

IV PERCORSO

I PER-CORSI IN NEFROLOGIA E DIALISI

LE COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO

Complicanze acute e
croniche nel portatore di
trapianto renale

Enrico E. Minetti

**ASST Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda**



Ospedale Niguarda

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Ritardata ripresa funzionale (DGF)

- ≥ 1 ED nella prima settimana post Tx
- 28% casistica italiana non selezionata (Zaza G et Al. *Intern Emerg Med* 2014)
- Risente di fattori del rene (tempo di ischemia fredda, tempo ischemia calda, età del donatore) e del ricevente (stato volemico, pressione arteriosa)
- Si associa a maggiore tasso di rigetto acuto e minore sopravvivenza del graft (-10%)



16 studi (2266 pazienti) di cui 14 utilizzabili ai fini della metanalisi.

HMP riduce l'incidenza di DGF (necessità di ≥ 1 dialisi post trapianto): RR 0,77 p 0,0006

- DCD 0,75 p 0,0002

- DBD 0,78 p 0,0006

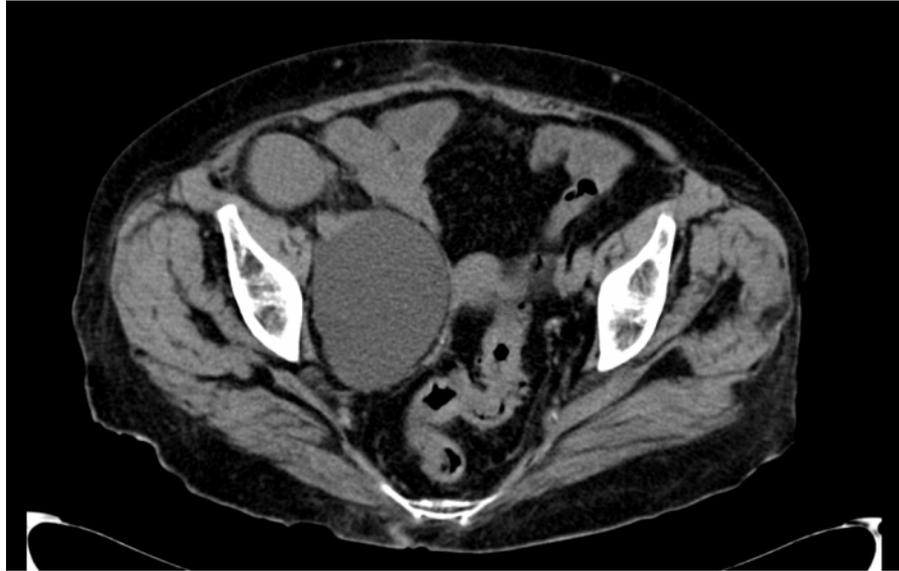
NNT per impedire 1 DGF:

- DCD 7,26

- DBD 13,6

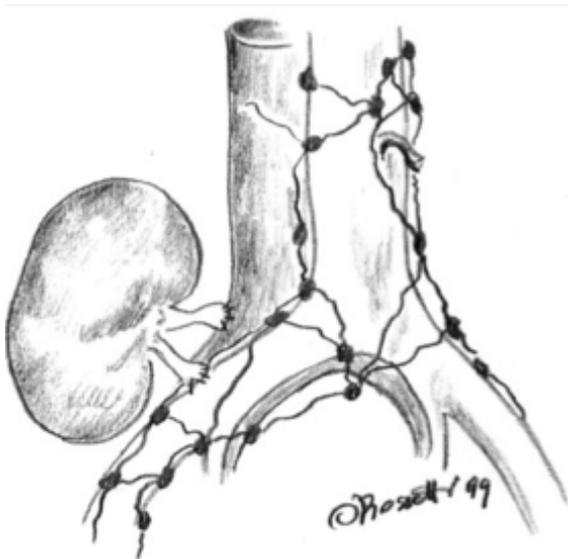


Linfocele: raccolta di linfa in una cavità che non è contornata da epitelio



riduzione diuresi; aumento creatinemia; dolore e/o tumefazione addominale; edema arto inferiore; sindrome compressiva della v. cava; trombosi venosa iliofemorale omolaterale; linforrea

Sezione dei linfatici del ricevente

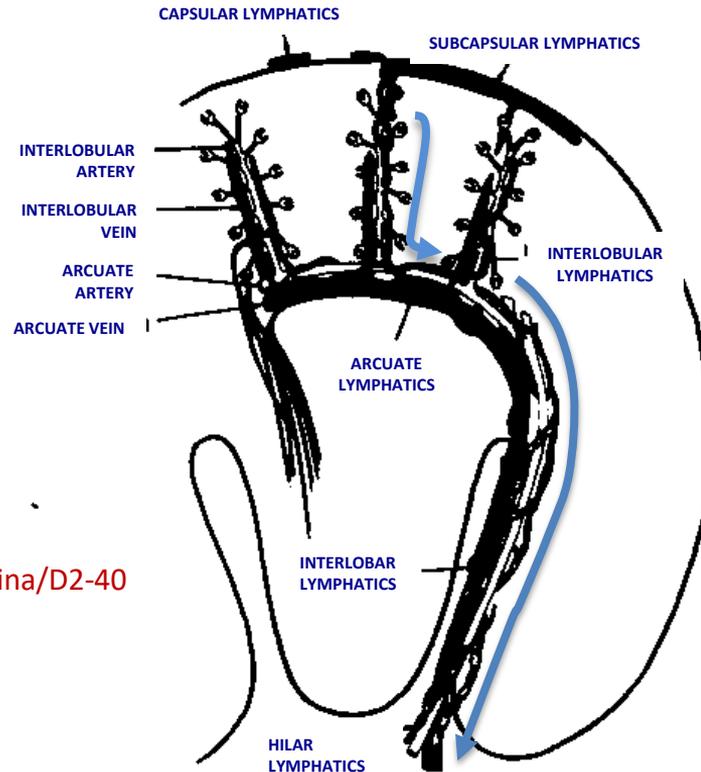


	Modified Technique (Group M)	Standard Technique (Group C)
Number of transplants	140	140
Donor		
Living donor	23	13
Donor age (mean)	40 years	33 years
Recipient		
Sex male/female	90/50	93/47
Age at transplant (mean)	42 years	41 years
Adult polycystic disease	13 (9.2%)	16 (11.4%)
Delayed graft function	20 (14%)	23 (16%)
Kidneys lost at 6 th month	4	7
Lymphocele incidence	3 (2.1%)	12 (8.5%)
Mean hospital stay	18 days	22 days
Overall incidence of lymphatic collections	3	12
Symptomatic collections*	2	9
Needle aspiration	3	12
Surgical treatment (peritoneal fenestration)	1	7

* Hydronephrosis, impairment of renal function, ipsilateral leg swelling.

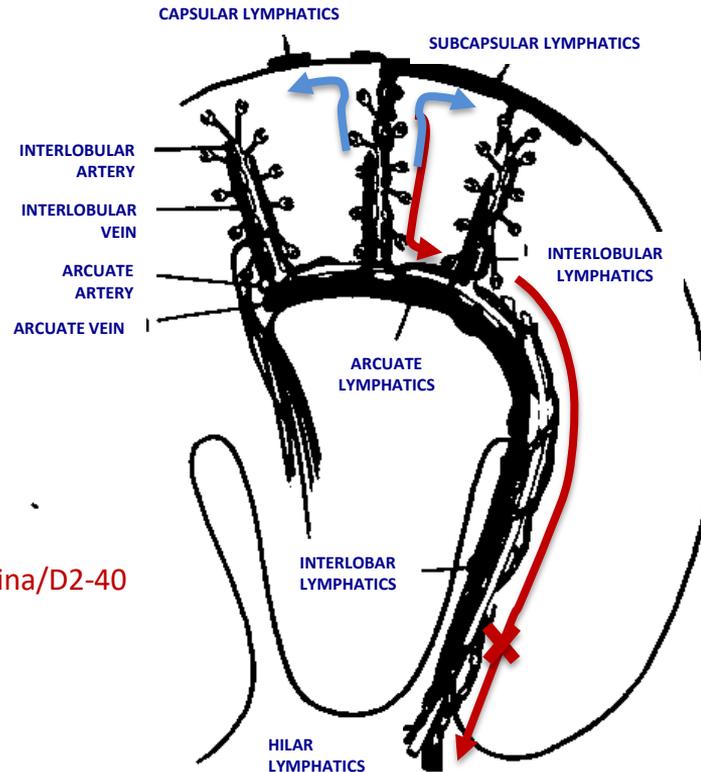
Sansalone CV et Al. *Am J Surg* 2000

CIRCOLAZIONE LINFATICA RENALE (umana normale)



Ab anti-podoplanina/D2-40

CIRCOLAZIONE LINFATICA RENALE (rene trapiantato)



Ab anti-podoplanina/D2-40

COMPOSIZIONE DELLA LINFA RENALE

	Renal Lymph	Lower Limb Lymph	Plasma	Ref.
Protein g/dL	2.8	1.3	6.5	^
Creatinine	↓	=	=	^
Renin	↑ (x8)	=	=	^
CPK	=	↑	=	*

^ McIntosh GH, Morris B. *J Physiol.* 1971;214:365-376

* Pacovsky J, et Al. *Ups J Med Sci.* 2010

INCIDENCE, THERAPY, AND CONSEQUENCES OF LYMPHOCELE AFTER SIROLIMUS-CYCLOSPORINE-PREDNISONE IMMUNOSUPPRESSION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS¹

	SRL+CyA Group I (n=354)	CyA Group II (n=136)	
Diagnosis of lymphocele	135 (38.1)	24 (17.6)	<0.001
Treatment	56 (15.8)	6 (4.4)	<0.001
Percutaneous drainage	35 (9.9)	6 (4.4)	0.033
Surgery	21 (5.9)	0	<0.001

Conclusions. Addition of sirolimus to a CsA-Pred regimen resulted in a higher incidence of lymphoceles.

	SRL+CyA Group I (n=354)	Group I Lymphocele (n=135)	CyA Group II (n=136)	Group II Lymphocele (n=24)
Banff criteria				
Grade I	37 (10.5)	18 (13.3)	40 (29.4)	4 (16.7)
Grade II	18 (5.1)	7 (5.2)	14 (10.3)	5 (20.8)
Grade III	5 (1.4)	3 (2.2)	8 (5.9)	4 (16.7)
Hyperacute rejection	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)
Total	61 (17.2)	29 (21.5)	62 (45.6)	13 (54.2)

^a Group I vs. group III, $P=0.07$.

^b Group II vs. group IV, $P=0.021$, determined by the two-sided Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Steroidi e Linfocele post-Trapianto

148 Pz: Induzione con basiliximab, CNI (CsA o TAC) + Sirolimus.

	All patients, n = 148 (%)	<u>On-St group,</u> n= 68 (%)	<u>Off-St group,</u> n = 80 (%)	p
Patients with any complication	46 (31.1)	31 (45.6)	15 (18.8)	<0.0004
Lymphocele	26 (17.5)	22 (32.3)	4 (5.0) 	<0.0001
Dehiscence	7 (4.7)	7 (10.3)	0	<0.003
Leakage	11 (7.4)	6 (8.8)	5 (3.3)	NS
Hematoma	6 (4.0)	2 (2.8)	4 (5.0)	NS
Wound infection	0	0	0	-
Patients with a surgical repair	9 (6.0%)	9 (13.2)	0	<0.003

ID: 20021125: [REDACTED]

25/11/2002

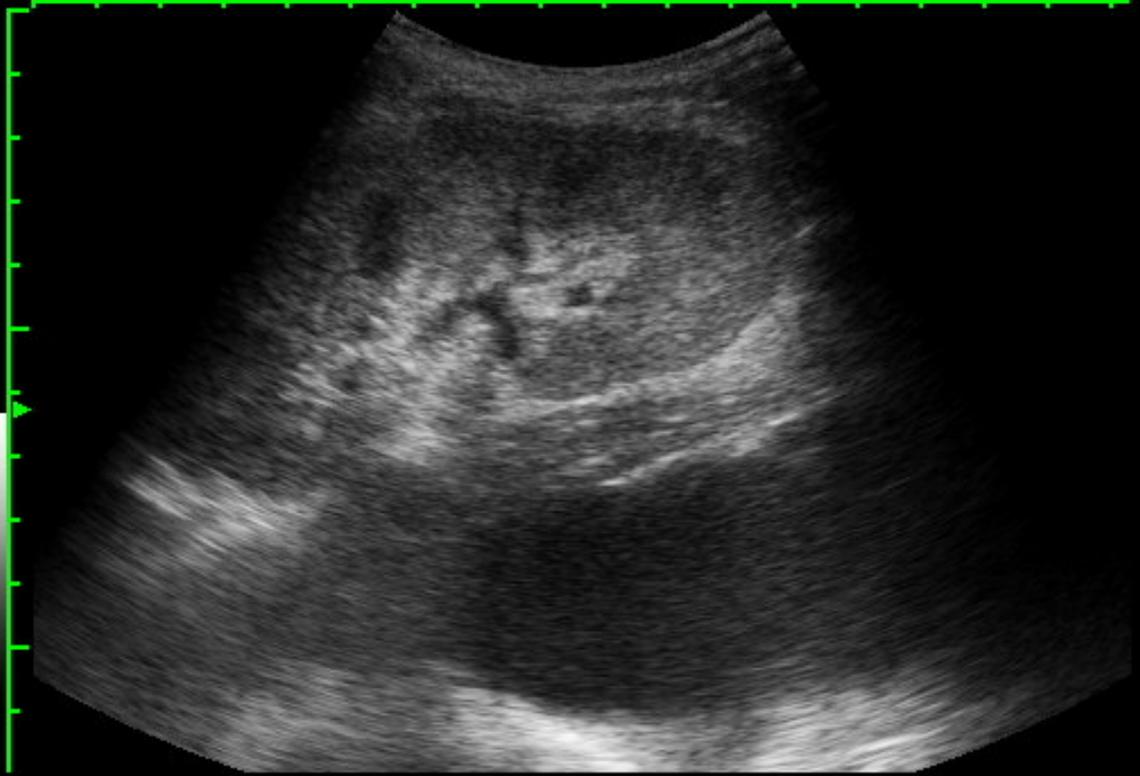
POWERSVISION 6000

ABDOMEN1

15:14:31

C37-4.2

12Hz

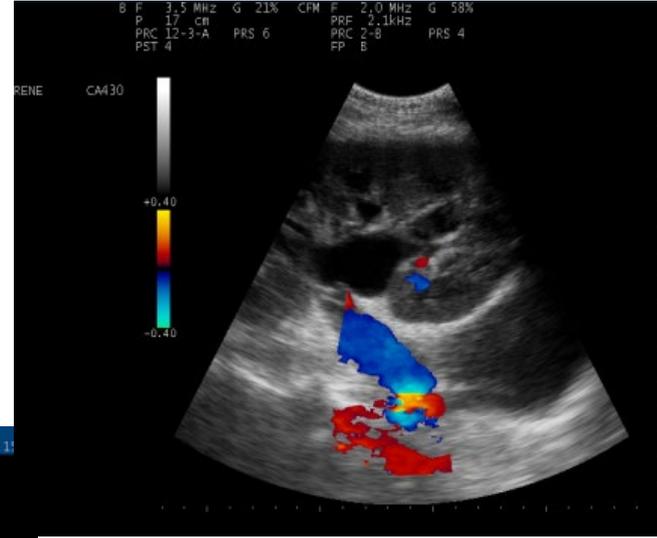


7/4
70/1
4/ 82
11.8cm



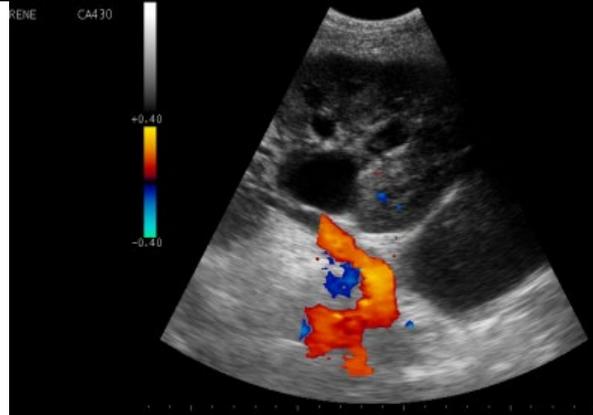


Linfocele comprimente l'uretere



DURA, TOUNI, 48A, M. 15 OTT 2007 11

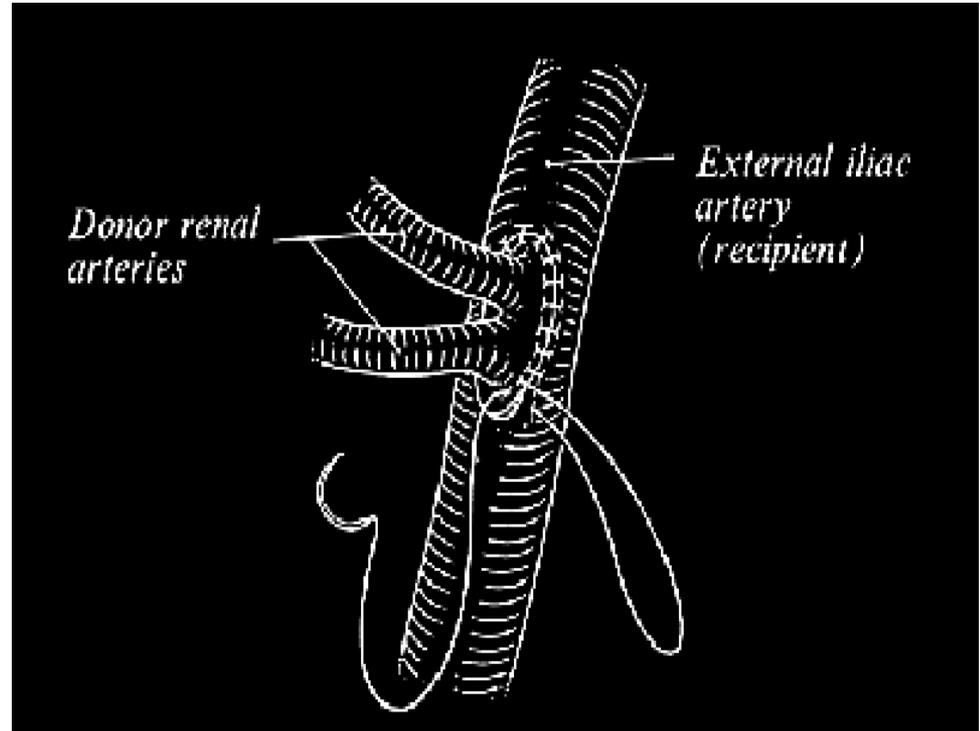
B F 3,5 MHz G 21% CFM F 2,0 MHz G 58%
P 17 cm PRF 2,1kHz
PRC 12-3-A PRS 6 PRC 2-8 PRS 4
PST 4 FP B



Stenosi dell'arteria del graft

- Lesioni durante il prelievo o la preparazione a banco (dissecazione)
- Reazione al materiale di sutura
- Imperfetta esecuzione dell'anastomosi
- Inglobamento dell'arteria in tessuto cicatriziale
- Kinking
- Fibrodisplasia
- Aterosclerosi

Arteria normale



POWERSVISION 6000

ABDOMEN1

15:55:49

+ 215 / 20.0

57.6



57.6
14/4

- .000

7.0k

C37-4.2

CD-3.0

7Hz

4.5k

70/16

0°

11 / 9

70 / 16

3 / 1

6 / 4

70 / 1

4 / 84

12.0cm

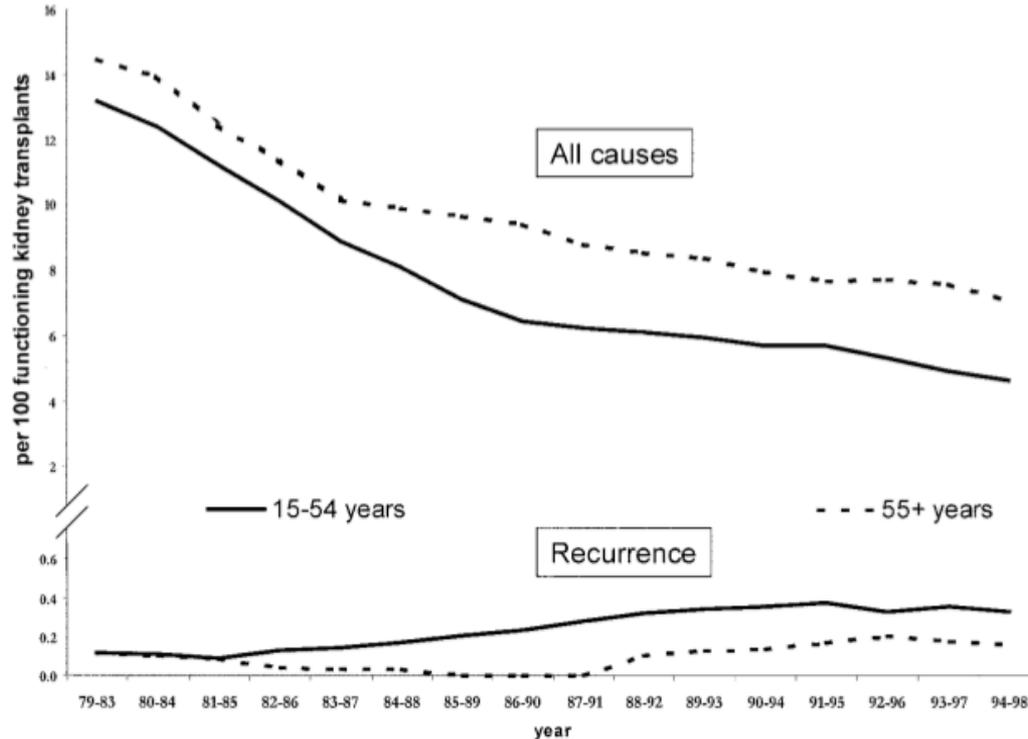
Stenosi arteria del graft

- Se in sede ostiale (Tx da vivente), in fase precoce e $PSV \leq 2,5-3\text{m/sec}$: tenere in osservazione
- Se forte sospetto clinico e mancata documentazione di stenosi controllare la pervietà dell'iliaca a monte
- In caso di dissecazione intimale sono descritti casi di stabilizzazione clinico-strumentale con terapia anticoagulante

Recidiva delle glomerulonefriti nel trapianto

- Molte malattie possono recidivare
- Numero di casi limitati per singolo centro
- Scarsa prevenzione con nuovi immunosoppressori/protocolli
- La diagnosi della malattia primitiva spesso non è nota
- Risposta alloimmune e terapia immunosoppressiva rendono i quadri di presentazione diversi

Incidence of graft loss: All causes *versus* recurrent disease. Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry



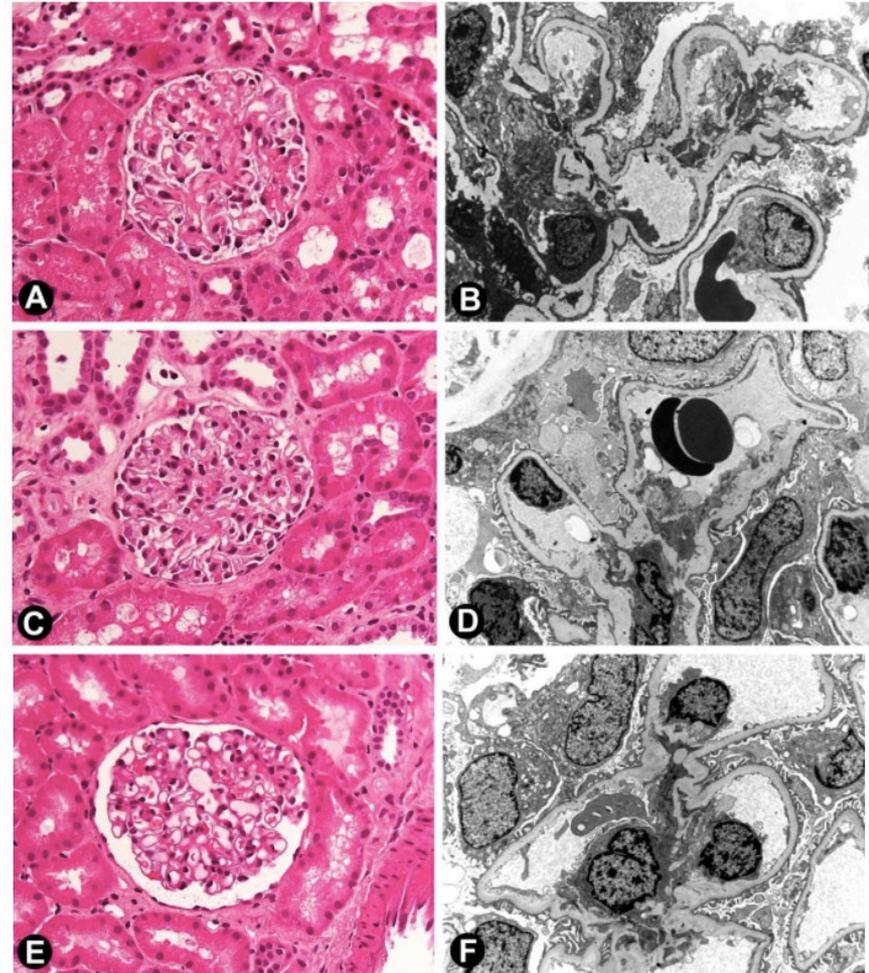
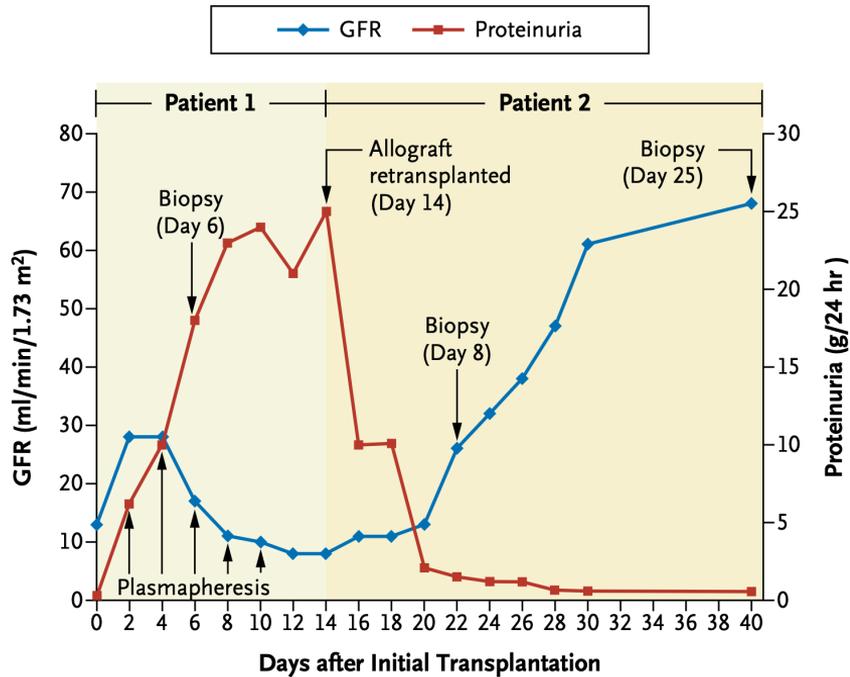
FSGS primitiva

- Rischio recidiva
 - 20-50%
- Fattori predisponenti
 - Giovane età
 - Decorso aggressivo nei reni nativi
 - Proliferazione mesangiale sui reni nativi
 - Razza non afro-americana
 - Precedente insuccesso del graft per recidiva

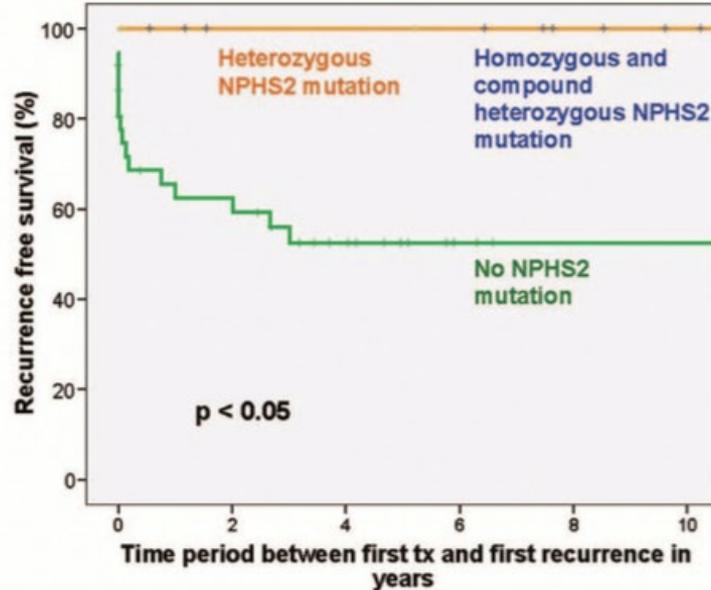
Fisiopatologia della recidiva

- Fattore circolante
 - Entro ore o giorni
 - Risposta a PF/IA
 - Siero da FSGS pts induce permeabilità all'albumina
 - Graft con recidiva immediata di FSGS ritrapiantato con risoluzione della proteinuria
- Ruolo delle cellule T
- Fattori genetici

Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation

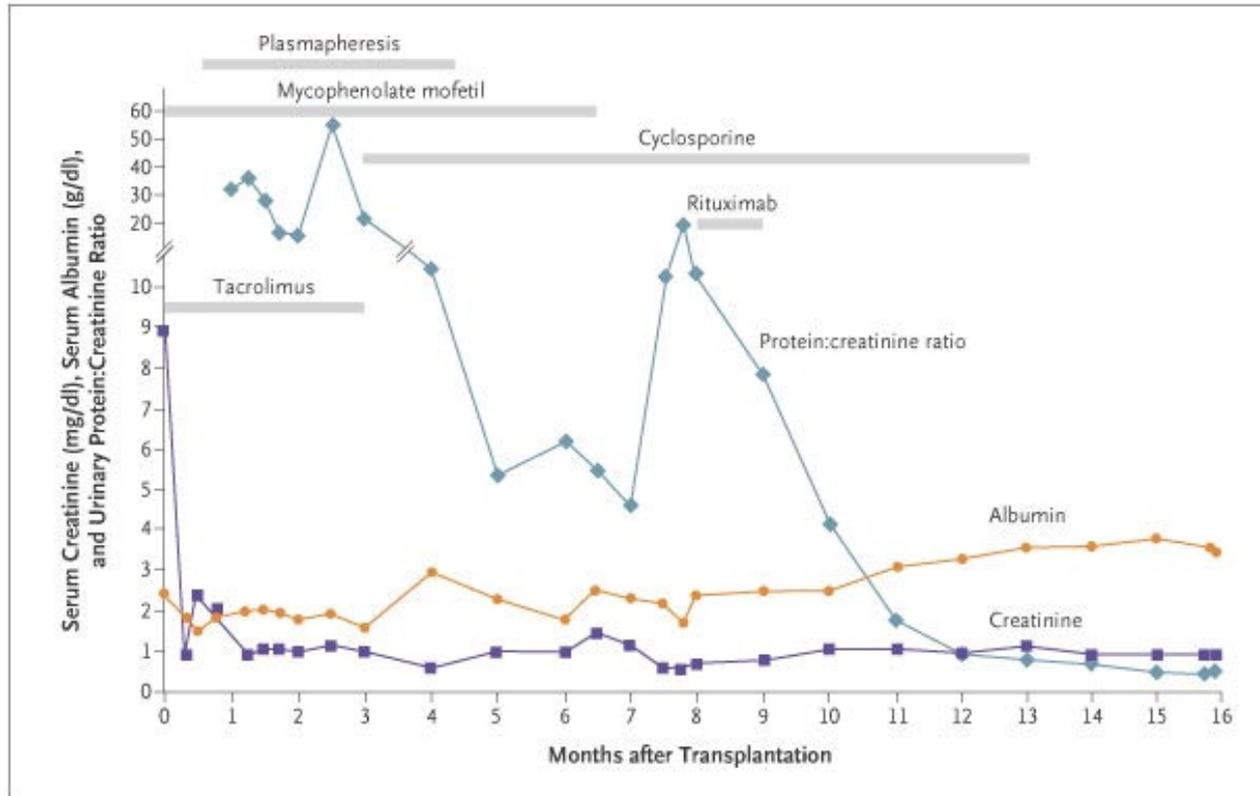


FSGS familiare / Genetica



- Mutazione di NPHS1 (nefrina)
 - 25% sviluppano recidiva per comparsa di anticorpi anti-nefrina.
- Mutazione omozigote e eterozigote combinata di NPHS2 (podocina)
 - Tassi di recidiva molto bassi
- Mutazione eterozigote semplice di NPHS2
 - In altri studi il tasso di recidiva simile a forme non familiari

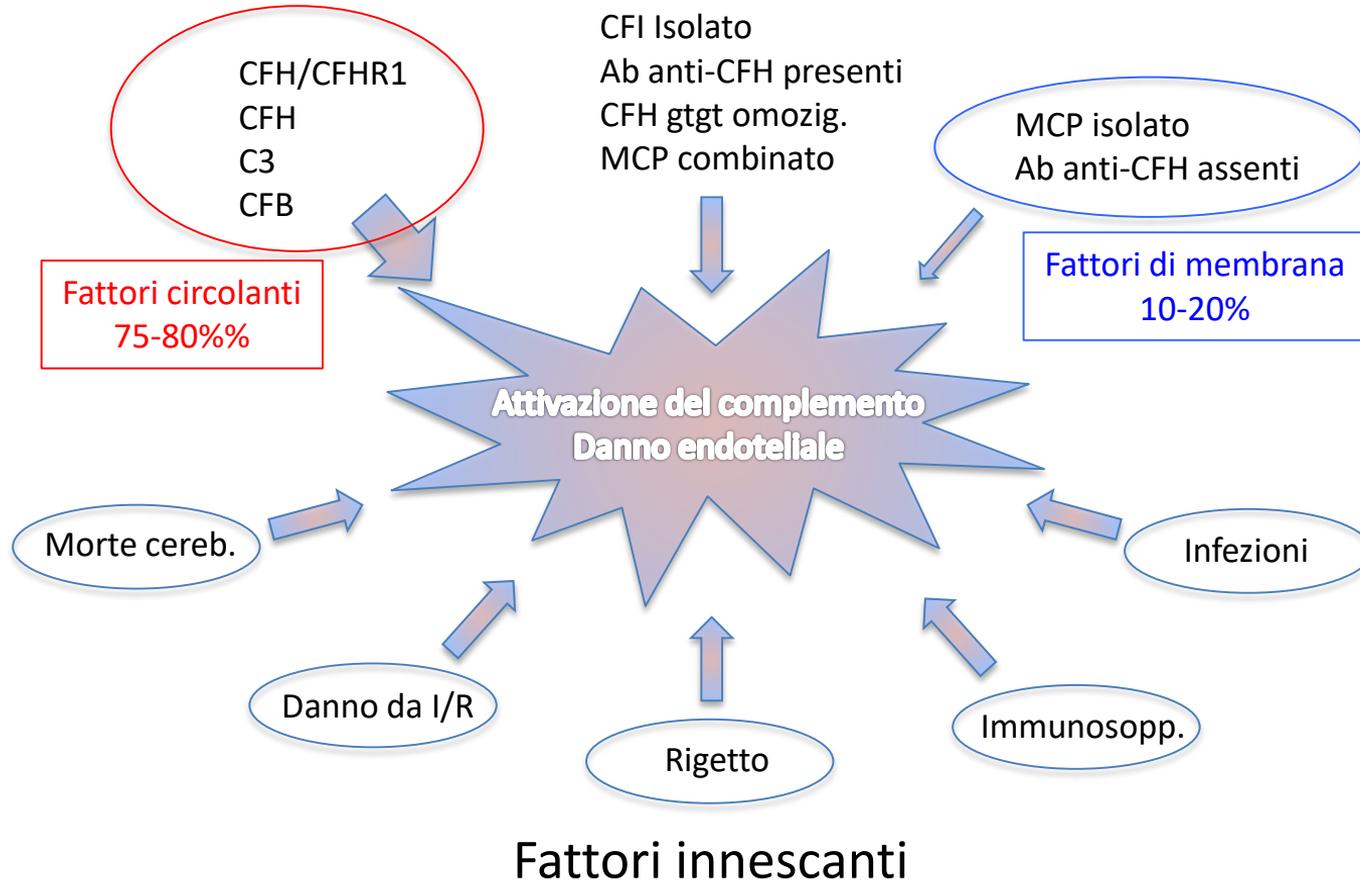
Rituximab



Sindrome emolitico-uremica atipica

- Rischio di recidiva
 - “Forma classica” diarrea – recidiva rara
 - “Forma atipica” non indotta da tossina Shiga
 - 50-60% con attivazione acquisita o ereditaria della via alternativa del complemento
 - Rischio di recidiva dipende dal tipo di mutazione
- Fattori di rischio
 - Età avanzata alla diagnosi di SEUa
 - Minore intervallo diagnosi-ESRD e Tx
 - Inibitori mTOR (non gli Inibitori calcineurina)
 - Donatore vivente consanguineo

SEUa Recidiva di malattia



Presentazione

- Emolisi, piastrinopenia
- Microangiopatia trombotica
- Tempistica
 - 80% entro primo mese
 - Tempo medio perdita del rene: 6 mesi
- Rischio rigetto acuto aumentato: 30%
 - Ridotta dose di Cni
 - Anticorpi anti HLA
 - Possibile ruolo della disfunzione complementare nella risposta alloimmune

Terapia

- Plasmaferesi
 - Non è dimostrata maggiore sopravvivenza del graft
- Eculizumab
 - Importante iniziare precocemente
 - Rischio di recidiva persiste a lungo dopo il primo episodio.
 - Durata appropriata della terapia non conosciuta
 - Rischio infettivo
 - Non aumento infezioni batteriche o fungine
 - Neisseria meningitidis: vaccinazione preliminare /profilassi antibiotica
 - Costo/accesso alla terapia

Nefropatia Membranosa

- Rischio di recidiva
 - 10-42%
- Fattori di rischio
 - Anti-PLA2r >45 RU/ml, HLA DQA1 *05:01 HLA DQB1: *02:01 (Quintana LF et al. *Transplantation* 2015)
 - Attività IgG4 anti-PLA2r1 nel post Tx (Seitz-Polski *NDT* 2014)
- Presentazione
 - Escrezione media di proteina: 575 e 331 mg dL
 - sCreat 1.4 – 1.5 mg/dL
- Tempistica
 - Di solito entro 2 anni.

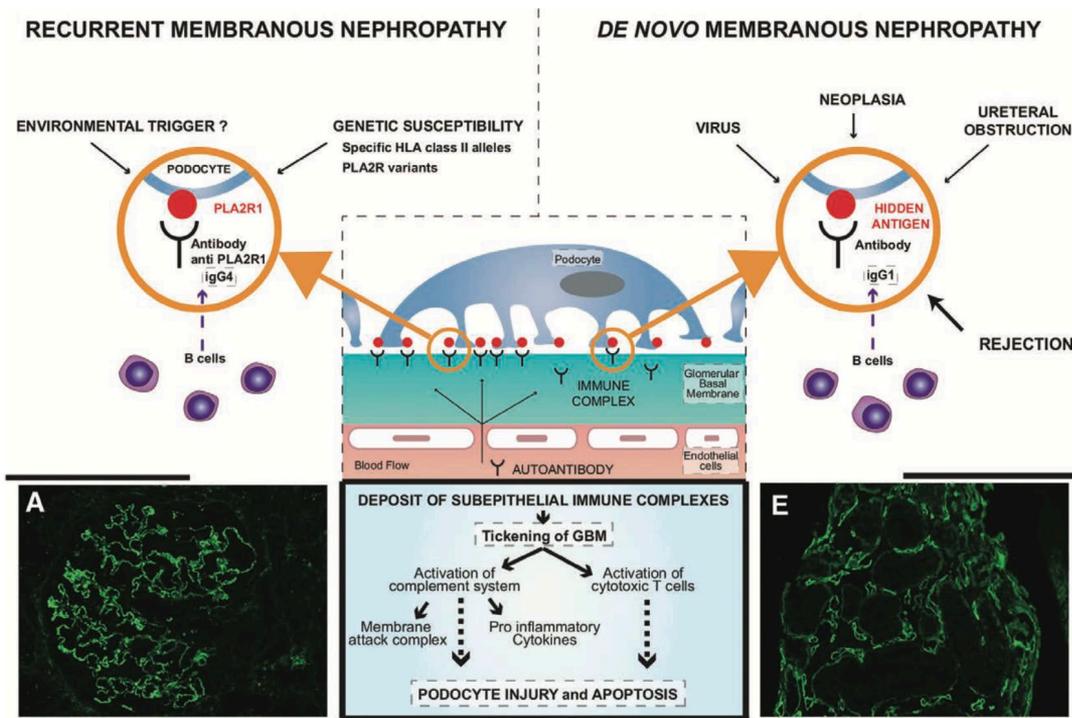
Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients

patients with and without MN recurrence

Patients	Recurrent MN		Non-recurrent MN	
	n	Anti-PLA2R1 activity during follow-up (RU/mL)*	n	Anti-PLA2R1 activity during follow-up (RU/mL)
Induction therapy and combined CNI and MMF	0*	-	6*	<128
No induction therapy or no CNI or no MMF	4*	1544 ± 2326	0*	-
Total population	4	1544 ± 2326**	6	<128**

Membranous Nephropathy Posttransplantation: An Update of the Pathophysiology and Management

Juliette Leon, MD,^{1,2} María José Pérez-Sáez, MD, PhD,^{1,3} Ibrahim Batal, MD,⁴



Nefropatia IgA

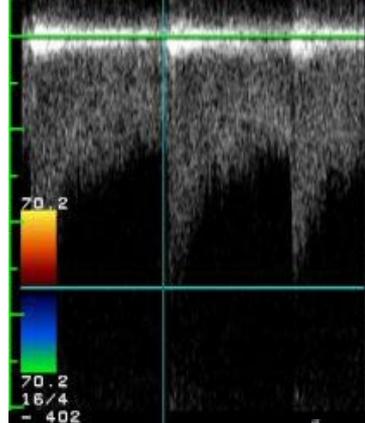
- Rischio di recidiva
 - 20-40% clinica
 - 60% istologica
- Fattori di rischio
 - Anticorpi IgG contro Gd-IgA
 - Sospensione steroide
- Presentazione
 - La maggioranza presenta solo proteinuria sub-nefrosica
 - Meno frequente ematuria microscopica
 - Funzione renale di solito normale
- Tempistica
 - Media 2,5 anni dopo trapianto
 - Perdita del rene 7-10% a 10 anni

Biopsia ecoguidata del rene trapiantato



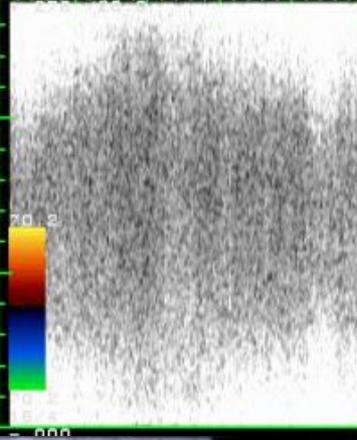
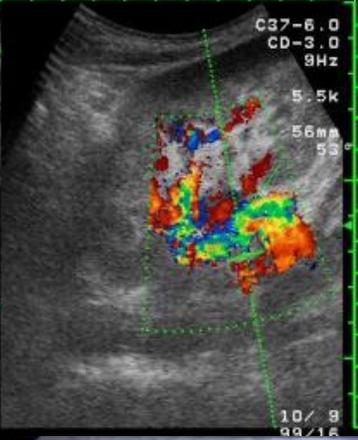
POWERSVISION 6000

+57.4 / 50.0

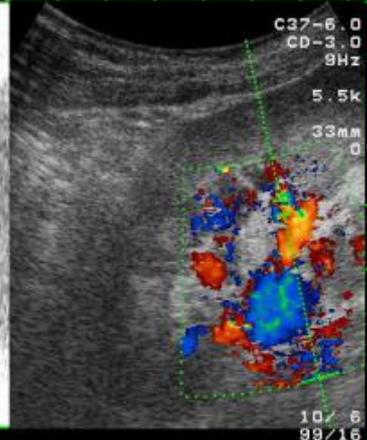


V -2.71m/s
9.0kPG 29.4mmHg
T

ABDOMEN1 16:48:16 POWERSVISION 6000



ABDOMEN1 16:51:03



FREE 10



21-04-74 M

21995

29-10-1999

11:26:02

USP. NIGU



Graft Intolerance Syndrome (GIS)

- Incidenza GIS non conosciuta, circa 20-30% dei reni falliti
- Febbre, tumefazione del rene, ematuria
- ..astenia, anoressia, calo ponderale, comparsa di diuresi
- ↑PCR, Anemia, ↑Indice di resistenza a Epo

Graft Intolerance Syndrome (GIS)

- Ingresso in ED per fallimento del graft 15%
- Opzioni terapeutiche:
 - Espianto: mortalità 0.7-5% morbidità: ematomi, ascessi, lesioni vascolari asse iliaco.
 - Embolizzazione percutanea (microsfere+endocoil)
 - Mantenimento immunosoppressione se prospettiva di ritrapianto.

Grazie per l'attenzione!

Late subcapsular lymphocele in a kidney graft

2006 Kidney graft. TAC, MMF, pred.

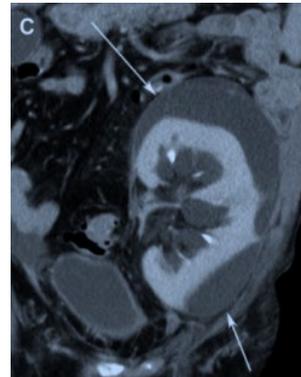
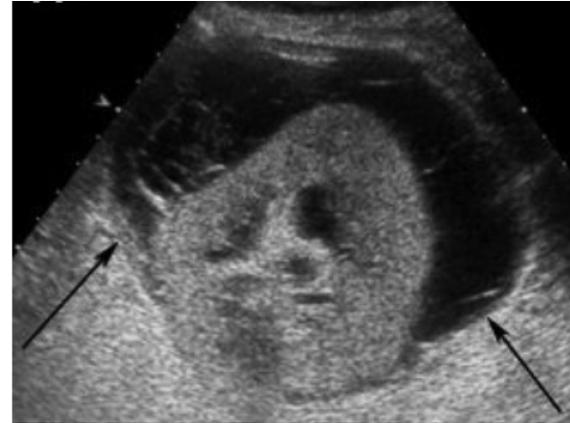
Feb. 2009 Biopsy due to impaired
function, absence of rejection.

Switch TAC to EVR

Sept. 2010

abdominal pain
swelling over the graft site
Fever, lower limb edema,
Creatinine up to 2.5 mg/dL.

Mestres J et Al *Transplantation* 2012



Complicanze precoci e tardive

Caso clinico

- C.E.A. 1974
- ESRD per MPGN
- Inizio ED marzo 1998
- Trapianto DBD in Irlanda nel luglio 1998
- Ripresa funzionale immediata
- S-creatinina 1.3 mg/dL

- S-creatinina 1.9 mg/dL POD 23
- Ecografia nessun rilievo patologico
- BR: Rigetto acuto cellulare lieve
- MPD 500 mg ev/die x 3 giorni (consecutivi?)
- S-Creatinina fino a 2.3 mg/dL il giorno del 3° bolo, → 1.5 dopo 14 gg
- Mantenimento CsA, MPA, Ster.

Il paziente rientra in Italia e si presenta per essere seguito presso l'ospedale Niguarda

- S-creatina 1,9 mg/dL
- CMV pp65 neg
- CsA 168 ng/ml
- Eco addome completo: Rene trapiantato in FID di ecostruttura regolare, non raccolte perirenali, non dilatazione delle vie escrettrici.
- Si riconferma S-creat 2,1 mg/dL

Si propone ripetizione biopsia del rene trapiantato

Eco(color)doppler rene trapiantato

Data Test	Diametro L	Diametro T	PSV Orig	PSV Mid	PSV Ilo	IR S	IR M	IR Inf	Screat
10/06/99	11,4		2,2	2,5	2	0,67	0,68		2,5

Rene di volume e forma normali con ecogenicità regolare. L'arteria renale appare di buon calibro, tuttavia presenta velocità di flusso nettamente elevata lungo tutto il decorso. A livello intraparenchimale si evidenzia uno spot di colore con caratteristiche compatibili con fistola artero-venosa (post biptica ?).



Fistola artero-venosa post-bioptica

- Incidenza molto variabile
- Risoluzione spontanea
- Indici di gravità:
 - PSV elevata in arteria e vena
 - BUN/creat elevato
 - IR basso
 - Soffio vascolare continuo udibile
 - Fremito palpabile
 - Dispnea da sforzo
- Embolizzazione --> infarto di 20-33% di parenchima

Eco(color)doppler rene trapiantato

Data Test	Diametro L	Diametro T	PSV Orig	PSV Mid	PSV Ilo	IR S	IR M	IR Inf	Screat
10/06/99	11,4		2,2	2,5	2	0,67	0,68		2,5
27/10/99			1,43	2,71	1,79	0,63	0,63	0,69	2,71

Nota fistola artero-venosa, in programma di embolizzazione, sita al confine tra terzo medio e terzo superiore del rene.

1995

9-10-1999

0:51:11

10000

Eco(color)doppler rene trapiantato

Data Test	Diametro L	Diametro T	PSV Orig	PSV Mid	PSV Ilo	IR S	IR M	IR Inf	Screat
10/06/99	11,4		2,2	2,5	2	0,67	0,68		2,5
27/10/99			1,43	2,71	1,79	0,63	0,63	0,69	2,71
27/01/00	11		1,2	1,33	1,26	0,64	0,62	0,71	1,33

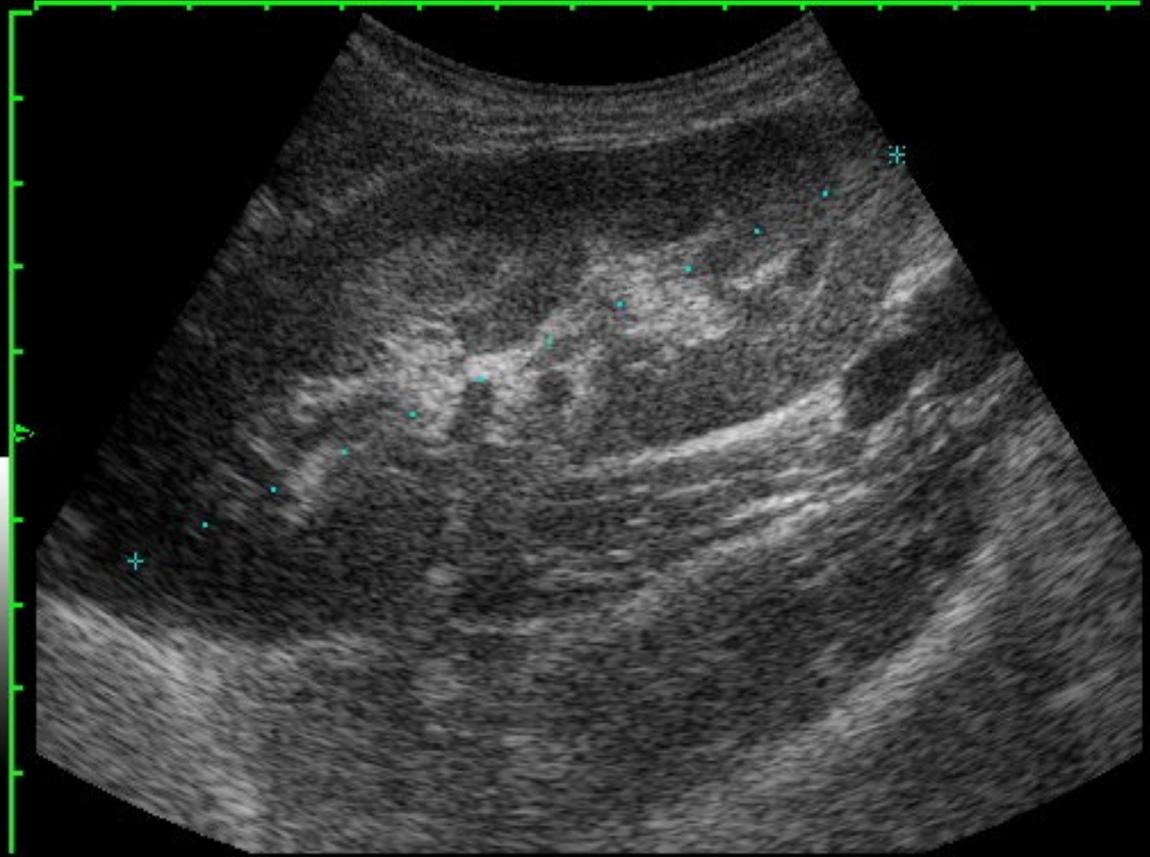
Controllo dopo embolizzazione di fistola artero-venosa post-bioptica. Il rene trapiantato è normale per volume, forma ed ecogenicità e non è più visibile la dilatazione del versante venoso. Il flusso nell'arteria è normale, così come l'indice di resistenza intraparenchimale.



ID: 2000005: XXXXXXXXXX
POWERSVISION 6000

27/01/2000
ABDOMEN1 13:42:22

C37-4.2
28Hz



4/3
70/1

ID [REDACTED]

27/01/2000

POWERSVISION 6000

ABDOMEN1 13:52:47

+70.0 / 20.0

0.1cm

C37-4.2

CD-3.0

8Hz

4.0k

18mm

0°

3.20



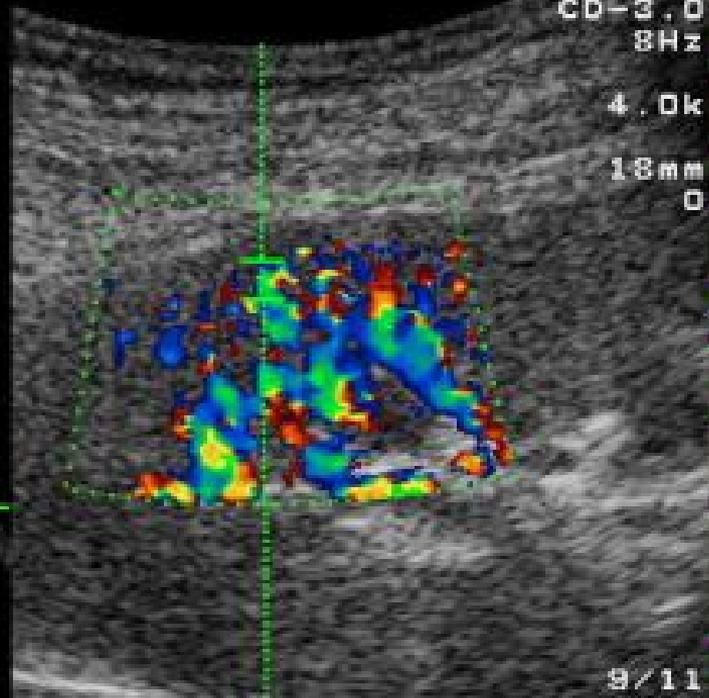
3.20

3/4

-23.3



3.0k



9/11

5/16

3/1

4/3

70/1

4/ 82

5.5cm

VMAX1 0.16m/s VMIN1 0.06m/s RI1 0.64

FREE 10