

IL TRAPIANTO RENALE DA VIVENTE

Claudio Ponticelli

Oggi il trapianto renale rappresenta la terapia di elezione per la maggior parte dei pazienti affetti da insufficienza renale avanzata. Infatti, rispetto alla dialisi, il trapianto renale offre non solo una attesa di vita più prolungata una volta superato il periodo post-operatorio, ma anche una migliore qualità di vita ed una più completa riabilitazione sociale. I risultati sempre migliori del trapianto renale hanno consentito di ampliarne notevolmente le indicazioni. Fino ad un recente passato pazienti di età superiore a 50 anni, bambini piccoli, pazienti con patologie extra-renali quali diabete, malattie cardiovascolari ed altre patologie venivano considerati ad alto rischio di gravi complicazioni ed erano esclusi dalla lista di idoneità. Oggi le controindicazioni al trapianto sono molto più rare e riguardano soprattutto tumori maligni, gravi infezioni in atto e/o condizioni generali defedate.

Perché il trapianto da vivente?

L'allargamento dei criteri di inclusione ha aperto la possibilità del trapianto ad un numero straordinariamente elevato di pazienti già in dialisi o prossimi alla dialisi. D'altra parte, le opportune misure cautelative prese dai governi occidentali (ad es. obbligo di casco per chi usa motocicli, obbligo di cinture per chi usa autovetture) ha notevolmente ridotto il numero di morti cerebrali causate da traumi cranici. Come conseguenza si ha un progressivo divario tra richiesta di reni e trapianti effettuati.

Per attenuare questo divario, negli ultimi anni è stato accettato un numero sempre maggiore di reni "marginali", al limite dei criteri di accettazione. Così sono stati considerati come donatori idonei soggetti anziani deceduti per emorragia o trombosi cerebrale, soggetti affetti da ipertensione arteriosa o diabete o malattie renali iniziali, soggetti con valori di funzione renale inferiori ai limiti di normalità. In molti paesi occidentali si utilizzano anche i reni di pazienti deceduti con cuore fermo. I risultati di trapianti con reni marginali o da donatori a cuore fermo sono complessivamente discreti, anche se inferiori a quelli ottenuti con reni di soggetti giovani, deceduti per trauma cranico.

Tuttavia, l'ampliamento dei criteri di accettazione per un donatore cadavere non ha attenuato il divario tra richiesta e offerta. In tutte le nazioni si sta assistendo ad un progressivo aumento dei pazienti in lista d'attesa. Negli USA nel 2004 erano in lista d'attesa 80.000 pazienti in dialisi, 4.000 in più rispetto all'anno precedente. In Italia, al Centro Nazionale Trapianti, che riporta un numero di 1657 trapianti renali tra l'1-1 ed il 30-11-2006, al settembre 2006 risultavano in lista attiva 6.397 pazienti in dialisi. Questo dato desta un certo stupore perché i pazienti in dialisi sono oltre 40.000. E' ben vero che molti pazienti in dialisi sono anziani "fragili", con pesanti morbidità che controindicano un trapianto, ma a chi scrive sembra francamente difficile immaginare che solo il 16% dei pazienti italiani in dialisi sia idoneo ad un trapianto renale. E' più realistico pensare che molti nefrologi e loro pazienti non siano informati dei risultati che si possono ottenere con un trapianto renale riuscito.

Comunque, considerando che ogni anno circa 9.000 nuovi pazienti giungono alla dialisi, i tempi di attesa (poco più di 3 anni per chi riceve il trapianto, ma molti pazienti sono in attesa da tempi più lunghi) rischiano di dilatarsi ulteriormente.

Quindi una prima ragione per sostenere il trapianto da vivente è quella di consentire il trapianto renale ad un numero maggiore di persone e di accorciare i tempi di attesa. Esistono però altri importanti vantaggi.

Il trapianto da vivente offre infatti una sopravvivenza renale migliore rispetto al trapianto da cadavere.

Secondo i dati dell'United Network of Organ Sharing che raccoglie i dati di tutti i trapianto d'organo eseguiti negli Stati Uniti, se il donatore vivente è un fratello HLA-identico al ricevente la sopravvivenza renale a 10 anni è del 40% superiore a quella del trapianto da cadavere; **con donatori geneticamente non correlati, ad es. tra coniugi, la sopravvivenza renale a 10 anni è superiore del 20% rispetto al trapianto da cadavere.**

In parte, le migliori probabilità di successo col trapianto da vivente sono dovute al fatto che il rene del donatore vivente ha una funzione normale e non presenta anomalie importanti, mentre il rene da donatore cadavere ha spesso una funzione ridotta al di sotto della norma e può essere danneggiato dalla stessa causa (ipertensione, aterosclerosi, diabete etc) che ha prodotto un'emorragia o una trombosi cerebrale. Ne consegue che non solo la sopravvivenza del trapianto, ma anche la sua funzione saranno migliori. Poiché il potenziale donatore è studiato accuratamente, il rischio di trasmissione al ricevente di infezioni o tumori è praticamente azzerato. Inoltre, nel trapianto da cadavere i reni soffrono spesso delle gravi ipotensioni che si verificano prima della morte cerebrale e degli effetti dei farmaci vasocostrittori, necessari per mantenere una pressione sufficiente alla circolazione generale e renale durante la morte cerebrale. Ciò non avviene ovviamente in caso di donazione da vivente. Infine, va ricordato che il donatore cadavere offre diversi organi vitali (cuore, fegato, spesso anche pancreas e polmoni). In caso di donatori multiorgano i reni sono gli ultimi organi ad essere prelevati, e così si aggrava la loro potenziale sofferenza. Anche i tempi di ischemia fredda, dopo che i reni sono stati prelevati, perfusi e raffreddati, possono essere lunghi (36 ore o più) se i reni vengono prelevati in un ospedale di una regione lontana da quella del ricevente. Tutti questi problemi sono assenti nel caso di trapianto da vivente.

Il trapianto da vivente può essere fatto prima della dialisi?

Un ulteriore importante vantaggio del trapianto da vivente riguarda la possibilità per il ricevente di evitare completamente la dialisi. Questo tipo di trapianto viene chiamato "preemptive". **Vi sono oggi chiare dimostrazioni che i risultati del trapianto, soprattutto nel lungo termine, sono tanto migliori quanto più breve è il periodo di tempo trascorso in dialisi.** Se il confronto avviene tra trapianti preemptive e trapianti eseguiti in pazienti che hanno ricevuto anche una sola dialisi, la differenza di risultati nel lungo termine è netta, e diventa eclatante per pazienti che sono stati sottoposti per anni a terapia dialitica.

Tuttavia, una politica di trapianto preemptive è difficilmente realizzabile col trapianto da cadavere. Infatti, l'utilità clinica di ottenere una più lunga sopravvivenza offrendo il trapianto a pazienti vicini alla dialisi contrasta con l'esigenza etica di non penalizzare ulteriormente i pazienti già in lista d'attesa da anni, sottraendo loro i reni disponibili per assegnarli a pazienti non ancora in dialisi. Ma non c'è motivo per cui il trapianto preemptive non possa (**debba**) essere realizzato qualora vi sia un donatore vivente disponibile. In questo caso si avvantaggia considerevolmente il ricevente senza provocare alcun danno agli altri pazienti in lista d'attesa. Purtroppo non solo molte famiglie di pazienti, ma anche molti nefrologi hanno informazioni scarse o quasi nulle su queste possibilità. Il risultato è che alcuni pazienti ricevono il rene da un loro parente dopo inutili anni di dialisi, magari dopo essersi infettati con i virus dell'epatite o aver subito ripetuti interventi chirurgici per chiusura della fistola arterovenosa o per infezioni nel punto di emergenza cutanea del catetere peritoneale.

Non è il caso di anticipare esageratamente un trapianto preemptive in un paziente con insufficienza renale. Bisogna però considerare che le investigazioni cliniche e le pratiche burocratiche possono richiedere anche mesi prima di essere completate.

E' quindi opportuno iniziare gli accertamenti quando la filtrazione glomerulare scende attorno o sotto i 20 ml/min (grosso modo una creatinina plasmatica attorno a 5 mg/dl per un adulto maschio o 4 mg/dl per una donna), anche se il trapianto dovrebbe essere

effettuato quando la clearance della creatinina scende sotto i 10 ml/min (con creatinina plasmatica attorno a 8-9 mg/dl) oppure in caso di sintomi uremici o cardiovascolari anche iniziali.

Qual'è la normativa legale sul trapianto da vivente?

Il trapianto da donatore vivente è regolato dalla Legge n. 458 del 26 giugno 1967, con successive modifiche. L' articolo 1 recita: “ In deroga al divieto di cui all'art.5 del Codice Civile, è ammesso disporre a titolo gratuito del rene al fine del trapianto tra persone viventi. La deroga è consentita ai genitori, ai figli, ai fratelli germani o non germani del paziente che siano maggiorenni, purché siano rispettate le modalità previste dalla presente legge. Solo nel caso che il paziente non abbia i consanguinei di cui al precedente comma o nessuno di essi sia idoneo o disponibile, la deroga può essere consentita anche per altri parenti e per donatori estranei “. La Legge prevede anche che l'atto di disposizione e destinazione del rene in favore di un determinato paziente sia ricevuto dal pretore del luogo in cui risiede il donatore o ha sede l'Istituto autorizzato al trapianto. Il donatore deve avere raggiunto la maggiore età e la donazione deve essere fatta a titolo gratuito. Qualsiasi patto privato che preveda un compenso in denaro o altra utilità in favore del donatore, per indurlo all'atto di disposizione e destinazione, è nulla e di nessun effetto. Il prelievo e il trapianto del rene possono essere effettuati in Centri per i trapianti di organi, in Istituti universitari, ed in Ospedali ritenuti idonei anche per la ricerca scientifica .

Chi può essere un donatore?

Il trapianto ideale è quello tra gemelli monocoriali. In questo caso non esiste rischio di rigetto e non viene fatta alcuna terapia immunosoppressiva, che è invece necessaria in tutti gli altri casi. Con l'esclusione dei gemelli monocoriali, i risultati migliori si hanno col trapianto tra fratelli che abbiano lo stesso patrimonio di antigeni HLA. Non vi sono invece differenze sostanziali fra trapianti da donatori HLA aploidentici (cioè col 50% di antigeni HLA in comune) e quelli da donatori geneticamente estranei (ad es. trapianto fra coniugi).

Fino a qualche tempo fa, veniva esclusa la possibilità di un trapianto da donatori con gruppo sanguigno AB0 incompatibile. Tuttavia, questo tipo di trapianto è stato praticato largamente già da diversi anni in Giappone, dove la religione proibisce il ricorso a donatori cadaveri, ed è stato più recentemente utilizzato anche in diverse nazioni occidentali. Vi sono due possibili metodiche per eseguire un trapianto da donatore gruppo incompatibile. La prima metodica consiste nell'eseguire uno scambio di reni fra coppie AB0 incompatibili (ad es una madre di gruppo B con figlio di gruppo A donerà il rene ad un paziente di gruppo B con familiare di gruppo A che donerà il rene al figlio della suddetta signora). A questo scambio di reni tra famiglie diverse si è fatto ricorso con successo in diversi centri nord-americani ed in almeno un caso anche in Italia. L'altra metodica, purtroppo avversata da alcuni immunogenetisti italiani, consiste nel trapiantare il rene di un donatore AB0 incompatibile ad un paziente in cui siano stati preventivamente rimossi, con plasmafesi o colonne di immunoadsorbimento, gli anticorpi diretti contro il gruppo sanguigno estraneo. L'esperienza giapponese ha registrato risultati eccellenti anche a lungo termine. Più recentemente il trapianto da donatori gruppo incompatibile è stato eseguito con ottimi risultati anche negli Stati Uniti ed in diverse nazioni europee. L'impiego dei moderni immunosoppressori e di anticorpi monoclonali diretti contro i linfociti produttori di anticorpi circolanti consente oggi di raggiungere con questo tipo di trapianto lo stesso successo ottenuto con trapianti da vivente gruppo-compatibili.

Una premessa indispensabile per la donazione riguarda l'idoneità fisica del potenziale donatore e la sua ferma volontà di donare, indipendentemente da qualsiasi tipo di pressione . Questo secondo aspetto viene vagliato in prima battuta dai clinici del centro dialisi e del

centro trapianti, che possono richiedere l'aiuto dello psicologo in casi controversi. Il candidato viene quindi sottoposto ad una serie di esami clinici e di laboratorio volti ad accertare l'assenza di malattie che possano mettere a rischio il donatore o che possano essere trasmesse al ricevente. Particolare attenzione viene posta alla situazione renale, con accertamenti che valutano la normalità anatomica e funzionale dei reni e delle vie urinarie. La presenza di ipertensione arteriosa, intolleranza al glucosio, età avanzata, obesità, anomalie urinarie minori etc, non rappresenta una controindicazione assoluta, ma richiede un supplemento di investigazioni per prevenire complicazioni a lungo termine per il donatore. Una volta esperiti tutti gli accertamenti clinici necessari per documentare l'idoneità alla donazione, il soggetto verrà poi intervistato da uno psichiatra che valuterà la piena capacità di intendere e di volere del soggetto e l'assenza di ogni coercizione psicologica. Un esame che viene ripetuto prima del trapianto è il cosiddetto cross-match, che deve escludere nel ricevente la presenza di anticorpi preformati diretti contro i linfociti del donatore. In caso di cross-match positivo il trapianto non viene generalmente effettuato, essendo elevato il rischio di un rigetto iperacuto. Ovviamente tutti gli esami cui deve essere sottoposto un donatore, l'ospedalizzazione, l'intervento chirurgico ed eventuali provvedimenti terapeutici dopo nefrectomia sono a carico del sistema sanitario nazionale.

Quali sono i rischi per il donatore a breve e a lungo termine?

La nefrectomia è un atto chirurgico importante che può essere seguito da complicazioni. Vi è un rischio di mortalità peri-operatoria che si aggira tra lo 0,02 e lo 0,03%.

Molti centri eseguono oggi la nefrectomia con tecnica laparoscopica che comporta una degenza brevissima in ospedale ed è indolore. Altri centri continuano ad usare una tecnica più tradizionale ma con taglio anteriore, di dimensioni molto ridotte.

Le preoccupazioni maggiori di medici e pazienti riguardano le complicazioni a lungo termine. **Uno studio svedese di confronto con la popolazione generale ha constatato che i donatori di rene hanno una sopravvivenza più prolungata rispetto ai coetanei dello stesso sesso. Uno studio del gruppo di Minneapolis ha confrontato lo stato clinico di 57 soggetti che avevano donato il rene con quello di 65 loro fratelli non donatori, 25 anni circa dopo la donazione. Non vi erano differenze tra i due gruppi di fratelli nella funzione renale, nei valori medi di pressione arteriosa e nella presenza o assenza di anomalie urinarie.**

Un altro studio ha valutato la situazione clinica dei soldati americani che 45 anni prima, durante la guerra di Corea, avevano subito una nefrectomia per ferita d'arma da fuoco. Il rischio di morte dopo 45 anni era simile a quello dei loro commilitoni non feriti. Simile anche la frequenza di ipertensione arteriosa. Questi dati sono stati confermati da numerose altre casistiche.

Secondo i dati dell'United Network of Organ Sharing solo 56 su oltre 50.000 donatori di rene svilupparono insufficienza renale avanzata, soprattutto causata dall'insorgenza, indipendente dalla nefrectomia, di malattie come diabete o aterosclerosi.

Numerosi studi psicologici hanno dimostrato che la qualità di vita dei donatori è superiore, o nel peggiore dei casi non inferiore, a quella della popolazione generale. Non esistono limitazioni lavorative o di attività fisica per un soggetto nefrectomizzato. Una donatrice di rene può affrontare serenamente una gravidanza. Non vi sono evidenze che una donna gravida nefrectomizzata corra maggiori pericoli di complicazioni per sé o per il feto rispetto ad una gravida normale.

Il donatore dovrà subire controlli clinici dopo la nefrectomia ?

Anche se l'osservazione a lungo termine dei pazienti nefrectomizzati fornisce risultati tranquillizzanti, vi è un accordo generale tra i nefrologi sull'opportunità di eseguire un check-up almeno una volta all'anno. Questi controlli comportano generalmente una visita clinica, un prelievo di sangue per valutare la funzione renale, la funzione epatica, i principali indici metabolici e il numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Indagini più complete vengono eseguite nel caso che dalla storia clinica o dagli esami di laboratorio emergano sospetti di nuove patologie cardiocircolatorie, tumorali o infettive. Tali controlli oltre a rassicurare il donatore sulla sua funzione renale, hanno consentito in diversi casi una diagnosi precoce di tumori silenti o coronaropatie subcliniche, prevenendo quindi possibili complicazioni "de novo" anche letali.

Quali sviluppi futuri per il trapianto da vivente ?

E' difficile immaginare uno scenario diverso dall'attuale per quanto riguarda la disponibilità di reni da cadavere. La speranza di risolvere il problema della scarsità di organi con lo xenotrapianto (da animale ad uomo) è stata accantonata per il timore delle autorità sanitarie che con lo xenotrapianto si possano trasmettere al ricevente virus sconosciuti, e che a sua volta il ricevente possa trasmettere questi virus ad altri soggetti senza difese immunitarie contro questi virus, col rischio di spaventose pandemie. La possibilità di formare reni ad hoc da cellule staminali è ancora molto nebulosa e la sola ipotesi già crea notevoli ostacoli etici e religiosi. Quindi le possibilità di ampliare il numero di trapianti d'organo riposano su un più aggressivo reclutamento di donatori cadavere e sull'aumento dei trapianti da vivente.

In alcune nazioni come gli Stati Uniti il numero di trapianti da donatori viventi ha eguagliato quello dei trapianti da cadavere e vi è una forte spinta da parte delle organizzazioni sanitarie ad implementare ulteriormente la donazione da vivente. In Norvegia il trapianto da vivente è ancor più diffuso del trapianto da cadavere. Nella maggior parte delle nazioni occidentali si sta progressivamente incrementando il numero di trapianti da vivente, soprattutto fra coniugi.

In Italia ci si compiace, giustamente, di aver raggiunto negli ultimi anni una posizione di preminenza tra i paesi europei per quanto riguarda il trapianto da cadavere. Tuttavia il trapianto da vivente stenta a decollare. Non si raggiungono i 100 trapianti da vivente all'anno, circa il 6% del numero totale di trapianti renali. Poiché riesce difficile immaginare che la popolazione italiana sia 10 volte meno generosa rispetto ad altre popolazioni occidentali, è ragionevole pensare che questa bassa percentuale di donazioni da vivente sia piuttosto la conseguenza di una scarsa o scorretta informazione fornita dalle autorità sanitarie, dai nefrologi e dai medici di base.

Claudio Ponticelli