transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1822-4.
31. Calvino J, Lens XM, Romero R, Sanchez-Guisande D. Longterm anti-proteinuric effect of losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 82-6.
32. Thistlethwaite JRJ, Woodle ES, Mayes JT, et al. Aggressive needle biopsy protocol prevents loss of renal allografts to undetected rejection during early posttransplant dysfunction. *Transplant Proc* 1989; 21: 1890-2.
33. Jain S, Curwood V, White SA, Williams ST, Doughman T, Nicholson ML. Weekly protocol renal transplant biopsies allow detection of sub-clinical acute rejection episodes in patients with delayed graft function. *Transplant Proc* 2000; 32: 191.
34. Seron D, Moreso F, Ramon JM, et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2000; 69 : 1849-55.
35. Rush D, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2129-34.
36. Legendre C, Therivet E, Skhiri H, et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 1506-9.
37. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: A report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 66: 1736-40.
38. Nickerson P, Jeffery J, Gough J, et al. Effect of increasing baseline immunosuppression on the prevalence of clinical and sub-clinical rejection: A pilot study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1801-5.
39. Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR, McKenna RM, Grimm PC, Gough J. Protocol biopsies in renal transplantation: Research tool or clinically useful? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 691-4.
40. Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. *N Engl J Med* 1986; 314: 1219-25.
41. Calne RY. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: 5-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 1987; 2: 506-7.
42. Ponticelli C, Civati G, Tarantino A, et al. Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 792-7.
43. Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Rao KV, Awini WM. The relationship between cyclosporine pharmacokinetic parameters and subsequent acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988; 46: 716-22.
44. Grevel J, Kahan BD. Area under the curve monitoring of cyclosporine therapy: The early posttransplant period. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 89-95.
45. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, an AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54 : 205-18.
46. Meyer MM, Munar M, Udeaja J, Bennett W. Efficacy of area under the curve cyclosporine monitoring in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1306-15.
47. Masri MA, Dhawan VS, Hayes K, Karim T, Pingle A. Cyclosporine dosage according to pharmacokinetic profiles leads to better graft and patient survival rates and a decrease in cyclosporine consumption. *Transplant Proc* 1992; 24: 1718-20.
48. Tejani A, Sullivan EK. Higher maintenance cyclosporine dose decreases the risk of graft failure in North American children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 550-5.
49. Dunn J, Grevel J, Napoli K, Lewis RM, Van Buren CT, Kahan BD. The impact of steady-state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome. *Transplantation* 1990; 49: 30-4.
50. Nankivell BJ, Hibbins M, Chapman JR. Diagnostic utility of whole blood cyclosporine measurements in renal transplantation using triple therapy. *Transplantation* 1994; 58: 989-96.
51. Kelles A, Van Damme-Lombaerts R, Tjandra-Maga TB, Van Damme B. Long-term cyclosporin A pharmacokinetic profiles in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Int* 1996; 9: 546-50.
52. Kahan BD, Kramer WG, Wideman C, et al. Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation* 1986; 41: 459-64.

53. Lindholm A, Welsh M, Alton C, Kahan BD. Demographic factors influencing cyclosporine pharmacokinetic parameters in patients with uremia: Racial differences in bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 359-71.
54. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38.
55. Mochon M, Cooney G, Lum B, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine after renal transplant in children. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 580-6.
56. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 55-62.
57. Warrens AN, Waters JB, Salama AD, Lechler RI. Improving the therapeutic monitoring of cyclosporin A. *Clin Transplant* 1999; 13: 193-200.
58. Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, et al. FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 3065-7.
59. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-43.
60. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741-6.
61. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation: FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63: 977-83.
62. Hedayat S, Kershner RP, Su G. Relationship of whole-blood FK506 concentrations to rejection and toxicity in liver and kidney transplants. *J Biopharm Stat* 1996; 6: 411-24.
63. Katari SR, Magnone M, Shapiro R, et al. Clinical features of acute reversible tacrolimus (FK 506) nephrotoxicity in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1997; 11: 237-42.
64. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 920-6.
65. Shimizu T, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Clinical and histological analysis of acute tacrolimus (TAC) nephrotoxicity in renal allografts. *Clin Transplant* 1999; 13 (suppl 1): S48-53.
66. Vincenti F, Laskow DA, Neylan JF, Mendez R, Matas AJ. One-year follow-up of an open-label trial of FK506 for primary kidney transplantation: A report of the U.S. Multicenter FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1996; 61: 1576-81.
67. Venkataraman R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404-30.
68. Pirsch J, Bekersky I, Vincenti F, et al. Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in stable kidney transplant patients: Pharmacokinetics and tolerability. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 527-32.
69. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 660-6.
70. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine: Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
71. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: Correlations with efficacy and toxicity. *Clin Transplant* 2000; 14: 97-100.
72. Maleki S, Graves S, Becker S, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus in human whole-blood samples by high-performance liquid chromatography. *Clin Ther* 2000; 22 (suppl B): B25-37.
73. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 48-53.
74. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-5.
75. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997; 63: 39-47.
76. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029-37.
77. Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: Implications for therapeutic drug monitoring: German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 20-6.
78. Hle MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 672-83.
79. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 261-6.
80. Sandrini S, Maiorca R, Scolari F, et al. A prospective randomized trial on azathioprine addition to cyclosporine versus cyclosporine monotherapy at steroid withdrawal, 6 months after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1861-7.
81. Pollack R, Nishikawa RA, Mozes MF, Jonesson O. Azathioprine-induced leukopenia: Clinical significance in renal transplantation. *J Surg Res* 1980; 29: 258-64.
82. McGrath BP, Ibels LS, Raik E, Hargrave MJ. Erythroid toxicity of azathioprine: Macrocytosis and selective marrow hypoplasia. *Q J Med* 1975; 44: 57-63.
83. Read AE, Wiesner RH, LaBrecque DR, et al. Hepatic veno-occlusive disease associated with renal transplantation and azathioprine therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 651-5.
84. Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. *Drug Saf* 1993; 9: 104-31.
85. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 1051-6.
86. Sinclair NR. Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts: The Canadian Multicentre Transplant Study Group. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 645-57.
87. Hricik DE, Lautman J, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA. Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 1232-5.
88. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, Van Es LA, van der Woude FJ. Late prednisone withdrawal in cyclosporine treated kidney transplant patients: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 294-301.
89. Ponticelli C, Tarantino A, Segoloni GP, et al. A randomized study comparing three cyclosporine-based regimens in cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 4: 638-46.
90. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, et al. Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 37-43.
91. Fryer JP, Granger DK, Leventhal JR, Gillingham K, Najarian JS, Matas AJ. Steroid-related complications in the cyclosporine era. *Clin Transplant* 1994; 8: 224-9.
92. von Kiparski A, Frei D, Uhlschmid G, Largiader F, Binswanger

- U. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A matched-pair control study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 220-5.
93. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA. The effects of steroid withdrawal on post-transplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 374-7.
94. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. A prospective randomized trial of FK506-based immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 485-90.
95. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992; 120: 721-5.
96. Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, Harmon WE. Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1996; 61: 31-6.
97. Johnson RW, Mallick NP, Bakran A, et al. Cadaver renal transplantation without maintenance steroids. *Transplant Proc* 1989; 21: 1581-2.
98. Schulak JA, Mayes JT, Moritz CE, Hricik DE. A prospective randomized trial of prednisone versus no prednisone maintenance therapy in cyclosporine-treated and azathioprine-treated renal transplant patients. *Transplantation* 1990; 49: 327-32.
99. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1300-5.

II

Complicazioni cardiovascolari

Malattia cardiovascolare (Tab. X)

Definizione. Qui si focalizzerà l'attenzione sulla cardiopatia ischemica, sulla malattia cerebro vascolare e sulla malattia vascolare periferica.

Incidenza. 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 (1). Le stime più recenti indicano che, al momento del trapianto, circa il 13% dei pazienti ha già avuto complicazioni cardiovascolari e mostrano che l'incidenza di eventi cardiovascolari nei 15 anni successivi al trapianto renale è del 53% (2).

Rischio associato alle complicazioni cardiovascolari. Le complicazioni cardiovascolari sono una delle principali cause di morte nei trapiantati di rene e su questa base è stata formulata la raccomandazione di trattare i fattori di rischio modificabili in questi pazienti (3)

Razionale dello screening. Lo screening per complicazioni cardiovascolari è importante sia per i pazienti sintomatici per consentire un miglioramento, che per gli asintomatici nei quali possono essere prese misure per prevenire l'evoluzione del danno. I vari test di screening (dall'ECG da sforzo, alla scintigrafia al tallio-dipiridamolo all'eco-stress dobutamina) hanno una sensibilità variabile tra il 70% e l'80% e una specificità l'85% e il 95%. L'alta prevalenza dell'ischemia cardiaca nei trapiantati aumenta il potere predittivo di questi test in questi pazienti. 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. Questi test sono ritenuti potenzialmente utili nei pazienti ad alto

rischio (diabetici, pazienti con eventi cardiovascolari progressivi) in contesti operativi nei quali esiste un'alta qualità chirurgica.

Tabella X - Malattia cardiovascolare

• Incidenza

Circa il 23% dei trapiantati renali sviluppa una malattia ischemica cardiaca, il 15% una malattia vascolare cerebrale ed il 15% una malattia vascolare periferica nei 15 anni dopo il trapianto renale.

• Rischio

La malattia cardiovascolare provoca un'alta morbilità per cardiopatia ischemica, malattia vascolare cerebrale, malattia vascolare periferica, morte prematura, perdita del trapianto (morte con un trapianto funzionante).

• Razionale delle raccomandazioni

L'alta incidenza e le severe complicanze rendono necessari sia uno screening dei fattori di rischio cardiovascolare che un tempestivo intervento per modificare questi ultimi.

• Raccomandazioni (A, C)

Il rischio cardiovascolare dovrebbe essere valutato periodicamente sia con anamnesi che con l'esame obiettivo (A). Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare dovrebbe essere eseguito tempestivamente (A). Non ci sono dati sufficienti che suggeriscono che lo screening dei pazienti asintomatici con ECG o con test cardiaci da stress riduca i tassi di morbilità o di mortalità dopo il trapianto (C). Non ci sono dati sufficienti che suggeriscono che lo screening dei soggetti asintomatici con eco-Doppler carotideo riduca i tassi di morbilità e mortalità dopo il trapianto renale (C).

Screening preoperatorio per malattie cardiovascolari (Tab. XI)

Definizione. Per malattie cardiovascolari ci si riferisce alla cardiopatia ischemica, alla malattia cerebro-vascolare

e all'arteriopatia periferica.

Razionale dello screening. Tutti i pazienti candidati al trapianto renale e i trapiantati che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici, dovrebbero ricevere un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. Applicando un sistema a punteggio, è possibile assegnare i pazienti ad una delle 3 classi di rischio cardiovascolare, ingravescenti dalla I - a basso rischio - alla III - ad alto rischio.

I criteri per classificare il rischio sono riportati nella tabella "stratificazione rischio".

I pazienti appartenenti alla classe a basso rischio (classe I) possono procedere direttamente all'intervento chirurgico senza ulteriori approfondimenti. Viceversa i pazienti appartenenti alla classe di rischio intermedia (classe II) o alta (classe III) dovranno essere sottoposti ad una scintigrafia miocardica al tallio ed ecocardiogramma da stress con dobutamina. I pazienti con angina instabile dovrebbero essere sottoposti a coronarografia con eventuale rivascolarizzazione prima di essere sottoposti ad un intervento chirurgico. I pazienti asintomatici che sono stati sottoposti recentemente ad uno studio coronarografico negativo dovranno essere considerati come appartenenti alla classe a basso rischio (classe I) e potranno quindi procedere direttamente all'intervento. Nei pazienti candidati ad interventi di chirurgia generale (non cardiaca) non esistono dati sufficienti per raccomandare lo screening per eventuali malattie delle carotidi. Se possibile comunque l'intervento dovrebbe essere rimandato per quei pazienti che hanno avuto uno stroke o TIA nei precedenti 6 mesi.

Tabella XI a - Stratificazione rischio coronarico perioperatorio (American College of Physicians)

	Punteggio
Infarto nei 6 mesi precedenti	10
Infarto avvenuto oltre i 6 mesi precedenti	5
Angina che insorge dopo 50-100 metri o dopo una rampa di scale a normale andatura	5
Angina disabilitante, presente anche a riposo	10
Edema polmonare nella settimana precedente	20
Edema polmonare progressivo (indipendentemente dal tempo in cui è avvenuto)	10
Sospetto di stenosi aortica	5
Aritmie diverse dalle extrasistoli atriali	5
5 o più di 5 extrasistoli ventricolari	5
Una o più delle seguenti condizioni:	
PO ₂ < 60 mmHg, PCO ₂ > 60 mmHg,	
Potassiemia < 3 mEq/L, BUN > 80 mM/L,	
Creatinina > 3.0 mg/dL, paziente allettato	5
Età superiore a 70 anni	5
Se il paziente deve essere sottoposto ad un intervento di emergenza	10
Strato I (basso rischio): da 0 a 19 punti; Strato II (rischio intermedio): da 20 a 30 punti; Strato III (alto rischio): > 30 punti.	

La valutazione dei pazienti "a basso rischio" (punteggio da 0 a 15 punti) deve essere necessariamente integrata da altre informazioni per identificare i pazienti che hanno un rischio perioperatorio <3%. In questa categoria (rischio < 3%) vengono inclusi coloro che non hanno o hanno uno solo dei seguenti fattori di rischio: età > 70 anni, angina pregressa o presente, diabete, presenza di onde Q all'ECG, infarto, aritmia, sottoslivellamento del tratto ST all'ECG a riposo, ipertensione con severa ipertrofia ventricolare sinistra (all'ECG e/o all'ecocardiografia), insufficienza cardiaca pregressa o presente.

Tabella XI b - Screening preoperatorio per malattia cardiovascolare

• Incidenza

Non è nota l'incidenza di eventi cardiovascolari dopo interventi chirurgici nei soggetti trapiantati ma sembra che comunque sia alta come nella popolazione generale.

• Rischio

Il rischio di complicanze cardiache perioperatorie nei trapiantati sottoposti ad interventi chirurgici, specialmente quelli di chirurgia vascolare, è alto.

• Razionale delle raccomandazioni

Un'adeguata valutazione del rischio coronarico perioperatorio è utile in quanto consente di applicare, laddove necessario, alcune misure atte a ridurre il rischio come la rivascolarizzazione coronarica e la gestione perioperatoria con cateterismo dell'arteria polmonare.

• Raccomandazioni (A, B, C)

Il rischio di malattie coronariche perioperatorie andrà valutato e i pazienti possono essere classificati come appartenenti ad una classe a basso, intermedio, alto rischio in base ad un punteggio cardiaco (vedi Tabella "stratificazione rischio") (A). I pazienti con un rischio perioperatorio < 3% possono procedere all'intervento senza ulteriori valutazioni (B). I pazienti con rischio intermedio che dovranno essere sottoposti ad interventi di chirurgia vascolare dovrebbero effettuare una scintigrafia cardiaca al tallio dipiridamolo (o sestamibi) o un'eco-stress con dobutamina (B). I pazienti a rischio intermedio, che dovranno essere sottoposti ad interventi chirurgici non vascolari, dovrebbero effettuare una scintigrafia al tallio dipiridamolo (o sestamibi) o ad eco-stress alla dobutamina (C). Per i pazienti ad alto rischio dovrebbe essere considerata la rivascolarizzazione coronarica prima dell'intervento chirurgico programmato a meno che non si tratti di interventi urgenti (C). Alcuni pazienti ad alto rischio possono trarre beneficio dalla cateterizzazione dell'arteria polmonare perioperatoria (B). Interventi chirurgici dovrebbero essere rimandati per i pazienti con ictus o TIA nei precedenti 6 mesi (B). Non vi sono dati sufficienti per stabilire se è giustifi-

cato uno screening perioperatorio con eco-Doppler per identificare i soggetti con aterosclerosi carotidea asintomatica (C).

Profilassi con acido acetilsalicilico (Tab. XII)

Razionale. Il suo impiego anche a basse dosi (75 mg/die) nella prevenzione secondaria dell'infarto, degli incidenti cerebro-vascolari e degli attacchi ischemici trombotici è ormai diventato consuetudine nella pratica clinica quotidiana (4). Non esiste invece alcuna prova scientifica che ne indichi l'efficacia o che ne controindichi il suo impiego nella prevenzione primaria. Probabilmente l'atteggiamento migliore è quello di utilizzarla anche in prevenzione primaria solo nei soggetti in cui sono presenti fattori di rischio cardiovascolare come il diabete (5).

Tabella XII - Profilassi con ASA

• Razionale delle raccomandazioni

L'alta incidenza di malattia cardiovascolare giustifica uno screening e intervento terapeutico tempestivo e aggressivo.

• Raccomandazioni (A, B)

I pazienti con una nota cardiopatia ischemica dovrebbero assumere aspirina (da 75 a 325 mg/die) (A). I pazienti senza una nota cardiopatia ischemica che sono ad alto rischio dovrebbero assumere aspirina (da 75 a 325 mg/die) (B).

Ipertensione (Tab. XIII)

Definizione. Gli adulti di età pari o superiore a 18 anni che non assumono farmaci anti-ipertensivi si considerano ipertesi se hanno valori di pressione arteriosa sistolica (rilevata sulla media di 2 o più misurazioni) ≥ 140 mmHg o di pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg.

Incidenza. La prevalenza di ipertensione arteriosa dopo il trapianto renale è molto alta, tra il 40 e l'80%. Numerosi sono i fattori che contribuiscono a questa alta prevalenza: a) tipo di terapia immunosoppressiva (coloro che sono in terapia con Ciclosporina esibiscono mediamente valori pressori più alti sia ad 1 anno che a 5 anni dal trapianto, rispetto a coloro che assumono steroidi e azatioprina) (6, 7); b) durata del trapianto renale; c) frequenza di rigetti acuti o cronici; d) stenosi dell'arteria renale; e) ipertensione essenziale pre-trapianto.

Razionale dello screening. Ogni trapiantato renale dovrebbe ricevere almeno una misurazione pressoria a ciascuna visita medica di controllo usando i comuni sfigmomanometri a mercurio.

Le automisurazioni domiciliari in pazienti ben addestrati alle misurazioni sono senz'altro utili sia per escludere

l'ipertensione "da camice bianco" sia per verificare la risposta al trattamento anti-ipertensivo ed apportare correzioni/aggiustamenti a questa terapia.

Il monitoraggio pressorio delle 24 ore, oltre che per diagnosticare ed escludere l'ipertensione "da camice bianco" è utile per svelare l'ipertensione notturna. L'ipertensione notturna è molto frequente nei pazienti in dialisi e in genere si attenua, ma non sparisce dopo il trapianto renale. Finora non sono stati pubblicati studi che dimostrano che il monitoraggio pressorio delle 24 ore predice, meglio delle misure casuali, le complicazioni cardiovascolari incidenti nei pazienti trapiantati di rene.

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa dopo il trapianto renale è molto alta. Anche se non esistono studi su larga scala circa i benefici del trattamento anti-ipertensivo, è giustificato pensare che questi pazienti abbiano gli stessi benefici rilevati nella popolazione generale. Inoltre è ben dimostrato che l'ipertensione riduce la sopravvivenza del trapianto renale. In accordo alle raccomandazioni della National Kidney Foundation il target da raggiungere è considerato una PA 135/85 mmHg nei trapiantati senza proteinuria e 125/75 mmHg nei pazienti con proteinuria (8).

Circa l'uso dei farmaci anti-ipertensivi nei trapiantati, è bene tenere presente che in questi pazienti durante la terapia diuretica il filtrato glomerulare tende a ridursi più spiccatamente che negli ipertesi senza disfunzione renale. Inoltre non bisogna dimenticare che alcuni calcio-antagonisti interferiscono con la farmacocinetica degli inibitori della calcineurina. Gli ACE inibitori possono ridurre la funzione renale in presenza di stenosi dell'arteria del rene trapiantato o in presenza di ischemia renale secondaria o disfunzione cronica del trapianto.

Solo nei casi in cui vi è un alto sospetto clinico di una stenosi dell'arteria renale (per esempio in casi di ipertensione particolarmente resistente alla terapia farmacologica) è giustificato ricorrere a test diagnostici più approfonditi quali l'eco-colorDoppler delle arterie renali (9-11), la scintigrafia al captopril (9-11), l'angio-RMN (11, 12) e la TAC spirale (13). L'esame più efficace per la diagnosi rimane comunque l'arteriografia renale selettiva.

Tabella XIII - Ipertensione

• Incidenza

Tra il 50 e l'80%.

• Rischio

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

• Razionale delle raccomandazioni

L'alta prevalenza di ipertensione, la gravità delle complicanze ad essa legate e l'efficacia dei farmaci anti-ipertensivi giustificano uno screening particolarmente aggressivo.

• **Raccomandazioni (A, B)**

La PA dovrebbe essere misurata ad ogni visita medica di controllo (A). La pressione sistolica dovrebbe essere mantenuta < 140 mmHg, la pressione diastolica < 90 mmHg (A). Nei bambini la pressione arteriosa dovrebbe essere inferiore al 95° percentile per l'età. Le misurazioni domiciliari dovrebbero essere incoraggiate (B). Per alcuni pazienti potrebbe essere utile un monitoraggio pressorio ambulatoriale (B).

Iperlipidemia (Tab. XIV)

Definizione. In accordo con le linee guida del National Education Cholesterol Program (NECP) il rischio dell'iperlipidemia è basso se il colesterolo totale è < 200 mg/dL e se il colesterolo LDL è < 130 mg/dL. Il rischio è invece alto se la colesterolemia totale è > 240 mg/dL e il colesterolo LDL è > 160 mg/dL. Il colesterolo HDL si considera basso se è < 35 mg/dL. I trigliceridi si considerano alti se > 200 mg/dL.

Incidenza. Oltre il 60% dei trapiantati renali esibiscono valori di colesterolemia totale > 240 mg/dL. Ugualmente frequente è il rilievo di valori di LDL colesterolo > 130 mg/dL (14, 15).

Conseguenze. Sebbene non siano disponibili studi di intervento su vasta scala nei trapiantati renali, esistono dati osservazionali che mettono in rapporto l'iperlipidemia con il rischio cardiovascolare in questi pazienti (1-16). L'iperlipidemia inoltre aumenta il rischio di disfunzione cronica del trapianto (17) e l'ipertrigliceridemia isolata è un fattore di rischio indipendente di perdita del trapianto (18).

Razionale. È raccomandabile eseguire un controllo a digiuno dei livelli plasmatici di colesterolo (totale, LDL, HDL) e dei trigliceridi almeno due volte l'anno nel corso del 1° anno dopo il trapianto o anche più spesso nel caso di pazienti con iperlipidemia pre-trapianto o nei pazienti in trattamento con farmaci notoriamente in grado di aumentare il livello dei lipidi nel sangue (p.e. il sirolimus). Queste precauzioni permettono al medico di calibrare i consigli dietetici o di iniziare tempestivamente un eventuale trattamento farmacologico.

Tabella XIV - Iperlipidemia

• **Incidenza**

Circa il 60% dei trapiantati di rene presentano valori di colesterolemia totale > 240 mg/dL (alto rischio).

• **Rischio**

Per la popolazione generale il ruolo dell'iperlipidemia nella patogenesi della malattia cardiovascolare è ben stabilito. Nei trapiantati renali l'iperlipidemia è associata con la malattia cardiovascolare e quest'ultima è una delle principali cause di morte dopo il trapianto. L'iperlipidemia può anche essere associata con una vasculopatia cronica dell'organo trapiantato.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Le complicanze dell'iperlipidemia sono così frequenti che lo screening è una misura accettata nei pazienti trapiantati. Sono ormai disponibili efficaci linee di trattamento.

• **Raccomandazioni**

I trapiantati dovrebbero essere indagati almeno una volta durante i primi 6 mesi fino al primo anno dopo il trapianto con misurazioni a digiuno di colesterolemia (totale - LDL - HDL) e trigliceridemia.

Successivamente uno screening annuale dovrebbe essere applicato anche ai pazienti con livelli plasmatici normali e con un profilo di rischio per malattia cardiovascolare basso e a quelli con livelli borderline o precedentemente elevati.

Iperomocisteinemia (Tab. XV)

Definizione/Incidenza. L'iperomocisteinemia (livelli plasmatici > 10 µmol/L) è un noto fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica o malattie vascolari cerebrali e periferiche nella popolazione generale. I trapiantati renali esibiscono livelli plasmatici di omocisteina a digiuno che sono doppi rispetto ai controlli di pari età e sesso della popolazione generale.

Conseguenze/Raccomandazioni. Anche per i pazienti con trapianto renale i livelli di omocisteina plasmatici sono risultati essere un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (19), ma a tutt'oggi un solo studio ha dimostrato che la riduzione dei livelli plasmatici di omocisteina con supplementi vitaminici e di acido folico può ridurre lo spessore dell'intima carotidea e verosimilmente il rischio aterosclerotico (19 bis). Per questo non è formalmente raccomandabile eseguire il dosaggio plasmatico dell'omocisteinemia come parte degli esami di screening nel post-trapianto.

Tabella XV - Iperomocisteinemia

• **Incidenza**

Sebbene non sia ancora stato chiaramente definito il limite superiore del range normale, i trapiantati renali tipicamente hanno livelli a digiuno di omocisteinemia doppi rispetto a soggetti di controllo di pari età e sesso.

• **Rischio**

Un numero sempre crescente di dati osservazionali suggerisce che livelli elevati di omocisteinemia sono associati ad aumentata incidenza di malattie cardiovascolari nella popolazione generale. Non ci sono comunque trial clinici controllati che dimostrino chiaramente che una riduzione dei livelli di omocisteinemia riduca il rischio cardiovascolare.

• **Razionale delle raccomandazioni**

L'incidenza del fenomeno è talmente alta da giustifi-

care uno screening. Malgrado non sia ancora chiaro se una normalizzazione dei livelli di omocisteinemia porti ad una riduzione del rischio cardiovascolare, rilevare una iperomocisteinemia può aiutare ad identificare i pazienti a rischio per malattie cardiovascolari che potranno così trarre beneficio dal controllo di quei fattori di rischio cardiovascolare per i quali sono già note strategie terapeutiche.

• **Raccomandazioni (C)**

Non esistono sufficienti evidenze a favore o contro la misurazione plasmatica dei livelli di omocisteina (C).

Diabete mellito post-trapianto (Tab. XVI)

Frequenza. La sua incidenza varia dal 3.6% al 18% (20-22). Il rischio di sviluppare diabete è più alto tra i pazienti di razza nera, nei pazienti che hanno un trattamento immunosoppressivo concomitante con ciclosporina o tacrolimus e nei soggetti con tubulodisplasia policistica (23).

Razionale. Come per la popolazione generale, il test di screening accettato è la misurazione a digiuno della glicemia. Si ritengono normali valori a digiuno fino a 110 mg/dL. Valori tra 110 e 125 definiscono una intolleranza ai glicidi. Valori uguali o superiori a 126 mg/dL a digiuno sono sufficienti per una diagnosi di diabete. La diagnosi di diabete è certa per valori superiori a 200 mg/dL 2 ore dopo il pasto.

Rischio. Il diabete nel trapiantato è una condizione ad alto rischio cardiovascolare. Alcuni dati indicano che la presenza di diabete può accelerare la perdita funzionale del trapianto.

Tabella XVI - Diabete Mellito post-trapianto

• **Incidenza**

Tra il 3.6% ed il 18%.

• **Rischio**

Il Diabete mellito è associato con malattie cardiovascolari, infezioni, retinopatia, nefropatia e neuropatia.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Una misurazione a digiuno della glicemia dovrebbe essere richiesta routinariamente. Uno screening frequente è giustificato dai benefici che comporta un assiduo controllo glicemico sulla mortalità e morbi-

lità a lungo termine e dai benefici derivanti da una precoce scoperta e trattamento del diabete stesso.

• **Raccomandazioni (A)**

I livelli glicemici a digiuno dovrebbero essere misurati almeno una volta a settimana per i primi tre mesi, almeno una volta ogni due settimane dal 1° al 3° mese, ogni mese fino ai 12 mesi. Dopo il 1° anno dal trapianto i livelli glicemici e/o i livelli di emoglobina glicosilata dovrebbero essere misurati almeno una volta l'anno (A).

Fumo di sigaretta (Tab. XVII)

Incidenza. La prevalenza di fumatori tra i trapiantati sembra sovrapponibile a quella della popolazione generale.

Conseguenze. Il fumo aumenta il rischio di malattie cardiovascolari e di neoplasie nella popolazione generale, e questo rischio tende ad essere ancora più alto nei pazienti con trapianto renale. Inoltre alcuni studi osservazionali hanno trovato una correlazione tra il fumo e il fallimento dei trapianti renali.

Razionale. Tutti i pazienti fumatori con trapianto renale dovrebbero essere informati in dettaglio sui rischi ad esso connessi e guidati opportunamente alla cessazione del fumo utilizzando le linee guida esistenti (24, 25).

Tabella XVII - Fumo di sigaretta

• **Incidenza**

Simile a quella osservata nella popolazione generale.

• **Rischio.** Il fumo di sigaretta induce malattie cardiovascolari e probabilmente favorisce il fallimento del trapianto stesso.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Considerato l'alto rischio per malattie cardiovascolari e per neoplasie, gli sforzi diretti a prevenire o trattare il fumo possono risultare ancora più benefici rispetto alla popolazione generale.

• **Raccomandazioni (A)**

Almeno ogni anno dovrebbe essere eseguito uno screening seguendo le linee guida dell'Agency for Health Care Policy and Research (A).

Bibliografia

1. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988; 84: 985-92.
2. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.
3. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S5-13.
4. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J* 1994;

- 308: 81-106.
5. Aspirin therapy in diabetes: American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1997; 20: 1772-3.
 6. Jarowenko MV, Flechner SM, Van Buren CT, Lorber MI, Kahan BD. Influence of cyclosporine on posttransplant blood pressure response. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 98-103.
 7. Peschke B, Scheuermann EH, Geiger H, Bolscher S, Kachel HG, Lenz T. Hypertension is associated with hyperlipidemia, coronary heart disease and chronic graft failure in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 1999; 51: 290-5.
 8. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S120-41.
 9. Rengel M, Gomes-Da-Silva G, Inchaustegui L, et al. Renal artery stenosis after kidney transplantation: Diagnostic and therapeutic approach. *Kidney Int* 1998; 68 (suppl): S99-106.
 10. Glicklich D, Tellis VA, Quinn T, et al. Comparison of captopril scan and Doppler ultrasonography as screening tests for transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 1990; 49: 217-9.
 11. Loubeyre P, Cahen R, Grozel F, et al. Transplant renal artery stenosis: Evaluation of diagnosis with magnetic resonance angiography compared with color duplex sonography and arteriography. *Transplantation* 1996; 62: 446-50.
 12. Kauffman HM, Adams MB, Hebert LA, Walczak PM. Platelet inhibitors in human renal homotransplantation: Randomized comparison of aspirin versus dipyridamole. *Transplant Proc* 1980; 311-4.
 13. Mell MW, Alfrey EJ, Rubin GD, Scandling JD, Jeffrey RB, Dafoe DC. Use of spiral computed tomography in the diagnosis of transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 1994; 57: 746-8.
 14. Tsakiris D, Caslake MJ, Briggs JD, Packard CJ, Shepherd J. Low-density lipoprotein metabolism following renal transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 458-60.
 15. Brown JH, Murphy BG, Douglas AF, Short CD, Bhatnagar D, Mackness MI, Doherty CC, Durrington PN. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 1997; 5: 277-82.
 16. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 648-54.
 17. Dimény E, Tufveson G, Lithell H, Larsson E, Siegbahn A, Fellström B. The influence of pretransplant lipoprotein abnormalities on the early results of renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 572-9.
 18. Massy ZA, Guijarro C, Wiedeker MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
 19. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 134-7.
 - 19bis. Marcucci R, Zanazzi M, Bertoni E, Rosati A, Fedi S, Lenti M, Prisco D, Abbate R, Salvadori M. Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1551-5.
 20. von Kiparski A, Frei D, Uhlschmid G, Largiader F, Binswanger U. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A matched-pair control study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 220-5.
 21. Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: An analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51: 343-7.
 22. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64: 979-83.
 23. Ducloux D, Motte G, Vautrin P, et al. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1244-6.
 24. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB. Smoking cessation: Principles and practice based upon the AHCPR Guideline, 1996: Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Behav Med* 1997; 19: 213-9.
 25. Agency for Health Care Policy and Research: The Agency for Health Care Policy and Research smoking cessation clinical practice guideline. *JAMA* 1996; 275: 1270-80.

III

Eritrocitosi anemia e osteodistrofia

Eritrocitosi (Tab. XVIII)

Definizione. Generalmente si parla di eritrocitosi quando i livelli d'emoglobina sono > 17-18 g/dL o i valori di ematocrito sono > 51-52%.

Incidenza. L'incidenza di eritrocitosi dopo trapianto renale è compresa tra l'8.1% (1), e il 21.6% (2). L'incidenza sembra essere più elevata nel primo anno post-trapianto (1).

Rischio associato all'eritrocitosi. Alcuni studi retrospettivi mostrano che valori di ematocrito più elevati, sono associati con un aumentato rischio d'eventi trombotici dopo trapianto renale (3). Nella popolazione generale c'è un'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari nei pazienti con policitemia rubra vera (4). Sebbene ci siano pochi trial controllati, gli interventi che riducono i valori di ematocrito sembrano diminuire l'incidenza di eventi cardiovascolari fra i pazienti con policitemia rubra vera (4).

Razionale delle raccomandazioni. L'incidenza di eri-

trocitosi fra i pazienti trapiantati di rene è piuttosto elevata, e le conseguenze dell'eritrocitosi sono notoriamente ad alto rischio. Inoltre sono disponibili terapie efficaci per i pazienti con marcata eritrocitosi. In particolare, gli inibitori dell'enzima di conversione (5-7) o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (8) hanno dimostrato una riduzione consistente dei valori elevati di ematocrito. Anche la teofillina può essere efficace (9). Se queste terapie non sono sufficienti, il salasso può controllare l'eritrocitosi e prevenirne le complicazioni (10).

Tabella XVIII - Eritrocitosi

- **Incidenza**
10-20%.
- **Rischio**
L'eritrocitosi può aumentare il tasso di morbilità e di mortalità.
- **Razionale delle raccomandazioni**
L'eritrocitosi causa complicazioni con possibile rischio per la vita ed è un fattore di rischio trattabile. L'incidenza è abbastanza elevata tale da giustificare uno screening di routine.

• **Raccomandazioni (B)**

I livelli di emoglobina e di ematocrito dovrebbero essere monitorati almeno una volta alla settimana nei primi 2 mesi. Almeno a settimane alterne nel 3° e 4° mese, una volta al mese fra il 4° e il 12° e poi una volta ogni 3-6 mesi (B).

Anemia (Tab. XIX)

Definizione. Generalmente si definisce anemia un livello di emoglobina < 13 g/dL (livelli di ematocrito < 42%) per i maschi e < 12 g/dL (ematocrito < 37%) per le femmine (11). I livelli normali di emoglobina nei bambini sono correlati con l'età e in genere sono più bassi dei livelli normali per gli adulti.

Incidenza. L'incidenza di anemia dopo trapianto renale non è ben documentata. Tuttavia molti autori riportano che l'anemia è abbastanza frequente nelle fasi iniziali del post-trapianto. Uno studio trasversale su 4263 pazienti con trapianto ha riportato una prevalenza di anemia nel 38% dei casi (11 bis). D'altra parte l'anemia è anche frequente nelle fasi successive, nei pazienti con disfunzione cronica dell'organo.

Rischio associato all'anemia. In genere, le cause potenzialmente reversibili d'anemia includono:

- la soppressione del midollo osseo da parte di agenti immunosoppressori (specialmente) ma non esclusivamente, MMF e azatioprina (12).
- deficienza di ferro (13).
- uso degli inibitori dell'enzima di conversione (14) o degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (8, 15).

La disfunzione del trapianto è un fattore che frequentemente contribuisce all'anemia sia precocemente che tardivamente nel trapianto renale (16). In alcuni pazienti si può avere deficit di eritropoietina o resistenza alla sua azione, anche in assenza di riduzione della funzione renale (17). La diagnosi differenziale, inoltre, comprende molti disordini potenzialmente rischiosi riconducibili al trattamento immunosoppressivo e che necessitano di essere rilevati prima possibile. Questi includono sanguinamento gastrointestinale, tumori, anemia emolitica autoimmune (18), e alcune patologie più rare come l'infezione da parvovirus B19 (19). L'infezione da CMV è spesso associata ad anemia ma di solito è sintomatica e perciò non c'è motivo di fare uno screening per l'anemia di per sé. Deficit di folati e di vitamina B12 possono essere causa o concausa di anemia.

Razionale delle raccomandazioni. Lo screening dell'anemia è particolarmente importante poiché la rimozione delle cause responsabili può spesso renderla reversibile. Quando non ci sono cause che possono renderla reversibile, si deve prendere in considerazione il trattamento con eritropoietina umana ricombinante per via sottocutanea: tale trattamento si è rivelato sicuro ed

efficace (20, 21). Studi in pazienti non trapiantati, come ad esempio, quelli sottoposti a dialisi, hanno inequivocabilmente dimostrato che la correzione dell'anemia migliora la qualità di vita. Solo uno studio ha confermato che la correzione dell'anemia migliora la qualità di vita dei pazienti trapiantati di rene (21). L'incidenza dell'anemia dopo trapianto renale sembra essere abbastanza elevata, tali da consigliare uno screening dopo trapianto renale.

Tabella XIX - Anemia

• **Incidenza**

Alta (probabilmente >10%).

• **Rischio**

L'anemia è associata ad un aumentato tasso di morbidità e mortalità.

• **Razionale delle raccomandazioni**

L'anemia aumenta la morbidità dopo trapianto renale. Sono disponibili terapie efficaci. Inoltre, il riscontro d'anemia può portare alla scoperta di altre patologie nascoste trattabili, che possono essere causa di morbidità e anche di morte. L'incidenza dell'anemia è probabilmente sufficientemente alta da giustificare uno screening di routine.

• **Raccomandazioni (B)**

I pazienti dovrebbero essere sottoposti almeno una volta la settimana a tale screening nel primo e secondo mese, almeno a settimane alterne nel terzo e quarto mese, almeno una volta al mese dal quarto al dodicesimo mese, e successivamente almeno ogni 3-6 mesi (B).

Osteoporosi (Tab. XX)

Definizione. Si parla di osteoporosi quando la densità minerale ossea è > 2.5 SD sotto la media di quella di un giovane adulto (t-score).

Incidenza. Circa il 60% dei pazienti trapiantati di rene, trattati con corticosteroidi, può perdere sufficiente densità ossea da rientrare nella definizione d'osteoporosi nei primi 18 mesi dopo trapianto (22-24). La demineralizzazione dell'osso può poi migliorare o persistere ad un grado meno severo (25-27). In un recente studio trasversale, 55 pazienti sono stati sottoposti ad esame di densitometria ossea e a biopsia ossea dopo circa 10 anni dal trapianto (28). Nessuno mostrava riduzione della densitometria assiale ossea, ma molti mostravano una ridotta densitometria del collo del femore. Nelle biopsie il 46.5% dei pazienti mostrava segni misti d'osteodistrofia uremica, il 23.2% malattia ossea dinamica, il 13.9% iperparatiroidismo e solo il 16.3% mostrava un osso normale (28). Attualmente le fratture ossee sono una complicanza tardiva, avvengono in circa il 10% dei riceventi con una media di 8 anni dopo il tra-

pianto renale (29).

Rischio associato all'osteoporosi. Il dolore osseo e le fratture avvengono sia nelle vertebre sia in segmenti ossei periferici. In un recente studio retrospettivo trasversale di 193 trapiantati di rene, il 17% aveva avuto fratture attribuibili ad osteoporosi dopo un periodo che andava da 0.5 a 23 anni (30). Le fratture erano molto più comuni fra i pazienti con diabete mellito di tipo I (40%), rispetto ai pazienti non diabetici (11%) (30). I valori di densitometria minerale ossea considerati come valore soglia per il rischio di frattura ossea nei pazienti trapiantati di rene non sono stati definiti. Nella popolazione generale, sono considerati valori soglia 0.900 g/cm³ per la colonna lombo sacrale e 0.600 g/cm³ per il collo femorale.

Razionale delle raccomandazioni. La densitometria minerale ossea (eseguita con apparecchio a doppio raggio fotonico) delle vertebre e delle ali iliache è facilmente eseguibile presso molti ospedali. Ci sono pochi dati sui valori dei marcatori biochimici dell'osso dopo trapianto renale. La perdita di sostanza ossea dopo trapianto è soprattutto una conseguenza della riduzione della formazione d'osso indotta dagli steroidi. L'iperparatiroidismo secondario e la malattia ossea da alluminio (che sta diventando più rara) possono contribuire a tale patologia (22).

L'osteoporosi steroideo-indotta è tempo e dose dipendente. La demineralizzazione ossea è rapida nei primi mesi dopo trapianto, quando le dosi di steroide sono più alte (23-25). La perdita di sostanza ossea si può stabilizzare e persistere anche ad oltre due anni di distanza dal trapianto (25-27). Attualmente sono disponibili trattamenti efficaci sulla perdita ossea dipendente dagli steroidi, ma ci sono pochi trial controllati randomizzati che prendono in esame strategie preventive per l'osteoporosi (31, 32). Vi è evidenza che una immunosoppressione senza steroidi può prevenire lo sviluppo di osteoporosi

Tabella XX - Osteoporosi

• Incidenza

Oltre il 60%.

• Rischio

L'osteoporosi può causare dolore e fratture ossee.

• Razionale delle raccomandazioni

Esiste un efficace trattamento per la perdita ossea indotta dagli steroidi, che può ridurre l'incidenza di fratture e di dolore osseo.

• Raccomandazioni (B)

La densitometria minerale ossea della colonna lombare e dell'ala iliaca dovrebbe essere misurata mediante apparecchio a doppio raggio fotonico al momento del trapianto, dopo 6 mesi e poi ogni 12 mesi se i risultati sono anormali (B).

Iperparatiroidismo secondario (Tab. XXI)

Incidenza. I riceventi trapianto di rene possono sviluppare ipercalcemia con un'incidenza dal 10 al 20% fra il primo e il secondo anno dopo trapianto (33, 34). L'incidenza dell'iperparatiroidismo refrattario dopo trapianto può essere ridotta con un migliore trattamento dell'iperparatiroidismo secondario prima del trapianto (35).

Rischio associato all'iperparatiroidismo. L'ipercalcemia sintomatica, la disfunzione del trapianto, l'ipertensione, le calcificazioni dei tessuti molli e la demineralizzazione dovuta all'alto turnover dell'osso (36), possono essere conseguenze dell'iperparatiroidismo secondario. È inoltre possibile che questo possa contribuire ad un'alta incidenza di malattia cardiovascolare fra i pazienti con malattia renale.

Razionale delle raccomandazioni. L'iperparatiroidismo secondario persiste dopo trapianto, perché l'involutione delle ghiandole paratiroidi è lenta e può anche non avvenire mai nonostante il recupero della funzione renale. L'involutione ghiandolare e il ritorno alla secrezione basale di paratormone possono anche richiedere anni. L'ipercalcemia è di solito evidente durante il primo anno (34). Oltre il 5% dei trapiantati può necessitare paratiroidectomia per il controllo di una progressiva demineralizzazione ossea, di un'ipercalcemia sintomatica o di un'ipercalcemia moderata asintomatica (livelli di calcio totale sierico 12.0 - 12.5) (34, 37). La terapia con calcio e vitamina D possono accelerare il ritorno alla secrezione basale di paratormone (38, 39).

Tabella XXI - Iperparatiroidismo secondario

• Incidenza

Il 10-20% dei pazienti può sviluppare ipercalcemia.

• Rischio

L'iperparatiroidismo può essere causa d'ipercalcemia, disfunzione renale, calcificazione dei tessuti molli e demineralizzazione ossea.

• Razionale delle raccomandazioni

L'incidenza di iperparatiroidismo è abbastanza alta e le conseguenze gravi, per cui è raccomandato uno screening di routine. Sono disponibili efficaci terapie mediche e chirurgiche.

• Raccomandazioni (A)

I livelli di calcio totale sierico dovrebbero essere monitorati almeno una volta al mese durante i primi 6 mesi, ogni 2 mesi fino alla fine del primo anno, e poi annualmente se sono normali. Per i pazienti con bassi livelli d'albumina, i livelli di calcio totale dovrebbero essere corretti, o dovrebbe essere misurato direttamente il calcio ionizzato (A).

I livelli sierici dell'ormone paratiroideo intatto dovrebbero essere misurati al 6° e al 12° mese, e poi annualmente (A).

Bibliografia

1. Sumrani NB, Daskalakis P, Miles AM, et al. Erythrocytosis after renal transplantation: A prospective analysis. *ASAIO J* 1993; 3: 51-5.
2. Qunibi WY, Barri Y, Devol E, Al-Furayh O, Sheth K, Taher S. Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1991; 40: 1153-9.
3. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: A review of 53 patients. *Kidney Int* 1983; 23: 731-7.
4. Gruppo ISP. Polycythemia vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995; 123: 656-64.
5. Beckingham JJ, Woodrow G, Hinwood M, et al. A randomized placebo-controlled study of enalapril in the treatment of erythrocytosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2316-20.
6. Danovitch GM, Jamgotchian NJ, Eggena PH, Paul W, Barrett JD, Wilkinson A, Lee DB: Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis: Clinical experience and observation of mechanism. *Transplantation* 1995; 60: 132-7.
7. Gaston RS, Julian BA, Diethelm AG, Curtis JJ. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1991; 115: 954-5.
8. Julian BA, Brantley RRJ, Barker CV, et al. Losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1104-1108, 1998
9. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL, Fisher JW, Gaber AO, Winsett R. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 86-90.
10. Barenbrock M, Spieker C, Rahn KH, Zidek W. Therapeutic efficiency of phlebotomy in posttransplant hypertension associated with erythrocytosis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 241-3.
11. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises: Normal reference laboratory values. *N Engl J Med* 1992; 327: 718-24.
- 11 bis. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European Survey. *Am J Transplant* 2003; 3: 835-45.
12. Pruijt JF, Haanen JB, Hollander AA, den Ottolander GJ. Azathioprine-induced pure red-cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1371-3.
13. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1994; 8: 358-364.
14. Gossmann J, Thurmann P, Bachmann T, et al. Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1996; 50: 973-8.
15. Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, et al. Plasma clearance rate of ⁵¹Cr-EDTA provides a precise and convenient technique for measurement of glomerular filtration rate in diabetic humans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 118-27.
16. Jeffrey RF, Kendall RG, Prabhu P, Norfolk DR, Will EJ, Davison AM. Re-establishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation. *Clin Nephrol* 1995; 241-7.
17. Nampoory MR, Johnny KV, al-Hilali N, Seshadri MS, Kanagasabhapathy AS. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 177-81.
18. Rougier JP, Viron B, Ronco P, Khayat R, Michel C, Mignon F. Autoimmune haemolytic anaemia after ABO-match, ABDR full match kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 693-7.
19. Ahsan N, Holman MJ, Gocke CD, Groff JA, Yang HC. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11: 265-70.
20. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: A randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1815-21.
21. Muirhead N, Cattran DC, Zaltzman J, et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1216-22.
22. Massari PU. Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 1412-21.
23. Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S, et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1186-9.
24. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al. Bone mineral density after kidney transplantation: A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 982-6.
25. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2096-100.
26. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105-14.
27. Grotz WH, Mundinger FA, Muller CB, et al. Trabecular bone architecture in female renal allograft recipients: Assessed by computed tomography. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 564-9.
28. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, et al. Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2021-9.
29. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 456-63.
30. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1218-22.
31. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 227-36.
32. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57: 684-90.
- 32bis. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, et al. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: A prospective study. *Transplantation* 1997; 63: 380-6.
33. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983; 52: 67-78.
34. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Operative indications. *Surgery* 1989; 106: 1049-55.
35. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Attramadal A, Flatmark A. Long-term low-dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: Can it prevent hyperparathyroid bone disease? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 203-6.
36. Setterberg L, Sandberg J, Elinder CG, Nordenstrom J. Bone demineralization after renal transplantation: Contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1825-8.
37. Schmid T, Muller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: A retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2393-6.
38. Steiner RW, Ziegler M, Ha Steiner RW, et al. Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1,25-dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 84-6.
39. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1,25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 1995; 9: 277-81.

IV Nutrizione, metabolismo e crescita in età pediatrica

Ipofosforemia (Tab. XXII)

Definizione. Fosforemia < 2.6 mg/dL (1).

Incidenza. Circa il 50% dei trapiantati presenta una lieve ipofosforemia (2, 3). La causa più frequente è l'iperfosfaturia, secondaria ad iperparatiroidismo o a ridotto riassorbimento tubulare renale da terapia steroidea (4) o da altri fattori non correlati al PTH (2, 5).

Conseguenze. L'ipofosforemia può provocare astenia e osteomalacia (3-6).

Raccomandazioni. È indicata la correzione dell'ipofosforemia con fosfati neutri per circa 12 settimane (7).

Tabella XXII - Ipofosforemia

• **Incidenza**

Più del 50% dei trapiantati renali può presentare modesta ipofosforemia.

• **Rischio**

L'ipofosforemia può causare astenia muscolare e a volte, osteomalacia.

• **Razionale delle raccomandazioni**

L'ipofosforemia è molto comune e le conseguenze sono abbastanza serie, tanto da raccomandare lo screening. Sono disponibili efficaci trattamenti.

• **Raccomandazioni (A)**

I livelli di fosforemia dovrebbero essere misurati almeno una volta al mese durante i primi sei mesi dopo il trapianto, ogni due mesi fino alla fine del 1° anno e quindi annualmente (A).

Ipomagnesiemia (Tab. XXIII)

Definizione. Magnesiemia < 1.5 mg/dL (1).

Incidenza. Più del 25% dei trapiantati presenta una modesta ipomagnesiemia (8). Una delle cause più frequenti è l'aumentata perdita renale di magnesio, conseguenza di un danno tubulare diretto da ciclosporina o tacrolimus (8, 9): un altro fattore causale è l'uso di diuretici tiazidici.

Conseguenze. L'ipomagnesiemia può provocare astenia, ipokalemia, ipocalcemia, neurotossicità. Vi sono inoltre studi che hanno trovato un rapporto tra ipomagnesiemia e ipertensione (10) e iperlipemia (11) nei pazienti trapiantati in trattamento con ciclosporina.

Raccomandazioni. È indicata la correzione dell'ipomagnesiemia per via orale con supplementi contenenti magnesio.

Tabella XXIII - Ipomagnesiemia

• **Incidenza**

Circa il 25% dei trapiantati renali in trattamento con ciclosporina può sviluppare ipomagnesiemia, che è ancora più frequente tra i soggetti in trattamento associato con diuretici tiazidici.

• **Rischio**

L'ipomagnesiemia può causare astenia muscolare, ipokalemia, ipocalcemia, aritmie cardiache, ipertensione e neurotossicità.

• **Razionale delle raccomandazioni**

L'ipofosforemia è comune, le conseguenze sono potenzialmente severe, e le terapie sono disponibili.

• **Raccomandazioni (A)**

I livelli di magnesiemia dovrebbero essere misurati almeno una volta al mese durante i primi sei mesi dopo il trapianto e quindi ogni 6-12 mesi. I pazienti in terapia con diuretici dovrebbero essere monitorati più spesso (A).

Iperuricemia (Tab. XXIV)

Definizione. Livelli plasmatici di acido urico > 6.6 mg/dl nelle donne e > 8.5 mg/dL negli uomini (1).

Incidenza. L'iperuricemia è presente in una percentuale superiore all'80% nei trapiantati in trattamento con ciclosporina rispetto a quelli in trattamento con azatioprina (12-14), e il fenomeno ha la stessa frequenza anche nei trapiantati in terapia diuretica (14) e nei bambini (15).

Conseguenze. I trapiantati in terapia cronica con ciclosporina e con iperuricemia hanno un rischio di sviluppare episodi di gotta sintomatica dal 4 al 24% più elevati rispetto ai pazienti in trattamento con azatioprina. Inoltre alcuni autori riportano un'aumentata frequenza di episodi nefrolitiasi nei trapiantati iperuricemici (16).

Raccomandazioni. Se si esclude la gotta, l'incidenza di complicanze clinicamente rilevanti secondarie all'iperuricemia è trascurabile. Pertanto appare appropriato controllare i livelli plasmatici di acido urico solo in quei trapiantati che presentano valori molto elevati e conseguentemente anche un alto rischio di episodi sintomatici di gotta e/o nefrolitiasi.

Tabella XXIV - Iperuricemia

• **Incidenza**

Più dell'80% dei trapiantati in trattamento con ciclosporina può presentare iperuricemia. L'iperuricemia è particolarmente frequente tra i pazienti con ridotta funzione renale e/o che assumono diuretici.

• **Rischio**

L'iperuricemia può causare gotta (frequentemente), nefrolitiasi (un'evenienza inusuale) e insufficienza renale (raramente).

• **Razionale delle raccomandazioni**

Lo screening per identificare pazienti con livelli plasmatici di acido urico molto elevati può aiutare ad attivare precocemente tutte le misure per prevenirne le complicanze.

• **Raccomandazioni (B)**

I livelli di uricemia dovrebbero essere misurati almeno una volta durante i primi 2-3 mesi dopo il trapianto. Controlli più frequenti andrebbero eseguiti nei pazienti con insufficienza renale e/o in terapia con diuretici (B).

Malnutrizione e obesità (Tab. XXV)

Incidenza. Ad un anno dal trapianto, circa il 10% dei pazienti presenta ipoalbuminemia (17) e la frequenza aumenta fino al 20% a 10 anni. Approssimativamente il 40% dei trapiantati renali è obeso ad un anno dal trapianto.

Conseguenze. La malnutrizione, intesa come una riduzione dei livelli plasmatici di albumina, è associata ad una scarsa sopravvivenza dell'organo trapiantato (17). L'obesità contribuisce ad incrementare il rischio cardiovascolare dei trapiantati.

Raccomandazioni. Considerata l'alta prevalenza, è utile mantenere un'attenta sorveglianza dello stato nutrizionale in tutti i trapiantati, sia attraverso misure biochimiche, ormai accettate come indici indiretti dello stato nutrizionale (livelli plasmatici di albumina e prealbumina), sia attraverso valutazioni antropometriche (peso, altezza, BMI).

Tabella XXV - Malnutrizione e obesità

• **Incidenza**

Malnutrizione: il 10% di trapiantati presenta ipoalbuminemia ad un anno dal trapianto, il 20% a 10 anni, anche se altri fattori oltre all'intake dietetico di calorie possono contribuire alla genesi dell'ipoalbuminemia.

Obesità: approssimativamente il 40% dei trapiantati è obeso ad un anno dopo il trapianto.

• **Rischio**

La malnutrizione è associata con un aumentato rischio di infezioni, ritardata guarigione delle ferite, astenia muscolare, e debilitazione generale. L'obesità può avere serie conseguenze sul sistema cardiovascolare ed è anche associata a difficoltosa guarigione delle ferite.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Sia la malnutrizione che l'obesità possono avere conseguenze severe che possono però essere migliorate con la dieta o con altri provvedimenti.

• **Raccomandazioni (A, B)**

Ad ogni visita dovrebbero essere misurati peso, altezza e BMI e dovrebbe essere condotto un esame obiettivo generale attento (A). I livelli di albuminemia dovrebbero essere misurati almeno 2-3 volte durante il primo anno dopo il trapianto e successivamente ogni anno (B). La

prealbumina plasmatica dovrebbe essere misurata quando i livelli di albuminemia sono bassi o quando l'esame obiettivo evidenzia una possibile malnutrizione (B).

Crescita e sviluppo dei bambini (Tab. XXVI)

Definizione. Una crescita ponderale insufficiente è definita come un'altezza di almeno 2 DS inferiore ai valori normali per l'età o una velocità di crescita in altezza < 4 cm/anno.

Incidenza. Quando l'insufficienza renale terminale colpisce i bambini, determina in oltre il 50% una ridotta crescita staturale-ponderale (18, 19). Tale squilibrio non è corretto dal trapianto di rene (sia da donatore vivente che da cadavere) (20, 21).

Conseguenze. L'incompleto sviluppo staturale ha delle implicazioni nei pazienti con ESRD che sono sia sociali che organiche. Infatti, i bambini che sviluppano insufficienza renale precocemente nella loro vita sono a rischio aumentato di disfunzioni neurologiche (22, 23), ridotte capacità mnemoniche e dialettiche (24, 25).

Raccomandazioni. Le possibilità terapeutiche sono l'interruzione della terapia con prednisone (26), l'adozione di una terapia steroidea a giorni alterni (27-29) o l'uso dell'ormone della crescita ricombinante (30, 31). Nessuna di queste strategie è universalmente accettata.

Tabella XXVI - Crescita e sviluppo dei bambini

• **Incidenza**

La maggior parte dei bambini presenta deficit della crescita e/o ritardi nello sviluppo psico-somatico dopo il trapianto renale.

• **Rischio**

I bambini con trapianto renale possono non raggiungere mai l'altezza prevista o i loro potenziali obiettivi di crescita intellettuale.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Sebbene l'incidenza di questo problema sia alta, ci sono diversi accorgimenti che possono essere attivati al fine di migliorare lo sviluppo psico-somatico. Per questo motivo è indispensabile mantenere una stretta sorveglianza sia della crescita staturale che dello sviluppo intellettuale in modo da poter attivare per tempo tutti gli eventuali accorgimenti necessari.

• **Raccomandazioni**

Ad ogni visita è necessario registrare sia il peso che l'altezza del bambino con trapianto renale. Queste misurazioni vanno ripetute ogni 3 mesi per i bambini con età inferiore a 3 anni ed ogni 6 mesi per quelli con età superiore a 3 anni fino al raggiungimento dell'altezza finale attesa. Tutti i bambini di età inferiore a 5 anni devono essere sottoposti ad una valutazione formale del loro sviluppo intellettuale. Nei bambini in età scolare è necessario valutare le loro capacità di apprendimento.

Bibliografia

1. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises: Normal reference laboratory values. *N Engl J Med* 1992; 327: 718-24.
2. Ulmann A, Chkoff N, Lacour B. Disorders of calcium and phosphorus metabolism after successful kidney transplantation. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1983; 12: 331-40.
3. Nielsen HE, Christensen MS, Melsen F, Topping S. Bone disease, hypophosphatemia and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Adv Exp Med Biol* 1977; 81: 603-10.
4. Parfitt AM, Kleerekoper M, Cruz C. Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after renal transplantation: Implication for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12: 356-62.
5. Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A, Anderson C, Slatopolsky E. Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1981; 19: 568-78.
6. Felsenfeld AJ, Gutman RA, Drezner M, Llach F. Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: Effects on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12: 333-41.
7. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: Impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 875-83.
8. Scoble JE, Freestone A, Varghese Z, Fernando ON, Sweny P, Moorhead JF. Cyclosporin-induced renal magnesium leak in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 812-5.
9. Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, Choi S, Alikhani S. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med* 1987; 83: 693-9.
10. Ramos EL, Barri YM, Kubilis P, et al. Hypomagnesemia in renal transplant patients: Improvement over time and association with hypertension and cyclosporine levels. *Clin Transplant* 1995; 9: 185-9.
11. Gupta BK, Glicklich DTVA. Magnesium repletion therapy improves lipid metabolism in hypomagnesemic renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 1485-7.
12. Gores PF, Fryd DS, Sutherland DE, Najarian JS, Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg* 1988; 156: 397-400.
13. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989; 321: 287-92.
14. West C, Carpenter BJ, Hakala TR. The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 369-72.
15. Edvardsson VO, Kaiser BA, Polinsky MS, Palmer JA, Quien R, Baluarte HJ. Natural history and etiology of hyperuricemia following pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1995; 37: 57-60.
16. Cantarell MC, Capdevila L, Morlans M, Piera L. Uric acid calculus in renal transplant patients treated with cyclosporine [Letter]. *Clin Nephrol* 1991; 35: 288.
17. Guijarro C, Massy ZA, Ma JZ, Wiederkehr M, Kasiske BL. Serum albumin and mortality after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 117-23.
18. Rizzoni G, Broyer M, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XIII, 1983. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Renal Assoc* 1985; 21: 66-95.
19. Hokken-Koelega AC, Van Zaal MA, van Bergen W, et al. Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. *Pediatr Res* 1994; 36: 323-8.
20. Ingelfinger JR, Grupe WE, Harmon WE, Fernbach SK, Levey RH. Growth acceleration following renal transplantation in children less than 7 years of age. *Pediatrics* 1981; 68: 255-9.
21. Fine RN. Renal transplantation for children: The only realistic choice. *Kidney Int* 1985; 17 (suppl): S15-7.
22. Rotundo A, Nevins TE, Lipton M, Lockman LA, Mauer SM, Michael AF. Progressive encephalopathy in children with chronic renal insufficiency in infancy. *Kidney Int* 1982; 21: 486-91.
23. McGraw ME, Haka-Ikse K. Neurologic-developmental sequelae of chronic renal failure in infancy. *J Pediatr* 1985; 106: 579-83.
24. Crittenden MR, Holliday MA, Piel CF, Potter DE. Intellectual development of children with renal insufficiency and end stage disease. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 275-80.
25. Fennell RS, Fennell EB, Carter RL, Mings EL, Klausner AB, Hurst JR. Association between renal function and cognition in childhood chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 16-20.
26. Tejani A, Cortes L, Sullivan EK. A longitudinal study of the natural history of growth post-transplantation. *Kidney Int* 1996; 53 (suppl): S103-8.
27. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992; 120: 721-5.
28. Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, Harmon WE. Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1996; 61: 31-6.
29. McEnery PT, Gonzalez LL, Martin LW, West CD. Growth and development of children with renal transplants: Use of alternate-day steroid therapy. *J Pediatr* 1973; 83: 806-14.
30. Johansson G, Sietnieks A, Janssens F, et al. Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal disease, before transplantation or with functioning renal transplants: An interim report on five European studies. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 370: 36-42.
31. Rees L, Ward G, Rigden SP. Growth over 10 years following a 1-year trial of growth hormone therapy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 309-14.

V Tumori

Tumori della pelle e delle labbra (Tab. XXVII)

Definizione. Le lesioni maligne della pelle, comuni fra i trapiantati renali, includono il carcinoma a cellule squamose, il carcinoma a cellule basali, il melanoma maligno e

il tumore di Merkel (1). Il sarcoma di Kaposi, che frequentemente interessa la cute, è trattato separatamente.

Incidenza. I tumori della pelle e delle labbra sono i tumori più frequenti fra i trapiantati di rene adulti (2, 3). Tali tumori rappresentano il 40-53% di tutti i tumori dei pazienti trapiantati (3). L'incidenza dei tumori della pelle varia con l'esposizione al sole e con la durata del trapianto (1). A causa della più bassa esposizione solare l'incidenza nei paesi nordici è minore.

Nella popolazione generale il rapporto fra carcinoma basocellulare e carcinoma squamocellulare varia fra 5:1 e 8:1(4). Nei trapiantati l'epitelioma ha un'incidenza superiore al basalioma (1.1:1 ed 1.8:1) (2, 4).

Anche il melanoma maligno ha un'incidenza maggiore fra i trapiantati renali. Rappresenta il 5% dei tumori cutanei post-trapianto rispetto al 2.7% della popolazione generale (5). Il melanoma maligno può recidivare anche diversi anni dopo il trapianto, in pazienti trattati per tale patologia anche molti anni prima del trapianto.

L'incidenza di carcinoma delle labbra è 29 volte quella della popolazione generale (6).

La terapia immunosoppressiva, le radiazioni ultraviolette e le infezioni da papillomavirus sono i maggiori fattori di rischio nei pazienti trapiantati (1, 4).

L'immunosoppressione e la conseguente incapacità di sviluppare un'adeguata risposta immunitaria è un fattore cancerogeno tipico dei pazienti trapiantati. Anche le infezioni da papillomavirus si ritiene siano un fattore importante per lo sviluppo dei carcinomi cutanei (1). Verruche sono osservate fino al 75% dei trapiantati di rene e il papillomavirus è stato estratto dal 43% delle verruche. Papillomavirus è anche stato estratto dal 60% dei carcinomi non-melanotici dei pazienti trapiantati di rene (7).

Rischio associato alle neoplasie cutanee. L'incidenza di tumori cutanei multipli è elevata ed è più elevata la tendenza alle recidive e alle metastasi (1). Globalmente, circa il 5% dei trapiantati con tumori cutanei, muore per tale complicanza, rispetto all'1-2% della popolazione generale (2).

Razionale delle raccomandazioni. I tumori cutanei possono essere identificati da un attento esame obiettivo e l'escissione degli stessi conduce spesso ad una guarigione definitiva. La diagnosi precoce è quindi utile per attenuare il decorso di tale patologia.

L'autoesame della cute è il mezzo migliore per cogliere sul nascere anomalie cutanee. I pazienti devono essere informati ed esortati a riferire al medico ogni lesione cutanea o mucosa che notano. Un attento esame della cute dovrebbe essere effettuato dallo specialista ad ogni visita di controllo e almeno una volta l'anno. Utile consigliare una visita dermatologica annuale. Ogni lesione sospetta dovrebbe essere esaminata da uno specialista (8, 9).

A tutti i pazienti trapiantati dovrebbe essere raccomandato di evitare l'esposizione prolungata al sole e di difendersi dall'eccessiva irradiazione tramite vestiti o creme ad alto livello di protezione (8).

Tabella XXVII - Tumori della pelle e delle labbra

• Incidenza

Fino al 40-60% dei pazienti a distanza di 20 anni dal trapianto.

• Rischio

Tumori della pelle multipli, ricorrenti ed aggressivi possono determinare gravi lesioni destruenti locali e metastasi linfonodali.

Circa il 5% dei trapiantati di rene con tumori cutanei muore a causa degli stessi.

• Razionale delle raccomandazioni

La diagnosi precoce è il metodo migliore per prevenire morbilità e decessi da tumori cutanei. Molti pazienti con tumori cutanei diagnosticati e curati in fase precoce sopravvivono liberi da neoplasia.

• Raccomandazioni (B)

L'autoesame della cute deve essere eseguito regolarmente (B).

L'esame della cute da parte di un medico dermatologo dovrebbe essere eseguito annualmente. Lesioni sospette devono essere esaminate da uno specialista (B).

I pazienti dovrebbero essere istruiti per prevenire lesioni cutanee evitando l'esposizione prolungata al sole e usando creme protettive adeguate.

Carcinoma anogenitale (Tab. XXVIII)

Definizione. I carcinomi della regione anogenitale sono responsabili di rilevante morbilità e morte fra i pazienti trapiantati (1). Le sedi più frequentemente interessate sono la vulva, l'ano, la regione perianale, il pene, il perineo e lo scroto (1).

Incidenza. I carcinomi della regione anogenitale costituiscono il 2.5%-2.8% dei tumori dei pazienti trapiantati (10). I pazienti trapiantati hanno un rischio 10 volte maggiore di sviluppare neoplasia anogenitale rispetto alla popolazione generale (11). Studi epidemiologici hanno dimostrato che tale rischio sale a 100 volte per i carcinomi della vulva e dell'ano (6). Le neoplasie anogenitali sono più frequenti nella donna rispetto all'uomo secondo un rapporto di 2.5:1 (1). Compaiono in un'età più precoce rispetto alla popolazione normale: 41 anni vs la sesta decade (1). Nei bambini trapiantati rappresenta, come frequenza, la quarta neoplasia (12). L'immunosoppressione e i virus oncogeni come il papillomavirus hanno un ruolo importante nella genesi di tali neoplasie (10).

Rischi associati al carcinoma anogenitale. Un terzo dei pazienti trapiantati ha lesioni *in situ* (1, 10). Sono frequenti lesioni multiple (10). In alcuni pazienti, simultaneamente alla neoplasia anogenitale si hanno neoplasie della cervice uterina, della vagina e dell'uretra. L'estensione ai linfonodi si ha nell'11% dei casi (10). Lesioni destruenti e metastasi possono richiedere ampie escissioni chirurgiche, radio e chemioterapia (1). L'11.6% dei pazienti affetti da neoplasie anogenitali muore come conseguenza delle stesse.

Razionale delle raccomandazioni. L'incidenza delle lesioni anogenitali è elevata e spesso il loro aspetto è ingannevole. Per questo è opportuno eseguire biopsie su ogni tipo di lesione sospetta (5). Questo è giustificato dal fatto che la diagnosi tempestiva permette un precoce trattamento coronato da successo (1). È anche raccomandato il trattamento di lesioni benigne, ma cancerogene, come

condilomi acuminati e verruche (1).

I trapiantati dovrebbero sottoporsi annualmente ad un esame obiettivo della regione anogenitale, ivi compresa la pelvi (10). Nelle donne l'esame deve comprendere anche un'analisi citologica. Non esistono dati sufficienti per raccomandare come tecnica di screening, esami più invasivi come l'anoscopia e biopsie di sorveglianza dell'epitelio anale.

Tabella XXVIII - Carcinoma anogenitale

• Incidenza

I carcinomi ano-genitali rappresentano dal 2.5 al 2.8% di tutti i tumori che si verificano nei pazienti trapiantati. Il rischio relativo di carcinoma ano-genitale è 10 volte maggiore fra i pazienti con trapianto di rene rispetto alla popolazione generale. Il rischio di carcinoma della vulva o dell'ano è addirittura 100 volte maggiore.

• Rischio

Sono comuni lesioni multiple ed estese. Alcuni pazienti, oltre all'interessamento anogenitale, hanno un coinvolgimento della cervice uterina, della vagina e dell'uretra. Lesioni destruenti e metastatiche richiedono una chirurgia radicale, chemioterapia e radioterapia e comportano il rischio di perdita del trapianto per la necessaria interruzione dell'immunosoppressione. Circa l'11% dei pazienti affetti da tale tipo di neoplasia viene a morte.

• Razionale delle raccomandazioni

L'incidenza delle lesioni ano-genitali è elevata e la presentazione clinica è spesso fuorviante. Una frequente ispezione della zona, con eventuali biopsie, è necessaria per determinare la presenza di aree di displasia o di trasformazione maligna di lesioni preesistenti.

Lesioni riconosciute precocemente possono essere trattate con completo successo clinico.

• Raccomandazioni (A, C)

È raccomandata un'ispezione annuale della zona anogenitale, con esame della pelvi ed esami citologici nelle donne (A).

Eventuali lesioni non maligne devono essere sorvegliate attentamente, con eventuali biopsie. Le verruche devono essere prontamente asportate (A).

Non esistono prove sufficienti pro o contro anoscopia e biopsie dell'epitelio anale come metodica di screening (C).

Sarcoma di Kaposi e altri sarcomi (Tab. XXIX)

Definizione. I riceventi di trapianto renale con sarcoma di Kaposi possono mostrare una variante nodulare, una linfadenopatica o entrambe (13). Nella forma nodulare,

noduli o placche purpuree o rosso bluastro compaiono sulla cute o sulla mucosa orofaringea. Nella forma linfadenopatica ci può essere interessamento dei linfonodi, della mucosa del tratto gastroenterico, dell'albero tracheo-bronchiale e del parenchima polmonare (13).

I sarcomi non Kaposi più frequenti nei pazienti trapiantati sono il fibrosarcoma, il rhabdomyosarcoma ed il mesotelioma (14).

Incidenza. L'incidenza del sarcoma di Kaposi è straordinariamente più elevata nei pazienti trapiantati rispetto alla popolazione generale. L'incidenza varia fra i gruppi etnici, essendo dello 0.4% nei pazienti americani, ma da 4 - 5% negli arabi, negli ebrei e nei popoli mediterranei (15). Il sarcoma di Kaposi rappresenta solo lo 0.01-0.06% di tutti i tumori nella popolazione generale, mentre costituisce il 4% dei tumori riportati da importanti registri di trapianto (15). Il rapporto maschi/femmine, nel caso del sarcoma di Kaposi nei pazienti trapiantati, è di 3:1 (15). Fattori rilevanti nello sviluppo del sarcoma di Kaposi sono l'entità dell'immunosoppressione, infezioni virali, fattori genetici e forse fattori ambientali (15). La riduzione o la sospensione dell'immunosoppressione porta o a remissione o a guarigione (16, 17). L'infezione con herpes virus 8 (HHV-8) è strettamente associata con l'insorgenza di sarcoma di Kaposi (18).

Anche sarcomi non Kaposi sono più frequentemente osservati nei pazienti trapiantati (1.7% rispetto allo 0.5% della popolazione generale) (14). Nei bambini trapiantati di rene il Kaposi rappresenta la terza neoplasia maligna come incidenza.

Rischi legati al sarcoma di Kaposi. La grande maggioranza dei pazienti affetti da sarcoma di Kaposi non viscerale, va incontro a guarigione con riduzione dell'immunosoppressione (14). In caso d'interessamento viscerale, solo il 27% dei pazienti va in remissione con la terapia (14, 15). La riduzione o la sospensione della terapia immunosoppressiva è uno dei primi interventi terapeutici. Questo però porta a perdita del trapianto in circa il 50% dei pazienti (14, 15). Il ripristino dell'immunosoppressione o un nuovo trapianto porta solitamente a recidiva di Kaposi, anche dopo molti anni (16, 17). I pazienti trapiantati con Kaposi presentano talora una seconda neoplasia concomitante (14). I sarcomi non Kaposi hanno un'alta malignità, con mortalità superiore al 60% (14).

Razionale delle raccomandazioni. Il rilevare all'esame obiettivo macchie o placche cutanee o della mucosa orofaringea infiltrate, di colore bluastro, deve far porre il sospetto di Kaposi. Anche una lesione cutanea similgranulomatosa che non tende alla guarigione deve far porre il sospetto (15). Molti pazienti con Kaposi viscerale non hanno lesioni cutanee (15). Non esistono tuttavia evidenze a favore di ripetuti screening con endoscopia, CT o risonanza magnetica.

Poiché la remissione o la guarigione dal Kaposi è affidata ad una diagnosi precoce, prima che esista un interessa-

mento viscerale (14-16), è raccomandata una sorveglianza frequente di cute, congiuntive e mucosa orofaringea. Lesioni sospette devono essere biopsiate.

Pazienti a rischio più elevato o per etnia o per evidenza sierologica di virus HHV-8, dovrebbero essere monitorati più frequentemente.

Pazienti affetti da sarcomi non Kaposi necessitano di terapie composite e particolarmente aggressive. Anche in questo caso la diagnosi precoce è essenziale. Il sarcoma metastatico è associato ad un'elevatissima mortalità (19).

Tabella XXIX - Sarcoma di Kaposi e altri sarcomi

• Incidenza

L'incidenza del sarcoma di Kaposi nei pazienti trapiantati di rene è dello 0.4%. L'incidenza è del 4-5% nei pazienti arabi, ebrei e dell'area mediterranea. Il sarcoma di Kaposi rappresenta il 3-4% di tutti i tumori nei pazienti trapiantati. Anche i sarcomi diversi dal Kaposi hanno una più elevata incidenza nei pazienti trapiantati e rappresentano l'1.7% di tutte le neoplasie.

• Rischio associato

Pazienti con sarcoma di Kaposi limitato alla cute, congiuntiva o mucosa orofaringea trattati vanno molto più frequentemente incontro a remissione, rispetto ai pazienti che hanno un Kaposi con interessamento viscerale. La riduzione o l'interruzione completa dell'immunosoppressione è associata a perdita dell'organo in più del 50% dei soggetti. In caso di guarigione, la ripresa dell'immunosoppressione si associa spesso a recidiva del Kaposi. Nei pazienti con interessamento viscerale, la mortalità è superiore al 50%. La mortalità per sarcomi non Kaposi è superiore al 60%.

• Razionale delle raccomandazioni

I riceventi di trapianto renale sono a rischio di sarcoma di Kaposi. Una completa remissione di tale patologia è assai più frequente quando la malattia è diagnosticata e trattata precocemente, prima comunque di un interessamento viscerale.

Sarcomi non Kaposi possono rispondere al trattamento negli stadi precoci. Sarcomi metastatici sono associati ad una sopravvivenza estremamente bassa.

• Raccomandazioni (A, B)

Un attento esame della cute, della congiuntiva e della mucosa orofaringea dovrebbe essere eseguito almeno annualmente. Lesioni sospette dovrebbero essere biopsiate (A).

Pazienti a rischio di Kaposi particolarmente elevato a causa dell'etnia (Arabi, Italiani, Greci o Ebrei) della ubicazione geografica (Africa o Medio Oriente) o per evidenza sierologica di infezione da herpes virus 8, dovrebbero essere controllati con maggiore frequenza (B).

Malattia linfoproliferativa post-trapianto (Tab. XXX)

Definizione. Le malattie linfoproliferative post-trapianto sono anomale proliferazioni delle cellule linfoidi provocate dall'immunosoppressione (20). I linfomi non-Hodgkin costituiscono il 94% dei linfomi registrati presso il Cincinnati Transplant Tumor Registry, i mielomi il 4% e la malattia di Hodgkin il 2.5% (2). I linfomi non-Hodgkin originano per l'87% dai linfociti B, per il 13% dai T e per lo 0.5% da "null" cellule. È chiaramente dimostrato che il virus d'Epstein Barr (EBV) gioca un ruolo importante nella genesi di queste neoplasie (20). Le malattie linfoproliferative post-trapianto possono andare da un'iperplasia benigna polimorfa policlonale a tumori monoclonali ad elevata malignità (20, 21).

Incidenza. Le malattie linfoproliferative si verificano nell'1-5% dei pazienti trapiantati di rene (21, 22). L'incidenza è maggiore (fino al 10%) nei bambini (23). L'incidenza è più elevata nel primo anno dopo trapianto (22). I linfomi rappresentano circa il 16% di tutti i tumori dell'adulto e più del 50% dei tumori dei bambini (2). L'EBV gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo dei linfomi post-trapianto (24). Come conseguenza dell'immunosoppressione il numero dei linfociti T citotossici nei confronti dell'EBV è ridotto e ciò determina un aumento delle cellule B circolanti infettate dall'EBV. Tali cellule possono proliferare in iperplasie poli o monoclonali (25). Il tipo e l'intensità dell'immunosoppressione sono assai importanti nello sviluppo di tali neoplasie e l'impiego di anticorpi antilinfocitari aumenta il rischio (22, 26).

Rischi associati alla malattia linfoproliferativa. La localizzazione extralinfonodale è più frequente rispetto alla popolazione generale (27). Alcuni pazienti manifestano una sindrome simile alla mononucleosi infettiva, altri, febbre, malessere, leucopenia e alterazioni degli enzimi epatici. Si può avere una localizzazione linfomatosa localizzata (27) o disseminata (2, 27).

L'interessamento del sistema nervoso centrale è frequente e spesso multifocale (28). In tal caso la mortalità è elevatissima e solo il 20% dei pazienti va in remissione (28). L'organo trapiantato può essere interessato fino al 20% dei casi (29). Anche l'interessamento isolato del tratto gastroenterico è comune (30). I pazienti più giovani tendono a presentare la malattia nel primo anno dopo trapianto, ed hanno una mortalità che varia dal 38% al 50% (31). I pazienti più anziani tendono ad avere tale patologia a distanza dal trapianto, e sono gravati da una mortalità che va dal 66 al 91% (31).

Razionale delle raccomandazioni. La malattia linfoproliferativa post-trapianto ha un'elevata mortalità che eccede il 50%. Una diagnosi precoce e un pronto intervento terapeutico possono migliorare la prognosi dei disordini linfoproliferativi. Infatti, gli stadi precoci della malattia rispondono spesso alla riduzione dell'immunosoppressione.

ne o alla sua interruzione. La malattia, se più avanzata, richiede un trattamento aggressivo che è mal tollerato da un paziente immunodepresso. Recentemente ottimi risultati terapeutici sono stati ottenuti con somministrazione di anticorpi monoclonali anti CD20 (31bis).

Durante il primo anno post-trapianto dovrebbe essere eseguito, almeno ogni tre mesi, un completo esame anamnestico e obiettivo con particolare attenzione a tutti i segni o sintomi tipici di una localizzazione di malattia linfoproliferativa. Successivamente tale esame dovrebbe essere ripetuto almeno annualmente. Maggiore attenzione di screening dovrebbe essere posta per i pazienti a rischio di sviluppare malattia linfoproliferativa. Non esistono prove sufficienti per raccomandare, nel monitoraggio della malattia linfoproliferativa, la determinazione della carica virale di EBV, né nel sangue periferico, né, con metodiche più raffinate, nell'organo trapiantato (32, 33).

I test sierologici per EBV, lo shedding orofaringeo dell'EBV, la ricerca sierica d'Ig monoclonali non si sono dimostrati test utili di screening per malattia linfoproliferativa.

Tabella XXX - Malattia linfoproliferativa post-trapianto

• Incidenza

Linfomi si verificano nell'1-5% dei pazienti trapiantati di rene. L'incidenza è maggiore nel primo anno post-trapianto. Dopo il primo anno l'incidenza dei linfomi si stabilizza allo 0.04%/anno. I linfomi rappresentano circa il 16% dei tumori che si verificano nei trapiantati adulti e più del 50% dei tumori che si verificano nei trapianti pediatrici.

• Rischio

In molti pazienti si sviluppa una malattia diffusa. La mortalità è di circa il 50% per i pazienti che sviluppano la malattia precocemente post-trapianto e superiore al 90% per i pazienti che sviluppano linfomi a distanza di vari anni dal trapianto.

• Razionale delle raccomandazioni

La malattia linfoproliferativa post-trapianto ha un'elevata morbilità e mortalità. I pazienti diagnosticati in fase precoce possono rispondere alla riduzione o alla discontinuazione della terapia immunosoppressiva. La malattia diagnosticata in fase avanzata richiede un trattamento aggressivo, che è in genere mal tollerato dai pazienti trapiantati immunosoppressi. La prognosi della malattia linfoproliferativa può migliorare con la diagnosi precoce e con un pronto intervento terapeutico. Buoni risultati terapeutici sono ottenibili con anticorpi anti CD20.

• Raccomandazioni (B, C, E)

Durante il primo anno post-trapianto un'attenta valutazione anamnestica e un attento esame obiettivo con ricerca di segni o sintomi di malattia linfoproliferativa

dovrebbero essere eseguiti ogni tre mesi.

Successivamente con cadenza annuale. I pazienti a rischio più elevato di sviluppare malattia linfoproliferativa dovrebbero essere osservati con maggiore attenzione (B).

Non ci sono evidenze sufficienti pro o contro la determinazione della carica virale di EBV nel sangue periferico per eseguire screening sui pazienti per malattia linfoproliferativa (C).

Non ci sono evidenze sufficienti pro o contro la determinazione dell'espressione genica tissutale per fare screening dei pazienti per malattia linfoproliferativa (C).

La sierologia per EBV e i test di shedding orofaringeo per EBV non sono test appropriati per fare screening per malattia linfoproliferativa (E).

Neoplasie uroepiteliali e carcinomi renali (Tab. XXXI)

Definizione. I carcinomi renali includono i carcinomi renali veri e propri (74%), i carcinomi a cellule transizionali e i carcinomi uroteliali (12%) e altri carcinomi (14%) (2). La maggioranza dei carcinomi renali è a carico dei reni nativi.

Incidenza. I carcinomi renali avvengono nello 0.5 - 3.9% dei trapiantati di rene (34). Il rischio di sviluppare carcinoma renale nei pazienti trapiantati è da 10 a 100 volte superiore a quello della popolazione generale (35). I carcinomi renali rappresentano circa il 3.6% delle neoplasie che si sviluppano nei pazienti trapiantati. Diversi fattori sono responsabili di questa particolare incidenza di tumori renali nei pazienti trapiantati: un precedente abuso d'analgesci, un precedente carcinoma renale (anche se estirpato), formazioni cistiche renali insorte nel corso dell'uremia (36, 37).

Rischi associati al carcinoma renale. I carcinomi renali esordiscono spesso in modo silente, ma sono poi particolarmente aggressivi. Si hanno frequentemente metastasi interessanti linfonodi, fegato, polmoni. Si ha anche spesso invasione delle vene renali e della vena cava. Circa il 40% dei pazienti trapiantati con carcinomi renali muoiono come conseguenza di tale patologia (38). Particolarmente aggressivo è anche il decorso clinico dei tumori uroteliali. Più della metà dei pazienti affetti da tumori uroteliali, presentano un quadro ampiamente diffuso al momento della diagnosi: in tal caso il tempo di sopravvivenza ha una mediana di soli 17 mesi (36).

Razionale delle raccomandazioni. In genere i carcinomi renali non danno segni clinici. L'ablazione chirurgica precoce della neoplasia è peraltro l'unico mezzo efficace di cura. In caso d'asportazione della neoplasia in fase precoce, si può avere nei pazienti trapiantati una sopravvivenza superiore al 40%. Quindi solo una diagnosi precoce

rappresenta una terapia efficace. Lo screening citologico urinario non è raccomandato nel paziente trapiantato, anche perché la maggior quantità d'urina origina dal rene trapiantato. Lo screening citologico per una diagnosi precoce può essere efficace solo per pazienti che hanno anamnesi d'abuso d'analgesci (38). In generale l'indagine ecografica può essere utile per evidenziare carcinomi renali nei pazienti trapiantati (34, 37, 39). Non è però chiaro ogni quanto debba essere effettuato lo screening. Una maggiore attenzione deve essere posta nei pazienti a rischio più elevato, come quelli portatori di numerose cisti acquisite (34, 37). Un limite all'esecuzione di screening con ecografia è che quest'esame non è in grado di diagnosticare piccole neoplasie. Tomografia assiale e risonanza magnetica sono in grado di farlo, ma non esistono dati certi sulla possibilità di impiego di tali esami come metodica di screening.

Tabella XXXI - Neoplasie uroepiteliali e carcinomi renali

• Incidenza

Carcinomi renali avvengono dallo 0.5% al 3.9% dei pazienti trapiantati di rene. Il rischio relativo di sviluppare carcinoma renale fra i pazienti trapiantati di rene, è da 10 a 100 volte superiore a quello della popolazione generale. I carcinomi renali rappresentano il 3.6% di tutti i tumori osservati nei pazienti trapiantati.

• Rischio

I carcinomi renali nei pazienti trapiantati di rene hanno un decorso particolarmente aggressivo. Si possono avere metastasi diffuse ai linfonodi, al fegato, ai polmoni ed invasione delle vene renali e della vena cava inferiore. La mortalità è di circa il 40%. I pazienti con tumori maligni uroepiteliali sono diagnosticati spesso già in fase avanzata e con metastasi. Hanno una sopravvivenza mediana di solo 17 mesi.

• Razionale delle raccomandazioni

I carcinomi renali non hanno in genere manifestazioni cliniche precoci. Il decorso è aggressivo con diffusione locale e a distanza. Buone sopravvivenze si hanno solo se è possibile una diagnosi e un trattamento precoce.

• Raccomandazioni (C, D)

Non sono raccomandati esami delle urine ed esami radiografici come test di screening per neoplasie uroepiteliali e carcinomi renali (C).

Anche la citologia urinaria non è raccomandata come test di screening, forse eccetto che per i pazienti con storia d'abuso d'analgesci (D).

Carcinomi epatobiliari (Tab. XXXII)

Definizione. I carcinomi epatocellulari sono associati con malattie croniche epatiche, specialmente infezioni

croniche da virus B e C (2, 40).

Incidenza. L'incidenza del carcinoma epatobiliare ha un'ampia variazione geografica, essendo più elevata dove sono più frequenti infezioni croniche epatiche da virus B e virus C (2, 40). In Europa l'incidenza del carcinoma epatobiliare fra i trapiantati di rene è < 1%. Il rischio relativo di carcinoma epatobiliare in Europa fra i pazienti trapiantati è di 38 volte rispetto alla popolazione generale. In generale il carcinoma epatocellulare rappresenta l'1.7% di tutti i cancri fra i soggetti trapiantati (2).

Rischi relativi al carcinoma epatocellulare. Il carcinoma epatocellulare manifesta i primi segni clinici quando la malattia è in uno stadio già avanzato. Poiché la completa exeresi chirurgica è l'unico metodo terapeutico, la maggioranza dei tumori è non curabile già al momento della presentazione (41). La maggior parte dei pazienti ha una sopravvivenza di poche settimane o mesi.

Razionale delle raccomandazioni. Poiché lo stadio della malattia alla diagnosi è il fattore predittivo più forte per una migliore sopravvivenza, la diagnosi precoce resta fondamentale. Tuttavia uno screening per carcinoma epatocellulare dovrebbe essere riservato ai pazienti a rischio (42). In tali pazienti il controllo della fetoproteina sierica dovrebbe essere effettuato ogni 6-12 mesi (41, 42).

L'ecografia epatica si è dimostrata una metodica più sensibile della -fetoproteina, per la diagnosi precoce. Dovrebbe essere effettuata ogni 12 mesi nei pazienti a rischio (HCV pos, HbsAg pos) (42).

Altre metodologie diagnostiche come CT o risonanza magnetica non sono raccomandabili attualmente come test di screening.

Tabella XXXII - Carcinomi epatobiliari

• Incidenza

Il rischio relativo di sviluppare carcinoma epatocellulare per i pazienti trapiantati è da 30 a 100 volte superiore rispetto alla popolazione generale. I carcinomi epatocellulari rappresentano circa l'1.7% delle neoplasie incidenti nella popolazione trapiantata, con punte fino al 40% in particolari aree geografiche.

• Rischio

La maggioranza dei pazienti con carcinoma epatocellulare ha una malattia molto avanzata al momento della diagnosi con massa tumorale non resecabile chirurgicamente.

• Razionale delle raccomandazioni

I carcinomi epatocellulari hanno un accrescimento lento e silente. Poiché la stadiazione tumorale al momento della diagnosi è il fattore predittivo di sopravvivenza di maggiore importanza, una diagnosi precoce è associata ad una migliore sopravvivenza.

• Raccomandazioni (C)

La determinazione ogni 6-12 mesi della -fetoproteina sierica, soprattutto nei pazienti con epatopatia cronica

potrebbe essere d'aiuto nella diagnostica precoce dei carcinomi epatocellulari (C).

Attualmente l'esecuzione di ecografia epatica ogni 6-12 mesi è il metodo di screening per carcinoma epatocellulare più accettato, soprattutto per pazienti a rischio particolare come quelli affetti da epatite cronica (C).

Carcinoma del collo dell'utero (Tab. XXXIII)

Incidenza. In alcuni studi è stata riportata un'incidenza fino al 9% di anomalie citologiche nelle pazienti trapiantate di rene, con lesioni displastiche e con neoplasia intraepiteliale del collo dell'utero (43). Il rischio di sviluppare un carcinoma del collo dell'utero è stato stimato essere da 3 a 16 volte più alto nelle trapiantate di rene rispetto alla popolazione generale; tuttavia il 70% di queste pazienti presenta un carcinoma *in situ* (11). L'incidenza del carcinoma del collo dell'utero appare essere più frequente nelle pazienti trapiantate prima della menopausa (46). Il carcinoma della cervice rappresenta circa il 3% di tutti i tumori fra i trapiantati di rene.

Rischio correlato al carcinoma del collo dell'utero. Una neoplasia del collo dell'utero a basso grado d'invasione nelle pazienti trapiantate può rispondere bene alla terapia conservativa o alla semplice isterectomia (43).

Stadi più avanzati possono non rispondere anche ai trattamenti più aggressivi. Nella popolazione generale stadi avanzati del tumore hanno un tasso di sopravvivenza a 5 anni di solo il 14% (43).

Razionale delle raccomandazioni. C'è una forte evidenza che un regolare screening per il tumore del collo dell'utero riduce l'incidenza e il grado di invasività del tumore ed è associato a una riduzione della mortalità nella popolazione generale (43, 44). La maggior parte delle neoplasie del collo, nelle pazienti trapiantate, risponde bene alle terapie convenzionali quando trattate precocemente (43).

Molte organizzazioni raccomandano un esame pelvico annuale e uno striscio vaginale con il Pap test per le donne in età fertile che abbiano compiuto i 18 anni d'età (43, 44).

La frequenza ottimale di quest'esame non è ancora stata stabilita nella popolazione generale. Poiché le donne sottoposte ad immunosoppressione sono ad alto rischio per il carcinoma del collo dell'utero, esse dovrebbero sottoporsi a Pap test annualmente. Inoltre non è stato ben definito il limite massimo di età in cui tale esame è raccomandabile, per cui è prudente continuare tale test periodicamente nelle pazienti trapiantate per l'elevato rischio per tale carcinoma.

Non c'è una forte evidenza per l'esame colposcopico periodico sia nella popolazione generale che nelle trapiantate a causa della scarsa sensibilità e specificità (43). La cervicografia ha una sensibilità paragonabile a quella

del Pap test, ma minore specificità, per cui non è raccomandabile né fra la popolazione generale né fra quella trapiantata come screening di base (43).

Lo screening per i papilloma virus può essere fatto con un'ispezione visiva oltre che con il Pap test, la colposcopia, la cervicografia, la PCR ed altre tecniche. L'incidenza riportata di infezione da papilloma virus nelle pazienti trapiantate rispetto alla popolazione normale è varia e contrastante, per cui al momento attuale non ci sono dati pro o contro uno screening nelle pazienti trapiantate.

Tabella XXXIII - Carcinoma del collo dell'utero

• Incidenza

Lesioni displastiche del collo dell'utero avvengono fino al 9% nelle donne trapiantate renali, sebbene l'incidenza sia diminuita negli ultimi anni. Il rischio di carcinoma del collo (compreso quelli *in situ*), è stato stimato essere da 3 a 16 volte più alto nelle pazienti trapiantate, che nella popolazione generale. Il carcinoma del collo rappresenta circa il 3% di tutti i tumori maligni fra i pazienti trapiantati.

• Rischio

Il cancro del collo dell'utero in stadio avanzato è associato ad una scarsa sopravvivenza nella popolazione generale: la sopravvivenza a 5 anni è di solo il 14%.

• Razionale delle raccomandazioni

Lo screening riduce l'incidenza delle forme invasive e la morte nella popolazione in generale. La maggior parte delle neoplasie del collo nelle pazienti trapiantate risponde bene alle terapie convenzionali quando trattate ad uno stadio iniziale.

• Raccomandazioni (A, C, D, E)

Tutte le donne con età ≥ 18 anni e le ragazze con età < 18 anni, sessualmente attive, dovrebbero sottoporsi annualmente a visita ginecologica e a Pap test (A).

Lo screening per il papilloma virus non è raccomandato nella popolazione generale e non ci sono dati convincenti pro o contro tale screening nelle donne trapiantate (C).

La colposcopia non è raccomandata come test di screening (D) e così pure la cervicografia (E).

Tumore della mammella (Tab. XXXIV)

Incidenza. Dal Registro Europeo dell'EDTA risulta che il tumore della mammella è quello più comune nelle donne, sebbene l'incidenza non sia diversa da quella della popolazione generale (45). Un altro studio recente condotto su oltre 23.000 donne trapiantate con rene da cadavere nel Nord America e in Europa, riporta un'incidenza dello 0.3% del tumore della mammella durante il primo anno dal trapianto, con un rischio relativo di 0.49,

rispetto a quello della popolazione generale (46). Tale rischio aumentava fino a 0.84 negli anni successivi. Altri studi riportano un'incidenza del 6% e un rischio relativo più alto rispetto alla popolazione generale: da 1.1 a 1.3 (35, 46).

Il tumore della mammella rappresenta il 3% di tutti i tumori riportati nel Registro dei tumori di Cincinnati (2).

Rischio correlato al tumore della mammella. Il tumore della mammella è associato ad un alto grado di morbilità e mortalità. Nella popolazione generale, il tumore della mammella è la principale causa di morte per neoplasia nelle donne con età fra 15 e 54 anni. Con l'età aumenta l'incidenza di tale tumore e più della metà delle morti per cancro della mammella avviene in donne con età >65 anni. Il tumore della mammella si diffonde sia localmente sia metastatizza in varie sedi, fra cui principalmente i linfonodi, l'osso, il polmone e il sistema nervoso centrale. I trattamenti includono la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia e l'ormonoterapia e sono associati ad una significativa morbilità. Forme diffuse non sono curabili con la terapia convenzionale e gli interventi sono solo palliativi. Le pazienti trapiantate renali con carcinoma della mammella hanno una prognosi severa (47).

Razionale delle raccomandazioni. Trial clinici controllati e randomizzati sulla popolazione generale hanno dimostrato che lo screening riduce il grado di mortalità per tumore della mammella (48). L'auto esame della mammella ha una sensibilità limitata, è considerato un supplemento, ma non un sostituto ai mezzi di screening. Il test migliore per la scoperta precoce dei tumori della mammella è la mammografia anche se esiste la possibilità di falsi positivi che richiedono ulteriori esami (48, 49). Lo screening mediante mammografia riduce del 20-30% il grado di mortalità nelle donne fra 50-69 anni (48) ed è fortemente raccomandata la mammografia ogni 1-2 anni con o senza esame clinico. Nelle donne di età inferiore, invece, non esiste una sicura evidenza e l'effetto benefico è statisticamente significativo dopo 15 anni dall'inizio dello screening (50). Oltre i 70 anni non ci sono dati concordanti circa l'utilità della mammografia, mentre in donne con età < 50 anni ma con familiarità per tale tumore o con precedente tumore ginecologico, anche se ci sono pochi dati a sostegno, è consigliabile uno screening mammografico ogni 2 anni (48, 50).

Sebbene non ci siano ancora studi di valutazione dell'efficacia di prevenzione dello screening per tumore della mammella nelle donne trapiantate è consigliabile adottare le stesse raccomandazioni della popolazione in generale.

Tabella XXXIV - Tumore della mammella

• Incidenza

L'incidenza del tumore della mammella, nelle pazienti trapiantate renali, è compresa fra lo 0.3 e lo 0.6% e non è aumentata rispetto alla popolazione generale. Il

rischio di sviluppare tale tumore durante il primo anno dopo il trapianto, è pari al 49% rispetto a quello della popolazione generale, e aumenta negli anni seguenti dopo il trapianto (tra lo 0.84% e l'1.3%).

I tumori della mammella rappresentano circa il 3% di tutti i tumori maligni nei trapiantati.

• Rischio

Il cancro della mammella è la principale causa di morte fra le donne con età compresa fra i 15 e i 54 anni, nella popolazione generale. Più della metà di tutte le morti per carcinoma della mammella avvengono nelle donne con età >65 anni.

Il tumore della mammella causa distruzione locale e invasione dei tessuti, metastasi sparse che includono interessamento dei linfonodi, del polmone, dell'osso, del fegato e del sistema nervoso centrale. Le terapie per il cancro della mammella sono gravate da una significativa morbilità. Le pazienti trapiantate con tale tumore in fase avanzata hanno una prognosi assai sfavorevole.

• Razionale delle raccomandazioni

Lo screening riduce il tasso di mortalità nella popolazione generale. I tumori più piccoli che non hanno metastatizzato hanno una prognosi migliore di quelli in uno stadio più avanzato.

• Raccomandazioni (A, C)

Le donne fra 50 e 69 anni dovrebbero essere sottoposte a mammografia ogni 1 o 2 anni con o senza esame clinico (A).

Le donne fra 40 e 49 anni possono optare di sottoporsi alla mammografia ogni 1 o 2 anni, con o senza esame clinico, ma l'evidenza del beneficio di tale screening in questa fascia di età è controversa (C).

Le donne con età > 70 anni, con una ragionevole attesa di vita, possono optare di sottoporsi alla mammografia ogni 1 o 2 anni, con o senza esame clinico, ma c'è solo una debole evidenza pro o contro tale esame in questa fascia di età (C).

Le donne con età > 50 anni che sono ad alto rischio (come ad esempio per familiarità di cancro alla mammella in età premenopausale in parenti di primo grado o con una storia di cancro della mammella e/o della sfera ginecologica) dovrebbero sottoporsi a mammografia ogni 1 o 2 anni, con o senza esame clinico, sebbene ci siano pochi dati pro o contro tale screening in questa fascia di età (C).

Carcinoma colon-rettale (Tab. XXXV)

Definizione. La maggioranza dei tumori maligni colon-rettali è costituita dall'adenocarcinoma.

Incidenza. Il carcinoma del colon e del retto ha un'incidenza fino allo 0.7% nei pazienti trapiantati renali, con un rischio che è 2-3 volte più alto che nella popolazione generale. Dati dal Registro Europeo ERA-EDTA indicano che

nei trapiantati renali l'incidenza dei tumori del colon aumenta dopo il 10° anno (da 2 a 4 volte) in entrambi i sessi (45). L'incidenza dei tumori del retto, da quanto risulta da tale Registro non sembra in aumento nei trapiantati renali e un recente studio su larga scala ha riportato una riduzione di quest'ultimo nei trapiantati (51).

I carcinomi del colon e del retto rappresentano circa il 3.6% dei tumori nei trapiantati come risulta dal Registro dei tumori di Cincinnati (2).

Rischio correlato al carcinoma colon-rettale. Il carcinoma colon rettale si può presentare con sanguinamento, dolori addominali, modificazioni dell'alvo, o con altre manifestazioni. Il tumore può diffondere dall'intestino direttamente ai linfonodi regionali e attraverso la circolazione portale al fegato. Le metastasi si possono avere nel peritoneo, nei polmoni o in altre sedi distanti. I trapiantati renali con carcinoma del colon metastatizzato hanno una prognosi assai severa (47), simile a quella della popolazione generale (45), nella quale la sopravvivenza a 5 anni è solo del 6%.

Razionale delle raccomandazioni. La sopravvivenza a 5 anni nella popolazione generale con un carcinoma colon-rettale *in situ* è del 91% ma si riduce a valori inferiori al 6% se metastatizzato. Lo screening porta alla scoperta di questi tumori quando sono ancora piccoli e localizzati. Lo screening viene fatto con la ricerca di sangue occulto nelle feci e con la sigmoidoscopia e tale screening riduce il tasso di mortalità. L'esplorazione rettale ha una validità limitata, poiché sono poco più del 10% i tumori che possono essere palpabili. La ricerca annuale del sangue occulto nelle feci in individui asintomatici riduce il tasso di mortalità per il carcinoma colon rettale (52, 53), la sua sensibilità e specificità è influenzata dalle metodiche di raccolta e di esame (53). La sigmoidoscopia con sonda di 60 cm può riscontrare il 65-75% dei polipi e il 40-65% dei carcinomi colo-rettali (54). L'esame radiologico del colon con bario, poiché permette l'osservazione di tutto il colon, è in grado di rilevare fra il 90-95% dei polipi di dimensioni > 1 cm.

La colonscopia visualizza tutto il colon ed ha una sensibilità stimata intorno al 75-95% per lesioni di queste dimensioni > 53. Tali metodiche sono limitate dal costo e da possibili complicanze (52, 53).

È fortemente raccomandato di sottoporre i pazienti trapiantati renali con età > 50 anni a uno screening per carcinoma colon rettale mediante ricerca di sangue occulto nelle feci ogni anno e sigmoidoscopia ogni 5 anni. Per i pazienti che sono a più alto rischio sono raccomandati screening più frequenti.

Tabella XXXV - Carcinoma colon-rettale

• Incidenza

Il carcinoma colon-rettale ha un'incidenza intorno allo 0.7% nei pazienti trapiantati renali. Sebbene l'incidenza del carcinoma colon-rettale non aumenta nei primi anni

dopo trapianto, essa si raddoppia o si triplica, rispetto alla popolazione generale, dopo 10 anni. Il carcinoma colon-rettale rappresenta circa il 3.6% di tutte le neoplasie maligne nei pazienti trapiantati.

• Rischio

Il carcinoma colon-rettale si può presentare con vari sintomi, quali sanguinamento, dolore, perdita di peso e variazioni dell'alvo. La disseminazione può avvenire direttamente attraverso l'intestino ai linfonodi regionali, alla cavità peritoneale e al fegato. Possono anche svilupparsi metastasi a distanza. La stima di sopravvivenza a 5 anni per il carcinoma colon-rettale metastatizzato nella popolazione generale è solo il 6%.

• Razionale delle raccomandazioni

Lo screening per il carcinoma colon-rettale si associa ad una riduzione di mortalità. I pazienti trapiantati di rene mostrano una più alta incidenza di carcinoma colon-rettale. La prognosi dei tumori colo-rettali diagnosticati precocemente nei pazienti trapiantati è simile a quella della popolazione generale.

• Raccomandazioni (A, E)

I pazienti trapiantati renali di età > 50 anni dovrebbero essere sottoposti a screening per carcinoma colon-rettale annualmente mediante ricerca di sangue occulto nelle feci e a sigmoidoscopia ogni 5 anni (A).

Pazienti che sono ad alto rischio necessitano di screening più frequenti (A).

L'esplorazione rettale è insufficiente come test di screening per il carcinoma colon-rettale (E).

Carcinoma della prostata (Tab. XXXVI)

Definizione. Il problema del carcinoma della prostata, nei trapiantati di rene è stato sottostimato per molti anni. Questa neoplasia non può tuttavia essere in alcun modo sottovalutata (55).

Incidenza. L'incidenza del tumore della prostata fra i pazienti trapiantati di rene varia fra lo 0.3 e l'1.9% (55). Poiché continua a crescere il numero di pazienti più anziani con trapianto funzionante, è da aspettarsi che anche l'incidenza del tumore della prostata aumenti in questi pazienti. Il cancro della prostata rappresenta circa l'1.9% di tutte le neoplasie maligne, come riportato dal Registro dei tumori di Cincinnati (55).

Rischio correlato al carcinoma della prostata. Nella popolazione in generale il carcinoma della prostata è associato a morbidità e a mortalità. I sintomi clinici includono pollachiuria, disuria, ematuria e ritenzione urinaria. Con il progredire del tumore, si ha infiltrazione locale e poi metastasi a distanza con dolori ossei. Nella popolazione generale è riportata una sopravvivenza del 75% nelle forme limitate alla prostata, del 55% per quelle con diffusione regionale e del 15% per quelle che hanno prodotto metastasi. Uno studio con un periodo di follow-up medio di 33 mesi,

ha riportato un tasso di mortalità del 13% per i trapiantati di rene con tumore localizzato al momento della diagnosi e del 33% per quelli con metastasi (55).

Le modalità terapeutiche usate nei trapiantati renali con cancro della prostata comprendono la prostatectomia radicale, la radio terapia e la terapia ormonale. Nel caso del trapiantato renale ci sono delle limitazioni terapeutiche che comprendono la difficoltà a fare una linfettomia accurata dalla parte del rene trapiantato, inoltre la terapia radiante può causare nefrite e danno al rene trapiantato per cui l'organo deve essere opportunamente protetto durante la radio terapia.

Razionale delle raccomandazioni. Il tumore della prostata è una delle più importanti cause di morte nella popolazione in generale. I pazienti trapiantati con tumore circoscritto, mostrano una risposta favorevole alla terapia, mentre i pazienti con metastasi mostrano un più alto grado di progressione e fallimenti terapeutici rispetto alla popolazione generale (55).

Per quanto riguarda lo screening, l'esplorazione rettale ha una sensibilità variabile fra il 18 e il 68% nei casi asintomatici. Il valore predittivo aumenta considerevolmente, quando l'esplorazione rettale è fatta dall'urologo (56).

La misura della concentrazione sierica dell'antigene specifico della prostata (PSA) ha una sensibilità del 70% per svelare un tumore della prostata nei pazienti asintomatici (57). È semplice, non invasivo, ripetibile. Alcune condizioni cliniche, come ad esempio la prostatite e l'ipertrofia prostatica benigna possono avere livelli elevati di tale antigene. L'indice di predittività di tale antigene per il cancro della prostata è fra il 26-52% (57). Nei pazienti trapiantati renali è raccomandabile eseguire uno screening con la determinazione del PSA e con l'esplorazione rettale.

L'ecografia transrettale ha una sensibilità compresa fra il 57-68% e un potere predittivo inferiore a quella del PSA (56). Deve essere eseguita in quei pazienti con anomalie all'esplorazione rettale o con alterazione del PSA. La biopsia prostatica ha le stesse indicazioni.

Non esiste un consenso generale per raccomandare uno screening di routine per il cancro della prostata nella popolazione generale (56, 57). Tuttavia soggetti maschi > 50 anni, con un'attesa di vita > 10 anni possono beneficiare di tale screening.

Considerando la potenziale patogenicità del tumore della prostata nei pazienti trapiantati renali, è consigliabile tale screening.

Tabella XXXVI - Carcinoma della prostata

• Incidenza

L'incidenza del cancro della prostata fra i pazienti trapiantati renali è compresa tra 0.3-1.9%. È da attendersi che aumentando il numero dei pazienti anziani con rene funzionante, aumenti anche l'incidenza del cancro della prostata.

• Rischio

Il cancro della prostata è associato ad ematuria, disuria, e ritenzione urinaria. Dolori ossei possono essere un segno di metastasi. Il tasso di mortalità nei pazienti trapiantati renali con tumore della prostata localizzato è del 13%; quello dei pazienti con metastasi al momento della diagnosi è del 33%.

• Razionale delle raccomandazioni

I pazienti trapiantati di rene con tumore localizzato al momento della diagnosi hanno una risposta alla terapia simile a quella della popolazione generale. Invece quelli che hanno già metastasi alla diagnosi mostrano una più rapida evoluzione e dopo la terapia possono presentare recidive più precoci rispetto alla popolazione generale.

• Raccomandazioni (C)

Gli uomini di età pari o superiore a 50 anni che hanno almeno 10 anni di aspettativa di vita dovrebbero essere valutati annualmente dall'urologo con l'esplorazione rettale e la misura del PSA (C).

Gli uomini con aumentato rischio, come ad esempio quelli con familiarità per il cancro della prostata, possono beneficiare di uno screening iniziato ancor più precocemente (C).

Carcinoma del polmone (Tab. XXXVII)

Definizione. Il cancro del polmone è fra le più importanti cause di morte fra gli uomini e le donne. È associato ad una prognosi molto sfavorevole.

Incidenza. L'incidenza del cancro del polmone fra i pazienti trapiantati di rene oscilla fra lo 0.5% e 0.7% (58). Nel Registro ERA-EDTA, il polmone è la localizzazione più frequente del cancro nei pazienti maschi, sebbene l'incidenza globale del cancro del polmone sia più bassa nei pazienti trapiantati di rene rispetto alla popolazione generale (45). Si è pensato che l'esclusione dei fumatori con pneumopatia cronica dal trapianto, potesse in parte spiegare questa differenza (45).

Il cancro del polmone rappresenta approssimativamente il 5.5% di tutte le neoplasie maligne nei pazienti trapiantati, come riportato dal Registro dei Tumori di Cincinnati (2). Il cancro del polmone si sviluppa ad un'età più giovanile nei trapiantati rispetto alla popolazione generale, i tumori a piccole cellule sono più frequenti delle altre forme di cancro del polmone (57).

Rischio associato al cancro del polmone. I pazienti con cancro del polmone generalmente presentano sintomi correlabili all'interessamento delle vie respiratorie. Metastasi a distanza e sindromi paraneoplastiche sono spesso presenti. La sopravvivenza a 5 anni nella popolazione in generale è inferiore al 13% (60). Nei pazienti trapiantati renali, come riportata dal Registro ERA-EDTA, a 5 anni, è inferiore al 15% (46).

Razionale delle raccomandazioni. Il cancro del polmone è associato ad alta mortalità sia nella popolazione generale che nei trapiantati. Il tumore del polmone ha una delle peggiori prognosi e può essere curato solo quando è diagnosticato e chirurgicamente rimosso negli stadi iniziali (59). Purtroppo, il cancro del polmone rimane asintomatico fino a quando non ha raggiunto degli stadi avanzati (59). Inoltre lo screening per il cancro del polmone in individui asintomatici, mediante RX del torace o mediante esame citologico dell'escreato, non si è dimostrato efficace per ridurre il tasso di mortalità e perciò non è raccomandato nella popolazione generale (59). Quando il cancro del polmone è rilevato radiologicamente, possono essere già presenti delle metastasi, e questo è un ovvio limite dello screening radiologico.

La sensibilità dell'esame citologico dell'escreato per il cancro del polmone è bassa (circa 10%) (59). È stato segnalato che la Tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace nei pazienti ad alto rischio, migliora molto la possibilità di diagnosticare il cancro del polmone ad uno stadio precoce e dunque potenzialmente curabile (60). Resta comunque non chiaro quanto tale esame sia efficace come screening nei pazienti trapiantati di rene ad alto rischio, come i fumatori.

Tabella XXXVII Carcinoma del polmone

• Incidenza

È stata riportata un'incidenza <1% nei trapiantati di rene.

Rappresenta il 5.5% di tutte le neoplasie nel trapiantato e il 9% di tutti i tumori escludendo quelli della pelle.

• Rischio

Nella popolazione generale il cancro del polmone è la principale causa di morte legata ai tumori sia nell'uomo sia nella donna. La sopravvivenza a 5 anni sia nella popolazione generale che nei trapiantati di rene è <15%.

• Razionale delle raccomandazioni

Il cancro del polmone può essere curato se diagnosticato molto precocemente. Il cancro del polmone rimane spesso silente fino a quando raggiunge ad uno stadio avanzato (estesa invasione locale e metastasi a distanza).

• Raccomandazioni (A, C)

I pazienti dovrebbero essere sollecitati ad astenersi dal fumo (A). Lo screening non è generalmente consigliato. Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'utilità della TAC nei pazienti ad alto rischio (C).

Bibliografia

1. Penn I. Skin disorders in organ transplant recipients: External anogenital lesions. *Arch Dermatol* 1997; 133: 221-3.
2. Penn I. Neoplastic complications of transplantation. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 233-9.
3. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JPA. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346: 403-6.
4. Hartevelt MM, Bavinck JNB, Kootte AMM, Vermeer BJ, Vandembroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506-9.
5. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 274-8.
6. Blohmé I, Brynner H. Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation* 1985; 39: 23-5.
7. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, et al. Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 802-11.
8. United States Preventive Services Task Force: Screening for skin cancer. In: Di Guiseppi C, Atkins D, Woolf S, eds. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pp 141-52.
9. Cassileth BR, Clark WH Jr, Lusk EJ, Frederick BE, Thompson CJ, Walsh WP. How well do physicians recognize melanoma and other problem lesions? *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 555-60.
10. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: Analysis of 65 cases. *Cancer* 1986; 58: 611-6.
11. Fairley CK, Sheil AGR, McNeil JJ, et al. The risk of anogenital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol* 1994; 41: 101-5.
12. Penn I. *De novo* malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 56-63.
13. Odajnyk C, Muggia FM. Treatment of Kaposi's sarcoma: Overview and analysis by clinical setting. *J Clin Oncol* 1986; 3: 1277-85.
14. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 60: 1485-91.
15. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 669-73.

16. Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: Report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994; 14: 121-6.
17. Doutrelepon J-M, De Pauw L, Gruber SA, et al. Renal transplantation exposes patients with previous Kaposi's sarcoma to a high risk of recurrence. *Transplantation* 1996; 62: 463-6.
18. Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, et al. Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients: Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile de France (GCIF). *Transplantation* 1999; 67: 1236-42.
19. Storm HH. Cancers of the soft tissues. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 197-217.
20. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders: ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 1999; 68: 1517-25.
21. Savage P, Waxman J. Post-transplantation lymphoproliferative disease. *Q J Med* 1997; 90: 497-503.
22. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-6.
23. Srivastava T, Zwick DL, Rothberg PG, Warady BA. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 748-54.
24. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: Acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N Engl J Med* 1982; 306: 913-8.
25. Lieberman J, Bucksbaum R. Using T cells to treat B-cell cancers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1231-3.
26. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723-8.
27. Basgoz N, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 9: 901-23.
28. Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995; 59: 240-4.
29. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 431-45.
30. Nalesnik MA. Involvement of the gastrointestinal tract by Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 (suppl 1): S92-100.
31. Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Frizzera G, et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation: Clinical, pathologic, and virologic findings and implications for therapy. *Ann Surg* 1983; 198: 356-69.
32. Crompton CH, Cheung RK, Donjon C, et al. Epstein-Barr virus surveillance after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1182-9.
33. Savoie A, Perpete C, Carpentier L, Joncas J, Alfieri C. Direct correlation between the load of Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in the peripheral blood of pediatric transplant patients and risk of lymphoproliferative disease. *Blood* 1994; 83: 2715-22.
34. Kliem V, Kolditz M, Behrend M, et al. Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11: 255-8.
35. Sheil AGR, Disney APS, Mathew TG, Amiss N. *De novo* malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1383-4.
36. Bokemeyer C, Thon WF, Brunkhorst T, Kuczyk MA, Pichlmayr R, Kliem V. High frequency of urothelial cancers in patients with kidney transplantations for end-stage analgesic nephropathy. *J Cancer* 1996; 32A: 175-6.
37. Levine LA, Gburek BM. Acquired cystic disease and renal adenocarcinoma following renal transplantation. *J Urol* 1994; 151: 129-32.
38. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 480-5.
39. Cogne-Van Weydevelt F, Chautard D, et al. Host renal cell carcinoma in kidney transplanted patient: Ultrasonography screening study. *Transplant Proc* 1995; 27: 1786-8.
40. Jeng LB, Huang CC, Lai MK, Chu SH. Hepatocellular carcinoma in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1273-4.
41. Khakoo SI, Grellier LFL, Soni PN, Bhattacharya S, Dusheiko GM. Etiology, screening, and the treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1121-45.
42. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996; 171: 422-34.
43. ter Haar-van Eck SA, Rischen-Vos J, Chadha-Ajwani S, Huikeshoven FJM. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporine. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 58-61.
44. National Cancer Institute. Screening for Cervical Cancer [Pamphlet], Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1996 ACOG committee opinion. Recommendations on frequency of Pap test screening. Number 152-March 1995. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 210-1.
45. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: The EDTA-ERA Registry experience. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 1): S74-80.
46. Weiss NS. Risk of breast cancer after renal or cardiac transplantation. *Lancet* 1995; 346: 1422.
47. Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993; 72 : 2186-9.
48. United States Preventive Services Task Force: Screening for breast cancer. In: Di Guiseppi C, Atkins D, Woolf S, eds. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; pp 73-87.
49. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW: Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1089-96.
50. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: Update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 150-3.
51. Stewart T, Henderson R, Grayson H, Opelz G. Reduced incidence of rectal cancer, compared to gastric and colonic cancer, in a population of 73,076 men and women chronically immunosuppressed. *Clin Cancer Res* 1998; 3: 51-5.
52. United States Preventive Services Task Force: Screening for colorectal cancer. In: Di Guiseppi C, Atkins D, Woolf S, eds. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1996; pp. 89-103.
53. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
54. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-7.
55. Konety BR, Tewari A, Howard RJ, et al. Prostate cancer in the post-transplant population. *Urology* 1998; 52: 428-32.
56. United States Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer. In: Di Guiseppi C, Atkins D, Woolf S, eds. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; pp119-34.
57. National Cancer Institute: Screening for Prostate Cancer [Pamphlet], Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1998.
58. Delcambre F, Pruvot FR, Ramon P, et al. Primary bronchogenic carcinoma in transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 2884-5.
59. United States Preventive Services Task Force: Screening for lung cancer. In: Di Guiseppi C, Atkins D, Woolf S, eds. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1996; pp 135-9.
60. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.

VI Infezioni

Infezione da CMV (Tab. XXXVIII)

Incidenza. L'incidenza e la severità di questa infezione virale dipendono dallo stato immune del donatore e del ricevente nei confronti del virus e dall'intensità della terapia immunosoppressiva impiegata.

L'incidenza di un'infezione "primaria" è generalmente inferiore al 5% nel caso in cui sia il ricevente che il donatore non siano mai stati esposti al virus e quindi risultano anticorpo-negativi (R-/D-), oscilla fra il 25 e il 40% nel caso in cui lo stato immune anti-virale del ricevente e del donatore siano del tipo R+/D+ o R+/D-, e aumenta sensibilmente fino al 50-75% nei casi in cui il ricevente non abbia anticorpi anti-CMV mentre il donatore risulti anticorpo-positivo (R-/D+). Quest'ultima condizione rappresenta l'evenienza più temibile dal punto di vista delle conseguenze cliniche (1). Il livello dell'immunosoppressione può influenzare sensibilmente la probabilità di sviluppare la malattia. In uno studio prospettico è stato osservato che nessuno dei pazienti con profilo anticorpale R-/D- sviluppava la malattia indipendentemente dall'uso di anticorpi monoclonali, mentre nel gruppo di pazienti con profilo R+/D+ o R+/D-, trattati con anticorpi monoclonali, avevano un rischio di sviluppare la malattia 5 volte più alto di quelli non trattati (2).

Nello studio cooperativo europeo sul Micofenolato Mofetil (MMF), l'incidenza dell'infezione era molto più alta nel gruppo dei pazienti trattati con 3 g/die rispetto a quelli trattati con dosi di 2 g/die o con placebo (36% vs 8%) (3).

Rischi connessi all'infezione. L'infezione comporta un sensibile aumento della morbilità e una ridotta sopravvivenza sia dell'organo che del paziente (4).

La malattia si può manifestare in forma benigna come una sindrome febbrile simil influenzale con mialgie, leuco e/o piastrinopenia, oppure, meno frequentemente, in una forma più grave e potenzialmente mortale.

Infine, l'infezione può favorire l'insorgenza d'altre infezioni e di episodi di rigetto acuto. Dai dati del registro UNOS su oltre 47.000 trapianti risulta che i reni dei donatori CMV positivi (D+) avevano una sopravvivenza a 3 anni dell'organo più bassa del 4% rispetto a quella dei donatori CMV negativi (D-) (5).

Razionale della terapia. L'obiettivo principale è quello di prevenire l'infezione. È necessario selezionare e trattare con la profilassi anti-virale soltanto i pazienti che sono particolarmente esposti al rischio di sviluppare l'infezione. Con questo approccio si potrebbero ridurre i costi del trattamento, evitando di esporre indiscriminatamente tutti i pazienti ad un rischio terapeutico non necessario e prevenendo l'insorgenza di ceppi virali resistenti. Per raggiungere questi scopi è necessario effettuare un periodico

screening sia prima del trapianto che nella prima fase post-trapianto degli anticorpi anti-CMV.

Esistono vari test di laboratorio per la diagnosi dell'infezione. Sia la determinazione periodica del titolo anticorpale che le tradizionali colture virali sono utili per diagnosticare un'infezione in atto o che si è già sviluppata, ma non sembrano altrettanto utili nei casi di infezione in fase di incubazione.

Per la ricerca di una viremia precoce il test più comunemente impiegato è quello che è effettuato sui leucociti periferici, mediante anticorpi monoclonali diretti contro l'antigene pp65 del virus. Questo test, altamente sensibile e specifico (87.5% e 92.5%), permette di rilevare in tempi rapidi e in modo quantitativo la presenza in circolo dell'antigene virale 8 giorni prima dell'inizio dei sintomi. Anche la citometria di flusso consente una precoce individuazione della viremia mediante la quantificazione dei leucociti contenenti l'antigene pp65.

Le tecniche di amplificazione (PCR) per la ricerca del DNA virale nei leucociti possiedono una sensibilità e specificità del 100% e sono in grado di svelare la presenza in circolo del virus 8-13 giorni prima dell'inizio dei sintomi, ma hanno uno scarso potere predittivo nei riceventi che sono siero-positivi all'epoca del trapianto.

In sintesi sia le tecniche che impiegano anticorpi monoclonali che le tecniche di amplificazione si sono rilevate estremamente sensibili e specifiche ma il loro potere predittivo nei pazienti con differenti profili di rischio nei confronti dell'infezione da CMV, non è stato ancora definitivamente indagato né si conosce il rapporto costo beneficio per individuare i pazienti che potrebbero beneficiare della terapia preventiva.

Le raccomandazioni che sono state proposte per la profilassi antivirale si basano principalmente sul profilo di rischio (1). In particolare, la profilassi è fortemente raccomandata nel caso di un profilo R+/D+ o R+/D- o R-/D+ specialmente se viene usata la terapia con globuline anti-linfocitarie; invece, è discrezionale nel caso di un profilo R+/D- se non viene usata la terapia con globuline anti-linfocitarie, mentre non è necessaria nel caso di un profilo R-/D- indipendentemente dall'uso di globuline anti-linfocitarie.

Tabella XXXVIII - Infezione da CMV

- **Incidenza**

L'incidenza e la severità dell'infezione dipendono dallo stato immune del donatore e del ricevente nei confronti del virus e dall'intensità della terapia immunosoppressiva impiegata.

- **Rischio**

Comporta un sensibile aumento della morbilità e una ridotta sopravvivenza sia del paziente che dell'organo.

- **Razionale delle raccomandazioni**

Onde evitare di esporre indiscriminatamente tutti i

pazienti ad un rischio terapeutico non necessario, oltre che costoso, e per prevenire l'insorgenza di ceppi virali resistenti, bisogna selezionare e trattare con la profilassi anti-virale soltanto i pazienti che sono particolarmente esposti al rischio di sviluppare l'infezione.

• **Raccomandazioni (B, C)**

Periodico screening post-trapianto del titolo anticorpale, delle tradizionali colture virali, della ricerca con anticorpi monoclonali dell'antigene pp65 sui leucociti periferici (C), e della viremia mediante la PCR (B); la profilassi è fortemente raccomandata (evidenza di grado A) nel caso di un profilo R+/D+ o R+/D- o R-/D+, specialmente se viene usata la terapia con globuline anti-linfocitarie; è discrezionale (evidenza di grado C) nel caso di un profilo R+/D+ o R+/D- se non viene usata la terapia con globuline anti-linfocitarie; non è necessaria (evidenza di grado D) nel caso di un profilo R-/D- indipendentemente dall'uso di globuline anti-linfocitarie. Quindi è sempre necessaria nel caso di un profilo D+/R-.

Influenza di tipo A e B (Tab. XXXIX)

Incidenza. Sebbene l'esatta incidenza di questa infezione nei trapiantati sia sconosciuta, si può ragionevolmente ritenere che essa sia uguale se non addirittura superiore a quella osservata nella popolazione generale.

Rischi connessi all'infezione. Nella condizione di immunosoppressione in cui si trovano i pazienti trapiantati, l'influenza può manifestarsi con un quadro clinico più grave di quello che si osserva comunemente e può diventare un'infezione potenzialmente mortale (6).

Razionale. È stato accertato che molti trapiantati rispondono alla vaccinazione anti-influenzale sebbene la proporzione di quelli che esibiscono una risposta anticorpale adeguata ad indurre uno stato di immunizzazione sia più bassa di quella che si osserva nella popolazione generale. D'altra parte la vaccinazione non provoca rigetti acuti né eventi avversi clinicamente importanti, per cui il suo uso appare ampiamente giustificato (7).

Raccomandazioni terapeutiche. Sulla base di queste osservazioni sono state proposte le seguenti raccomandazioni (8):

- vaccinare i pazienti trapiantati una volta l'anno nei mesi invernali;
- vaccinare una volta l'anno gli operatori sanitari dedicati all'assistenza dei trapiantati onde prevenire le complicanze e ridurre la morbilità e la mortalità sia in loro stessi che nei pazienti;
- impiegare la profilassi con i farmaci antivirali amantadina o rimantadina (efficaci soltanto per il tipo B), oppure zanamivir o seltamivir (efficaci nel tipo A e B) entro le prime 36-48 ore dalla comparsa dei primi sintomi e limitatamente ai periodi a rischio di esposizione alla malattia

(stagione invernale), nei pazienti trapiantati che non sono stati ancora vaccinati, in quelli che non possono essere vaccinati o in quelli in cui si sospetta una inadeguata risposta anticorpale alla vaccinazione per l'alto livello di immunosoppressione.

Tabella XXXIX - Influenza di tipo A e B

• **Incidenza**

L'incidenza è sconosciuta ma si ritiene che sia almeno uguale a quella osservata nella popolazione generale.

• **Rischio**

Comporta un sensibile aumento della morbilità ed è potenzialmente mortale.

• **Razionale delle raccomandazioni**

Molti trapiantati rispondono alla vaccinazione anti-influenzale sebbene la proporzione di quelli che esibiscono una risposta immunizzante sia più bassa di quella che si osserva nella popolazione generale; e d'altra parte siccome la vaccinazione non provoca rigetti acuti né eventi avversi clinicamente importanti, il suo uso appare ampiamente giustificato.

• **Raccomandazioni (A, B)**

Vaccinare i pazienti trapiantati una volta l'anno nei mesi invernali (A); vaccinare una volta l'anno gli operatori sanitari dedicati all'assistenza dei trapiantati per proteggere se stessi e i pazienti (A); impiegare la profilassi con i farmaci antivirali amantadina o rimantadina (efficaci soltanto per il tipo B), oppure zanamivir o seltamivir (efficaci nel tipo A e B) entro le prime 36-48 ore dalla comparsa dei primi sintomi e limitatamente ai periodi a rischio di esposizione alla malattia (stagione invernale), nei pazienti trapiantati che non sono stati ancora vaccinati, in quelli che non possono essere vaccinati o in quelli in cui si sospetta una inadeguata risposta anticorpale alla vaccinazione per l'alto livello di immunosoppressione (B).

Tubercolosi (Tab. XL)

Incidenza. Il rischio di questa infezione è da 7 a 50 volte più alto tra i pazienti trapiantati rispetto alla popolazione generale e l'incidenza varia a seconda delle aree geografiche tra l'1 e il 4%.

La malattia si può sviluppare in qualsiasi momento dopo il trapianto, avendo come sede più frequente di localizzazione quella polmonare (63%). Meno frequenti sono la forma disseminata (25%) e quella extrapolmonare (12%) (9).

Rischi connessi all'infezione. In un'alta percentuale di pazienti (31%) la malattia ha un decorso clinico fatale e comporta un alto tasso di morbilità (9).

Razionale della terapia. Allo stato attuale delle conoscenze, vista la bassa prevalenza della malattia e il rischio dell'epatotossicità dell'isoniazide, non vi sono elementi

che sembrano giustificare un uso indiscriminato della profilassi con isoniazide per tutti i pazienti trapiantati. La profilassi va riservata soltanto ai casi con chiari indizi di un'infezione latente e che, pertanto, sono ad alto rischio di una riattivazione della malattia dopo il trapianto.

Per tutti i pazienti candidati al trapianto le linee guida raccomandano, oltre che una attenta indagine anamnestica, un accurato esame obiettivo, un Rx Torace e, se indicati, esami batteriologici e colturali specifici, l'esecuzione della Mantoux o di un altro idoneo test cutaneo che costituisce un efficace metodo di screening per individuare i pazienti a rischio di infezione.

Per quanto concerne il rischio di epatotossicità dell'isoniazide, prima di iniziare la terapia e durante il follow up è necessario un monitoraggio dei principali parametri di laboratorio della funzione epatica (enzimi epatici e bilirubinemia).

Raccomandazioni terapeutiche. Considerato che i trapiantati renali sono a tutti gli effetti una popolazione ad alto rischio per la tubercolosi, recentemente il "Center for Disease Control and Prevention" ha proposto le seguenti raccomandazioni (10):

– i trapiantati che non hanno avuto una tubercolosi attiva e che non hanno ricevuto un adeguato screening per questa infezione prima del trapianto o che successivamente sono stati esposti alla tubercolosi, dovrebbero effettuare la Mantoux o un altro test cutaneo idoneo e un Rx Torace;

– i pazienti che hanno una Mantoux positiva e non hanno mai ricevuto un adeguato trattamento, quelli che hanno una storia di malattia tubercolare e presentano segni radiologici suggestivi di una tubercolosi latente, quelli che hanno una storia di una recente esposizione alla tubercolosi o sono stati trapiantati con rene da donatori con Mantoux positiva, dovrebbero essere trattati preventivamente con isoniazide e vitamina B6 per 6-9 mesi.

Tabella XL - Tubercolosi

• Incidenza

L'incidenza tra i trapiantati è più alta di quella che si riscontra nella popolazione generale e oscilla, a seconda delle aree geografiche, tra 1 e 4%.

• Rischio

Comporta un sensibile aumento della morbilità e della mortalità.

• Razionale delle raccomandazioni

I candidati al trapianto dovrebbero essere sottoposti a una serie di esami di screening per individuare i pazienti a rischio di infezione.

• Raccomandazioni (B)

I trapiantati che non hanno avuto una TBC attiva e che non hanno ricevuto un adeguato screening pre-trapianto o che successivamente sono stati esposti al rischio dell'infezione, dovrebbero effettuare la Mantoux o un altro test cutaneo idoneo e un Rx

Torace (B);

i pazienti che hanno una Mantoux positiva e non hanno mai ricevuto un adeguato trattamento, quelli che hanno una storia di TBC e presentano segni radiologici suggestivi di una TBC latente, quelli con una storia di recente esposizione alla TBC o che sono stati trapiantati con rene da donatori con Mantoux positiva, dovrebbero essere trattati preventivamente con Isoniazide e Vitamina B6 per 6-9 mesi (B).

Infezione da *Streptococcus pneumoniae* (Tab. XLI)

Incidenza. Secondo i pochi dati disponibili, la prevalenza di questa infezione nei trapiantati è del 7% con una incidenza annuale dell'1% nei pazienti non vaccinati (11).

Rischi connessi all'infezione. Ha un alto tasso di morbilità ed è potenzialmente fatale.

Razionale della terapia e Raccomandazioni. La vaccinazione anti-pneumococcica si è rivelata sicura ed efficace ma è necessario ripeterla ogni due anni a causa della progressiva riduzione del titolo anticorpale protettivo (12).

Tabella XLI - Infezione da *Streptococcus pneumoniae*

• Incidenza

È approssimativamente dell'1% per anno nei pazienti non vaccinati.

• Rischio

È un'infezione potenzialmente mortale con un alto rischio di sepsi.

• Razionale delle raccomandazioni e Raccomandazioni (B)

La vaccinazione anti-pneumococcica si è rivelata sicura ed efficace ma è necessario ripeterla ogni due anni a causa della progressiva riduzione del titolo anticorpale protettivo (B).

Polmonite da *Pneumocystis carinii* (Tab. XLII)

Incidenza. Nel corso degli anni si è verificato un progressivo aumento dell'incidenza di quest'infezione tra i trapiantati renali che non ricevano profilassi e attualmente risulta circa il 10%. È stato anche osservato che la terapia degli episodi di rigetto acuto, la contemporanea presenza dell'infezione da CMV e l'età avanzata del ricevente aumentano sensibilmente il rischio dell'infezione (13).

Rischi connessi all'infezione. Dopo il trapianto renale può causare la morte del paziente e comunque comporta un alto tasso di morbilità.

Razionale della terapia e Raccomandazioni. La profilassi con il Bactrim si è dimostrata altamente efficace nel ridurre l'incidenza dell'infezione, è relativamente priva di importanti effetti secondari indesiderati, a parte un modesto e reversibile aumento della creatinemia (15%), e offre il beneficio aggiuntivo di un minor numero di infezioni delle vie urinarie (14).

Anche se mancano precise indicazioni sulla durata e sulle dosi ottimali della profilassi, essa è molto raccomandata durante le prime settimane dopo il trapianto quando la terapia immunosoppressiva è più intensa e soprattutto durante la terapia degli episodi di rigetto acuto.

Tabella XLII - Infezione da *Pneumocystis carinii*

• Incidenza

Risulta circa il 10% tra i trapiantati renali che non ricevano profilassi.

• Rischio

È un'infezione potenzialmente mortale con un alto tasso di morbilità.

• Razionale delle raccomandazioni e Raccomandazioni (A)

La profilassi con il Bactrim si è dimostrata altamente efficace ed è relativamente priva di importanti effetti secondari indesiderati;

anche se mancano precise indicazioni sulla durata e sulle dosi ottimali della profilassi, essa viene fortemente raccomandata (A) durante le prime settimane dopo il trapianto quando la terapia immunosoppressiva è più intensa e soprattutto durante la terapia degli episodi di rigetto acuto;

nei pazienti che non tollerano il Bactrim, si possono usare in alternativa il Dapsone o la Pentamidina o l'Atovaquone (A).

Epatite B (Tab. XLIII)

Incidenza. La presenza di una epatite cronica si riscontra nel 5-15% dei trapiantati renali, nella maggior parte dei quali l'agente responsabile è il virus C dell'Epatite (HCV) e soltanto in una piccola percentuale, circa l'1-5%, l'epatopatia è correlata alla infezione del virus B dell'Epatite (HBV).

Nei trapiantati l'infezione è quasi sempre riconducibile al periodo degli anni trascorsi in dialisi, più raramente al contagio con l'organo di un donatore infetto e ancora molto più di rado alla riespressione dopo il trapianto dell'antigene di superficie (HBsAg) del virus o alla riemersione di un'infezione latente.

Rischi connessi all'infezione. Sebbene gli effetti di quest'infezione nei trapiantati siano ancora controversi, concordemente si ritiene che essa determini un consistente aumento della morbilità e della mortalità sia attraverso

una riattivazione della replicazione virale sia attraverso la ripresa del danno parenchimale.

In ogni caso, è stato definitivamente accertato che la coesistenza dell'infezione da HBV e da HCV peggiora la prognosi del trapianto (15).

Razionale della terapia e raccomandazioni. Idealmente tutti i trapiantati dovrebbero essere vaccinati contro l'HBV prima del trapianto o ancora meglio prima dell'inizio della dialisi.

Poiché la terapia immunodepressiva potrebbe ridurre la risposta anticorpale, è stato raccomandato di usare dosi più alte di vaccino (16) e di effettuare uno screening periodico del titolo anticorpale ripetendo eventualmente la vaccinazione quando il titolo si riduce al di sotto di 10 mIU/mL (17).

Recentemente è stato segnalato in un piccolo campione di trapiantati renali con epatite cronica attiva da HBV che la terapia con Lamivudina produceva la normalizzazione delle transaminasi (18, 19).

Per quanto concerne i marker sierologici dell'infezione, bisogna ricordare che nei trapiantati renali e più in generale negli uremici, le transaminasi non sono considerate un marker sensibile del danno epatico, non si correlano con l'estensione delle lesioni istologiche epatiche, né sono specifiche poiché potrebbero aumentare per effetto di un danno epatico indotto da farmaci e/o da altri virus.

Invece, l'HBsAg è il marker sierologico distintivo dell'infezione, la sua scomparsa è seguita dall'aumento degli anticorpi anti-HBs che conferiscono uno stato d'immunità contro l'infezione. In alcuni pazienti esiste una "finestra temporale" tra la scomparsa dell'HBsAg e la comparsa degli anticorpi. Durante questo periodo l'identificazione degli anticorpi di classe IgM contro l'antigene "core" del virus (anti-HBc IgM) è l'unico mezzo per fare diagnosi di un'epatite virale acuta, la cui guarigione è segnalata dalla successiva comparsa degli stessi anticorpi della classe IgG (anti-HBc IgG).

L'antigene "e" del virus (HBeAg) è un marker d'attiva replicazione virale e d'infettività. La sua presenza si accompagna spesso alla presenza nel siero di DNA virale. La sierconversione dallo stato di HBeAg positivo ad anti-HBe positivo si associa generalmente con la scomparsa del DNA virale dal siero.

Tabella XLIII Epatite B

• Incidenza

A seconda delle aree geografiche oscilla fra il 2 e il 5%.

• Rischio

Sebbene gli effetti di questa infezione nei trapiantati siano ancora controversi, concordemente si ritiene che essa determini un consistente aumento della morbilità e della mortalità.

• Razionale delle raccomandazioni

Poiché l'infezione si acquisisce quasi sempre prima

del trapianto, idealmente tutti i trapiantati dovrebbero essere vaccinati contro l'HBV prima del trapianto o ancora meglio prima dell'inizio della dialisi. La vaccinazione si è rivelata molto efficace e ha determinato una sensibile riduzione dell'incidenza dell'infezione. È stato segnalato in un piccolo campione di trapiantati renali con epatite cronica attiva da HBV, che la terapia con Lamivudina produceva la normalizzazione delle transaminasi.

• Raccomandazioni (A, C, D)

La vaccinazione è fortemente raccomandata (A) nei trapiantati che non hanno alcuna evidenza di una infezione pregressa o in atto e che non erano stati vaccinati prima del trapianto; poiché la terapia immunodepressiva potrebbe ridurre la risposta anticorpale, i pazienti vaccinati che sono HBsAg negativi dovrebbero effettuare uno screening annuale del titolo anticorpale ripetendo eventualmente la vaccinazione a dosi più alte quando il titolo si riduce al di sotto di 10 mIU/ml (C); i pazienti HBsAg positivi dovrebbero essere trattati con Lamivudina (100 mg/die) dal momento del trapianto per almeno 18-24 mesi (C); i pazienti che erano stati sottoposti pre-trapianto ad una accurata ricerca dei marker sierologici dell'infezione, non necessitano post-trapianto di screening sierologici periodici; nei trapiantati renali e più in generale negli uremici, le transaminasi non sono considerate un marker sensibile e specifico dell'attività dell'infezione (D).

Epatite C (Tab. XLIV)

Incidenza. Gli anticorpi anti-HCV si riscontrano nel 10-40% dei trapiantati renali e la maggioranza di questi risultano HCV-RNA positivi (20).

Rischi connessi all'infezione. Sebbene gli effetti di quest'infezione sulla prognosi del trapianto renale siano ancora controversi, comunemente si ritiene che essa determini un aumento delle sepsi e della mortalità per epatite cronica (21). D'altra parte è noto che l'infezione si può associare a forme di glomerulonefriti mediate da immunocomplessi (22).

Razionale della terapia e Raccomandazioni. Non esiste terapia sicura ed efficace contro l'Epatite C e siccome il trattamento con Interferon alfa può provocare un peggioramento acuto della funzione del rene trapiantato, la migliore strategia possibile consiste nel trattare con questo farmaco, o con la Ribavirina, i pazienti HCV positivi prima del trapianto (23).

Gli anticorpi anti-HCV sono il principale marker sierologico dell'infezione mentre la positività di RNA virale mediante il test di amplificazione (PCR) indica la presenza di un'attiva replicazione virale e viene anche

impiegato per quantificare la carica virale e per i sottotipi genomici del virus.

Anche per l'Epatite C, bisogna ricordare che le transaminasi non costituiscono un indice sensibile e specifico dell'entità del danno epatico: soltanto nel 40-50% dei trapiantati renali con infezione da HCV esiste l'evidenza bioumorale d'epatopatia cronica (24).

Tabella XLIV - Epatite C

• Incidenza

Il 10-40% dei trapiantati renali risulta anti-HCV positiva e la maggioranza di questi è HCV-RNA positiva.

• Rischio

Sebbene gli effetti di questa infezione sulla prognosi del trapianto renale siano ancora controversi, comunemente si ritiene che essa determini un aumento delle sepsi e della mortalità per epatite cronica. D'altra parte è noto che l'infezione si può associare a forme di glomerulonefriti mediate da immunocomplessi.

• Razionale delle raccomandazioni

Non è stata mai dimostrata nei trapiantati l'esistenza di una terapia sicura ed efficace contro l'Epatite C e siccome il trattamento con Interferon alfa può provocare un peggioramento acuto della funzione del rene trapiantato, la migliore strategia possibile consiste nel trattare con questo farmaco i pazienti HCV positivi prima del trapianto.

• Raccomandazioni

Sebbene la ricerca dell'infezione rappresenti una tappa importante del processo di valutazione pre-trapianto, lo screening periodico e routinario dei markers dell'infezione post-trapianto non è necessario; non è raccomandata alcuna misura di profilassi per l'Epatite C dopo il trapianto.

Altre infezioni (Tab. XLV)

Incidenza. Dopo l'avvento delle grandi vaccinazioni di massa, malattie come il morbillo, la parotite, la rosolia, la varicella, la difterite, la pertosse, la poliomielite, il tetano e l'infezione da *haemophilus influenzae* sono ormai diventate rare.

Rischi connessi all'infezione. Sebbene rare, nei pazienti immunodepressi queste infezioni si possono manifestare con quadri clinici più severi di quanto si osserva nella popolazione in generale e possono essere potenzialmente mortali.

Razionale della terapia e Raccomandazioni. La vaccinazione contro queste infezioni appare priva di rischi sebbene nei pazienti trapiantati possa essere meno efficace e soprattutto meno duratura rispetto a quella che si osserva nella popolazione in generale. Si raccomanda di

non usare vaccini con virus vivi e attenuati poiché nei soggetti immunodepressi potrebbero provocare una malattia potenzialmente mortale (25).

Tabella XLV - Altre infezioni

• Incidenza

Dopo l'avvento delle vaccinazioni di massa, il morbillo, la parotite, la rosolia, la difterite, il tetano, la pertosse e la poliomielite sono diventate rare, mentre sono relativamente più frequenti l'infezione da *haemophilus influenzae* e la varicella.

• Rischio

Nei pazienti immunodepressi queste infezioni si posso-

no manifestare con quadri clinici più severi di quanto si osserva nella popolazione in generale e possono essere potenzialmente mortali.

• Razionale delle raccomandazioni e Raccomandazioni

La vaccinazione contro queste infezioni appare priva di rischi, sebbene nei pazienti trapiantati possa essere meno efficace e soprattutto meno duratura rispetto a quella che si osserva nella popolazione in generale. Si raccomanda di non usare vaccini con virus vivi e attenuati poiché nei soggetti immunodepressi potrebbero provocare una malattia potenzialmente mortale.

Bibliografia

- Jassal SV, Roscoe JM, Zaltzman JS, et al. Clinical practice guidelines: Prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1697-708.
- Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53: 68-72.
- Moreso F, Seron D, Morales JM, et al. Incidence of leukopenia and cytomegalovirus disease in kidney transplants treated with mycophenolate mofetil combined with low cyclosporine and steroid doses. *Clin Transplant* 1998; 12: 198-205.
- Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, Spitznagel EL, Dunagan WC, Bailey TC. The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: Implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 428-34.
- Hirata M, Terasaki PI, Cho YW. Cytomegalovirus antibody status and renal transplantation: 1987-1994. *Transplantation* 1996; 62: 34-7.
- Mauch TJ, Bratton S, Myers T, Krane E, Gentry SR, Kashtan CE. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 1994; 94: 225-9.
- Furth SL, Neu AM, Sullivan EK, Gensler G, Tejani A, Fivush BA. Immunization practices in children with renal disease: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 443-6.
- Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49: 1-38.
- Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain: Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997; 63: 1278-86.
- American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (RR-6): 1-54.
- Linnemann CC Jr, First MR. Risk of pneumococcal infections in renal transplant patients. *JAMA* 1979; 241: 2619-21.
- Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1554-6.
- Branten AJ, Beckers PJ, Tiggeler RG, Hoitsma AJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1194-7.
- Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996; 156: 177-88.
- Rostaing L, Izopet J, Cisterne J-M, et al. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients. *Transplantation* 1998; 65: 930-6.
- Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1990; 39 (RR-2): 1-26.
- European Consensus Group on Hepatitis: Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
- Rostaing L, Henry S, Cirterne J-M, Icart J, Durnand D. Efficacy and safety of lamivudine on replication of recurrent hepatitis B after cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1624-7.
- Goffin E, Horsmans Y, Cornu C, Squifflet J-P, Pirson Y. Lamivudine inhibits hepatitis B virus replication in kidney graft recipients. *Transplantation* 1998; 66: 407-9.
- Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994; 45: 238-44.
- Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667-70.
- Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2469-75.
- Casanovas TT, Baliellas C, Sese E, et al. Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. *Transplant Proc* 1995; 27: 2229-30.
- Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327: 910-5.
- Recommended childhood immunization schedule: United States, July-December 1996: Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the Food and Drug Administration (FDA). *MMWR* 1996; 45: 635-8.