

## ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Νικόλαος Αντωνιάδης

Η μεταμόσχευση νεφρού έχει καθιερωθεί ως θεραπεία επιλογής για επιλεγμένους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Οι λήπτες νεφρού μπορούν να έχουν μια βελτιωμένη ποιότητα ζωής, ενώ επωφελούνται από τη μείωση της θνητότητας που σχετίζεται με τη μακροχρόνια αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η επιτυχία της μεταμόσχευσης περιορίζεται από τη διαφορά μεταξύ της συνεχούς αυξανόμενης ανάγκης σε όργανα και της ανεπαρκούς προσφοράς μοσχευμάτων. Ενώ τα 1ος-έτους ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων είναι σημαντικά βελτιωμένα, απ' ό,τι πριν από μια δεκαετία, τα ποσοστά της χρόνιας απώλειας μοσχευμάτων μετά το πρώτο έτος παραμένουν υψηλά. Επίσης και η χειρουργική επέμβαση της μεταμόσχευσης μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες, επειδή συχνά οι λήπτες έχουν κι άλλες συνοδές παθήσεις (παχυσαρκία, αρτηριοσκλήρωση), καθώς επίσης τα μοσχεύματα μπορεί να έχουν αγγειακές παραλλαγές αυξάνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης προβλημάτων από τις αγγειακές αναστομώσεις.

### Ενδείξεις μεταμόσχευσης νεφρού

Οι κύριες αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας που οδηγούν σε μεταμόσχευση είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η πολυκυστική νόσος νεφρών, η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, η IgA νεφροπάθεια, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), ο συστηματικός ερυθματώδεις λύκος, η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN), η χρόνια πυελονεφρίτιδα, και η επαναμεταμόσχευση λόγω ανεπάρκειας του προηγούμενου μόσχευματος. Ένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού έχουν οι ασθενείς με σταδίου 5 νεφρική ανεπάρκεια ( $eGFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), εφόσον πληρούν τα ιατρικά κριτήρια για να υποβληθούν σε μία σχετικά μείζονα

χειρουργική επέμβαση και για να λαμβάνουν μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να γίνει η μεταμόσχευση (από ζώντα δότη) και σε ασθενείς με eGFR >15ml/min/1.73 m<sup>2</sup> που πάσχουν από σημαντικές παρενέργειες της ουραιμίας. Σε ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια (με εξαίρεση τον καρκίνο του δέρματος εκτός του μελανώματος), οι κατευθυντήριες γραμμές ορίζουν να αναβάλλεται η χειρουργική επέμβαση για μια περίοδο 2-5 χρόνια, ανάλογα με τον τύπο και την επιθετικότητα της κακοήθειας. Η ηλικία του λήπτη δεν αποτελεί περιορισμό σχετικά με την καταλληλότητά του προς μεταμόσχευση, ωστόσο οι συνοδές παθήσεις που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στον καθορισμό της καταλληλότητάς, του προς μεταμόσχευση υποψηφίου.

### **Δότες νεφρικών μοσχευμάτων**

Περίπου το 65% των νεφρικών μοσχευμάτων λαμβάνονται από αποβιώσαντες (πτωματικούς) δότες, αφού πιστοποιηθεί ο εγκεφαλικός θάνατός τους και προσφερθούν τα όργανα τους για δωρεά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, κατά το αρχικό στάδιο της χειρουργικής επέμβασης για τη λήψη των οργάνων, διατηρούνται οι καρδιο-αναπνευστικές λειτουργίες του δότη (παραμένει συνδεδεμένος στον αναπνευστήρα και υποστηρίζεται η κυκλοφορία). Στην προσπάθεια να αυξηθούν τα διαθέσιμα μοσχεύματα, πολλά κέντρα του εξωτερικού χρησιμοποιούν όλο και περισσότερο μοσχεύματα που λαμβάνονται από νεκρούς μετά από καρδιο-αναπνευστική παύση (donor after cardiac death ή non-heart-beating donor). Σε αυτήν την κατηγορία των αποβιωσάντων δοτών, η χειρουργική επέμβαση λήψης των μοσχευμάτων ξεκινάει αφού πιστοποιηθεί ο θάνατος με καρδιοαναπνευστικά κριτήρια (μόνιμη ασυστολία και απουσία αναπνοής αφού αποσυνδεθεί ο αναπνευστήρας).

Η μεταμόσχευση όμως από ζώντα δότη προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα, όσο αναφορά την επιβίωση του λήπτη και την επιβίωση του μοσχεύματος. Επιπλέον, η μεταμόσχευση μπορεί να πραγματοποιηθεί πριν την έναρξη του λήπτη στην αιμοκάθαρση. Αυτό από μόνο του αποτελεί πλεονέκτημα,

μειώνοντας περίπου 30% τη συνολική θνητότητα και την πιθανότητα ανεπάρκειας του μοσχεύματος, σε σύγκριση με τις μεταμοσχεύσεις όπου ο λήπτης ήταν ήδη στην αιμοκάθαρση. Οι δυνητικοί ζώντες δότες νεφρών υποβάλλονται σε εντατική εκτίμηση για τον εντοπισμό πιθανής παθολογίας στη σωματική ή ψυχική υγεία που θα τους απέκλειε από το να προχωρήσουν στη δωρεά. Επίσης, στα πλαίσια της αξιολόγησης εξασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει συναισθηματικός εξαναγκασμός ή χρηματική αποζημίωση του δότη. Η υγεία και η ποιότητα ζωής του δότη προέχουν από το επιδιωκόμενο όφελος της μεταμόσχευσης στον λήπτη. Απόλυτες αντενδείξεις για την καταλληλότητα του δότη περιλαμβάνουν η ανεξέλεγκτη υπέρταση, ο σακχαρώδη διαβήτης, η ενεργή ή η πρόσφατη κακοήθεια και η ύπαρξη μεταδοτικής λοίμωξης. Η νεφρική τους λειτουργία εκτιμάται με τη ραδιοϊσοτοπική μέτρηση της σπειραματικής διήθησης για να εξασφαλιστεί ότι μετά τη νεφρεκτομή η νεφρική λειτουργία θα είναι επαρκής. Γενικά, GFR <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία αυτό το όριο μπορεί να είναι χαμηλότερο) αποκλείει κάποιον ως υποψήφιο δότη. Τέλος, σημαντική είναι η προεγχειρητική απεικόνιση της μορφολογίας και της αγγειακής ανατομίας των νεφρών του δότη, συνήθως με αξονική ή μαγνητική τομογραφία - αγγειογραφία.

### **Ανοσολογικός έλεγχος**

Πρωτίστως πριν τη μεταμόσχευση είναι απαραίτητος ο καθορισμός της ομάδας αίματος του δότη και των υποψήφιων ληπτών. Όπως και σε κάθε μετάγγιση αίματος, εάν ο λήπτης δεν είναι συμβατός ως προς την ομάδα αίματος με τον δότη, τότε κατά κανόνα δεν μπορεί να γίνει η μεταμόσχευση. Μεταμοσχεύσεις με ασύμβατη ομάδα αίματος γίνονται σε λίγα εξειδικευμένα κέντρα που χρησιμοποιούν πρωτόκολλα πλασμαφαίρεσης ή ανοσοπροσρόφησης σε συνδυασμό με μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα και αφορούν μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη

Είναι σημαντικό στη μεταμόσχευση οργάνων να καθορίζεται πόσο «συμβατά» είναι τα HLA μόρια του υποψήφιου λήπτη με τα HLA του δότη. Ο

βαθμός της «συμβατότητας» μεταξύ δότη και λήπτη καθορίζεται από τον αριθμό των HLA μορίων που οι δύο αυτοί άνθρωποι έχουν κοινά. Η HLA συμβατότητα συνήθως στηρίζεται σε 6 HLA μόρια. Όσα περισσότερα κοινά HLA έχουν δύο άτομα τόσο καλύτερη είναι και η συμβατότητα. Ιστορικά, στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, τα μόρια HLA-A, B, και -DR έχουν δείξει να έχουν μια σημαντική επίδραση στην εμφάνιση απόρριψης μετά τη μεταμόσχευση. Ως εκ τούτου και αφού κάθε ένα από αυτά αποτελείται από 2 αλληλόμορφα (ένα από κάθε γονέα), προκύπτει ο έλεγχος συμβατότητας των 6 HLA μορίων. Λόγω των εξελιγμένων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων έχουμε πλέον πολύ καλά αποτελέσματα ακόμα και χωρίς ιδιαίτερη συμβατότητα δότη – λήπτη, κάνοντας την άριστη συμβατότητα να μην είναι τόσο σημαντική για την επιτυχία μιας μεταμόσχευσης. Από την άλλη, όλο και περισσότερα κέντρα ελέγχουν την συμβατότητα των HLA DP και DQ αντιγόνων καθώς υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για τη σημασία αυτών των αντιγόνων στην εμφάνιση της αντισωματικού τύπου απόρριψης.

Κάποιος μπορεί να αναπτύξει αντισώματα έναντι "ξένων" HLA αντιγόνων μετά από έκθεση του στα αντιγόνα αυτά. Η έκθεση αυτή συμβαίνει πιο συχνά μέσω των μεταγγίσεων αίματος, της εγκυμοσύνης (η έκθεση της μητέρας σε HLA του πατέρα που εκφράζονται στον εμβρυϊκό ιστό), και των προηγούμενων μεταμοσχεύσεων. Ανάπτυξη των αντισωμάτων σε αντιγόνα HLA προκαλεί "ευαισθητοποίηση" του δυνητικού λήπτη σε δότες που θα προκύψουν δυσχεραίνοντας την δυνατότητα να βρεθεί κατάλληλος συμβατός δότης νεφρού προς μεταμόσχευση. Μπορεί άτομα που έχουν ήδη ευαισθητοποιηθεί να αναπτύξουν αντισώματα έναντι HLA αντιγόνων στα οποία δεν έχουν ειδικά εκτεθεί. Τα αντισώματα HLA μπορεί να επιτεθούν στο μόσχευμα και να οδηγήσουν στην απόρριψη του μοσχεύματος. Τα επίπεδα των HLA αντισωμάτων αναφέρονται ως PRA (Panel Reactive Antibody). Το PRA μας λέει απέναντι σε τι ποσοστό από το γενικό πληθυσμό (panel) ο ασθενής έχει HLA αντισώματα και μας δίνει μια καλή πληροφορία για το πόσο εύκολο είναι για τον ασθενή αυτό να βρεθεί ένας συμβατός δότης. Η παρουσία στον ασθενή αντισωμάτων με

ειδικότητα στα HLA μόρια του δότη δημιουργεί ένα πραγματικό πρόβλημα αφού η πιθανότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης είναι μεγάλη.

Η προ-μεταμοσχευτική ανοσολογική αξιολόγηση περιλαμβάνει (1) την τυποποίηση HLA των ληπτών και των πιθανών δοτών, (2) την ανίχνευση προσχηματισμένων αντισωμάτων στον ορό του λήπτη, και (3) η ειδική για συγκεκριμένο συνδυασμό δότη-λήπτη δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης (HLA crossmatch). Ένα θετικό crossmatch δείχνει ότι ο λήπτης έχει προσχηματισμένα αντισώματα στον ορό του έναντι των MHC I και II αντιγόνων του δότη και το ανοσολογικό σύστημα του ασθενούς έχει την ικανότητα να επιτεθεί και πιθανόν να απορρίψει το όργανο.

### **Χειρουργική μεταμόσχευσης νεφρού**

Το νεφρικό μόσχευμα μεταμοσχεύεται σε ετεροτοπική θέση, συνήθως εξωπεριτοναϊκά στον δεξιό ή αριστερό λαγόνιο βόθρο. Χρησιμοποιείται η τομή κατά Rutherford Morison ή η κατά Gibson, μια λοξή λαγόνια τομή με κατώτερο όριο στη μέση γραμμή 2 cm άνωθεν του υβικού φύματος και άνωτερο όριο λίγο άνωθεν και έσω της άνω πρόσθιας λαγόνιας άκανθας. Τα κάτω επιγάστρια αγγεία και στις γυναίκες ο στρογγύλος σύνδεσμος απολιώνονται και διατέμνονται, στους άνδρες ο σπερματικός τόνος διατηρείται. Η νεφρική αρτηρία του μοσχεύματος μπορεί να αναστομωθεί τελικο-τελικά με την έσω λαγόνιο αρτηρία του λήπτη ή τελικο-πλάγια με την έξω λαγόνια αρτηρία. Η νεφρική φλέβα του μοσχεύματος αναστομώνεται με την έξω λαγόνιο φλέβα του λήπτη. Ο ουρητήρας του μοσχεύματος εμφυτεύεται στην κύστη του λήπτη με εξωκυστική προσέγγιση (τεχνική Gregoir) ή με ενδοκυστική (τεχνική Politano). Συχνά τοποθετείται ενδο-ουρητηρικός νάρθηκας (double-J stent) κατά μήκος του ουρητήρα, δια της αναστόμωσης με την ουροδόχο κύστη, το οποίο στη συνέχεια αφαιρείται με κυστεοσκόπηση 6 εβδομάδες μετεγχειρητικά.

Οι επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης είναι ως επί το πλείστον αγγειακής αιτιολογίας και εμφανίζονται πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση. Η

θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας και φλέβας είναι σπάνιες επιπλοκές, με τη συχνότητα εμφάνισής τους να είναι 1% και 1%-4% αντίστοιχα. Και οι δύο επιπλοκές διαγιγνώσκονται με υπερηχογράφημα Doppler και στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγούν σε ισχαιμία και απώλεια του μοσχεύματος.

Στο 10%-30% των νεφρικών μοσχευμάτων υπάρχουν πολλαπλές νεφρικές αρτηρίες. Οι μεταμοσχεύσεις με τέτοια μοσχεύματα έχουν συνήθως καλή έκβαση, παρόμοια με αυτή των περιπτώσεων ύπαρξης μονήρων αγγείων, με εξαίρεση τις περιπτώσεις που ο λήπτης έχει κάποια κατάσταση υπερπηκτικότητας (θρομβοφιλία). Σε πολλαπλές νεφρικές αρτηρίες θα χρειαστούν πρόσθετες αγγειακές αναστομώσεις, όπως η αναστόμωση των αρτηριών του μοσχεύματος χωριστά στα λαγόνια αγγεία του δότη (πχ. μία αναστόμωση με την έξω λαγόνια αρτ. και δεύτερη με την έσω λαγόνια, ή δύο ξεχωριστές αναστομώσεις στην έξω λαγόνια αρτ.), η αναστόμωση των μικρότερων αστηριών στο στέλεχος της κεντρικής νεφρικής αρτηρίας, η συνένωση των στομών των αρτηριών δημιουργώντας κοινό ευρύ στόμιο.

### **Μετεγχειρητική παρακολούθηση - επιπλοκές**

Μετεγχειρητικά, οι κατευθυντήριες αρχές παρακολούθησης και αντιμετώπισης των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων είναι οι ίδιες με αυτές που ισχύουν και για τους άλλους χειρουργικούς ασθενείς. Τα βασικά σημεία περιλαμβάνουν την αιμοδυναμική σταθερότητα και τη διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών. Στους λήπτες που παρουσιάζουν οξεία σωληναριακή νέκρωση, υπερφόρτωση υγρών, ή υπερκαλιαιμία χρειάζεται περιορισμός των χορηγούμενων υγρών, θεραπεία υπερκαλιαιμίας ακόμη και αιμοκάθαρση. Η υπόταση είναι ένα ασυνήθιστο συμβάν αμέσως μετά τη μεταμόσχευση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει υποογκαιμία, αγγειοδιαστολή και έμφραγμα του μυοκαρδίου με καρδιακή ανεπάρκεια. Άμεσα θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για να αποφευχθεί κάποια επικίνδυνη επιπλοκή. Μετεγχειρητικά, η παραγωγή ούρων χρησιμοποιείται ως αντιπροσωπευτικός δείκτης για την παρακολούθηση

της λειτουργίας του μοσχεύματος. Στις περιπτώσεις με οξεία σωληναριακή νέκρωση όπου μετεγχειρητικά το μόσχευμα δεν παράγει ικανοποιητική ποσότητα ούρων, οι τιμές ουρίας και κρεατινίνης στο αίμα είναι οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας. Η αιφνίδια μείωση ή η διακοπή παραγωγής ούρων απαιτεί άμεση προσοχή. Η υπογκαιμία είναι η πιο κοινή αιτία, άλλες αιτίες μπορεί να είναι η απόφραξη του καθετήρα κύστης, η διαφυγή ούρων, η αγγειακή θρόμβωση, η υπόταση, η φαρμακευτική νεφροτοξικότητα, η οξεία σωληναριακή νέκρωση και η απόρριψη (όλα εκ των οποίων πρέπει να διερευνηθούν). Οι διαγνωστικές μελέτες που θα χρειαστούν είναι το υπερηχογράφημα Doppler, το σπινθηρογράφημα νεφρού, ή και ακόμη η διενέργεια βιοψίας μοσχεύματος. Η μετεγχειρητική αιμορραγία είναι ένα ασυνήθιστο συμβάν μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι λήπτες που βρίσκονταν σε αντιπηκτική ή αντισταθμιστική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Το υπερηχογράφημα Doppler μπορεί να δώσει πληροφορίες για το μέγεθος του αιματώματος αλλά και να αναδείξει την εστία της αιμορραγίας. Χειρουργική διερεύνηση σπάνια απαιτείται. Μία από τις πιο καταστροφικές μετεγχειρητικές επιπλοκές σε λήπτες νεφρού είναι η αρτηριακή θρόμβωση του μοσχεύματος. Είναι σπάνια, συμβαίνει σε λιγότερο από το 1% των ληπτών. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το ιστορικό υπερπηκτικότητας του λήπτη και η σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσο. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον δότη αποτελούν η χρήση en bloc παιδιατρικών νεφρών [και οι δύο μικροί νεφροί σε κοινό αρτηριακό (αορτή) και φλεβικό (κάτω κοίλη φλ.) μίσχο] και ο τραυματισμός των αγγείων του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της λήψης. Μπορεί να οφείλεται σε τεχνικούς παράγοντες, όπως ο διαχωρισμός του ενδοθηλίου της αρτηρίας και η στροφή των αγγείων μετά την αναστόμωση, ή ακόμη να είναι αποτέλεσμα υπεροξείας απόρριψης. Η θρόμβωση του μοσχεύματος συνήθως εμφανίζεται εντός των πρώτων ημερών μετά τη μεταμόσχευση. Αιφνίδια διακοπή της διούρησης σε λήπτες με ήδη περιορισμένη διούρηση και η ξαφνική εμφάνιση αιματουρίας ή πόνου στο μόσχευμα θα πρέπει να θέσουν την υποψία θρόμβωσης του μοσχεύματος. Το υπερηχογράφημα Doppler θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Σε

περιπτώσεις θρόμβωσης μοσχεύματος ενδείκνυται η επείγουσα θρομβεκτομή, ωστόσο σπανίως έχει επιτυχία.

Οι ουρολογικές επιπλοκές παρουσιάζονται σε ποσοστό περίπου 5%. Η αιτία μπορεί να σχετίζεται με την ισχαιμία του ουρητήρα, με τη βλάβη του περιφερικού τμήματος του ουρητήρα κατά τη λήψη του οργάνου και με τεχνικά σφάλματα κατά την εμφύτευσή του στην κύστη. Τα συμπτώματα της διαφυγής ούρων περιλαμβάνουν πυρετό, πόνο, οίδημα στη θέση του μοσχεύματος, αυξημένη τιμή κρεατινίνης, μειωμένη παραγωγή ούρων, και η παροχέτευση ούρων προς τα έξω (από το τραύμα ή από το σωλήνα παροχέτευσης). Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με συνδυασμό διαγνωστικών εξετάσεων, υπέρηχου, σπινθηρογραφήματος νεφρού, μέτρηση κρεατινίνης και σακχάρου στο παροχτευόμενο υγρό ή στην περινεφρική συλλογή. Ανάλογα με την εντόπιση και το μέγεθος της διαφυγής μπορεί να αντιμετωπιστεί είτε παρεμβατικά με διαδερμική τοποθέτηση νεφροστομίας ή κυστεοσκοπικά με τοποθέτηση ουρητηρικού stent, είτε χειρουργικά με την ανακατασκευή της εμφύτευσης του ουρητήρα στην κύστη. Πρώιμα μετεγχειρητικά η στένωση ή απόφραξη του ουρητήρα μπορεί να οφείλεται σε οίδημα, θρόμβους αίματος, στροφή του ουρητήρα, ή συμπίεση του από αιμάτωμα. Όψιμα, στένωση ή απόφραξη ουρητήρα συχνά οφείλονται σε ισχαιμική βλάβη του. Συνήθως η αρχική διάγνωση γίνεται με την ανάδειξη υδρονέφρωσης στο υπερηχογράφημα. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη διαδερμική τοποθέτηση νεφροστομίας και την τοποθέτηση ουρητηρικού stent με διενέργεια διαστολής. Αν η ενδοαυλική παρέμβαση αποτύχει, ενδείκνυται η χειρουργική αποκατάσταση με επανεμφύτευση του ουρητήρα όταν η στένωση είναι περιφερική ή τη διενέργεια ουρητηρο-πυελο-αναστόμωσης όταν η στένωση είναι κεντρικότερα.

Ο σχηματισμός λεμφοκήλης στην περιοχή του μοσχεύματος παρουσιάζεται εξαιτίας της διαφυγής λέμφου από τα λεμφαγγεία που περιβάλλουν τα λαγόνια αγγεία του λήπτη ή από αυτά που βρίσκονται στην πύλη του μεταμοσχευμένου νεφρού. Είναι μια συλλογή που μπορεί να προκαλέσει συμπίεση του μεταμοσχευμένου ουρητήρα ή της λαγόνιας φλέβας του λήπτη προκαλώντας αύξηση της κρεατινίνης αίματος ή σύστοιχο οίδημα του κάτω



άκρου, αντίστοιχα. Η διαδερμική αναρρόφηση του υγρού δείχνει αυξημένη τιμή λευκών αιμοσφαιρίων με υπεροχή των λεμφοκυττάρων. Η θεραπεία της επιμένουσας λεμφοκλήλης μπορεί να απαιτήσει τη χειρουργική διενέργεια παραθύρου (ανοίγματος) προς την περιτοναϊκή κοιλότητα όπου μπορεί να παροχετευθεί και να απορροφηθεί το περιεχόμενό της.

Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας μπορεί να παρουσιαστεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη μεταμόσχευση. Η στένωση μπορεί να οφείλεται σε τεχνικό πρόβλημα στην αρτηριακή αναστόμωση ή να είναι συνέπεια αθηρωμάτωσης της λαγονίου αρτηρίας του λήπτη ή να οφείλεται σε ανοσολογική αντίδραση προκαλώντας υπερτροφία του ενδοθηλίου. Δύσκολα ελεγχόμενη υπέρταση με παράλληλη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θέτει υπόνοια στένωσης νεφρικής αρτηρίας μοσχεύματος. Η θεραπεία επιλογής είναι η διαδερμική ενδοαυλική αγγειοπλαστική με ποσοστό επιτυχίας 60% έως 85% αλλά με 30% ποσοστό επαναστένωσης.

### **Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος**

Η καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος (delayed graft function, DGF) είναι μια κλινική διάγνωση και προσδιορίζεται από την ανάγκη για αιμοκάθαρση μετά τη μεταμόσχευση (εξαιρείται η αιμοκάθαρση για την αντιμετώπιση υπερκαλιαιμίας). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται στην ισχαιμικής αιτιολογίας οξεία σωληναριακή νέκρωση του μοσχεύματος. Είναι σπάνια μετά από μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη (2%-5%), όμως περιπλέκει το 10-30% των πτωματικών μεταμοσχεύσεων (50-80% εάν πρόκειται για δότη με μη-πάλλουσα καρδιά). Η νεφρική λειτουργία αποκαθίσταται στην πλειονότητα των ασθενών συνήθως μέσα σε 48 ώρες, μπορεί όμως να διαρκέσει αρκετές εβδομάδες. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισής της προέρχονται από επιβαρυντικούς παράγοντες του δότη (ηλικία >60 χρονών, υπέρταση, κρεατινίνη >1,3 mg/dl, θάνατος από αγγειακό εγκεφαλικό, χορήγηση ινóτροπων, δότης με μη-πάλλουσα καρδιά) και του λήπτη

(αρτηριοσκλήρυνση, ανοσολογικά υπερ-ευαισθητοποιημένος, παρατεταμένος χρόνος χειρουργείου).

Η καθυστερημένη λειτουργία είναι συνέπεια της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης που επιδεινώνεται από οποιαδήποτε προϋπάρχουσα νεφρική νόσο του δότη. Η ιστολογική έκφραση της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης είναι η ισχαιμική οξεία σωληναριακή νέκρωση. Επιπλέον, η βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης είναι ένα ισχυρό προ-φλεγμονώδες ερέθισμα, αυξάνει την έκφραση των HLA και των μορίων πρόσφυσης στα ενδοθήλιο των αγγείων και των νεφρικών σωληναρίων και την έκκριση προ-φλεγμονωδών χημειοκινών από αυτά. Αποτελεί έτσι, παράγοντα κινδύνου οξείας απόρριψης και μετέπειτα ανάπτυξης αγγειακής βλάβης στο μόσχευμα.

## **Οξεία Απόρριψη**

Ιστοπαθολογικά, η οξεία κυτταρική απόρριψη χαρακτηρίζεται παθολογικά από τη διείσδυση μονοπύρηνων κυττάρων στο νεφρικό παρέγχυμα. Τα μονοπύρηνια κύτταρα αποτελούνται κυρίως από CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα που αρχικά ενεργοποιούνται μέσω της αλληλεπίδρασής τους με αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά κύτταρα, B κύτταρα, μονοκύτταρα και μακροφάγα). Δενδριτικά κύτταρα, τόσο από τον ξενιστή όσο και από τον δότη, ενεργοποιούνται εντός του μοσχεύματος και τους περιβάλλοντες ιστούς και μεταναστεύουν σε περιφερικά λεμφικά όργανα (λεμφαδένες) όπου ενεργοποιούνται παρθένα (naïve) CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα. Τα T λεμφοκύτταρα έχουν κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης που στοχεύει ειδικά τον αλλογενή ιστό του μοσχεύματος. Οι επαγωγικοί μηχανισμοί που ελέγχονται από τα CD4+ T κύτταρα περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, μακροφάγων, και αντισωμάτων που κατευθύνονται στα "ξένα" HLA του μοσχεύματος.

Η οξεία απόρριψη εμφανίζεται στο 10-25% των νεφρικών μοσχευμάτων. Είναι συχνότερη τους πρώτους 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με > 90%

επεισοδίων να παρουσιάζονται τους πρώτους 6 μήνες. Παρουσιάζεται μετά τις πρώτες 5 ημέρες από τη μεταμόσχευση (η προσαρμοστική ανοσοαπόκριση λαμβάνει > 5 ημέρες για να αναπτυχθεί). Ωστόσο, οξεία απόρριψη μπορεί να συμβεί κατά την πρώτη εβδομάδα, ειδικά αν υπάρχουν προ-σχηματισμένα αντισώματα έναντι του δότη (πράγμα που κανονικά αποκλείεται από την προεγχειρητική αρνητική δοκιμασία ιστικής διασταύρωσης, HLA crossmatch).

### **Χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος**

Η χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να καθορίσει τη βλάβη του μοσχεύματος που ανευρίσκεται στη βιοψία μοσχεύματος και χαρακτηρίζεται από διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία (interstitial fibrosis and tubular atrophy, IF/TA), αντιπροσωπεύει την αντίδραση σε βλάβη του μοσχεύματος που μπορεί να οφείλεται σε αιτίες ανοσολογικής αλλά και μη-ανοσολογικής φύσεως. Δεν αποτελεί διάγνωση, αλλά ένα κλινικό σύνδρομο. Κλινικά, η χρόνια επιδείνωση του GFR είναι το αποτέλεσμα της συνεχούς βλάβης του μοσχεύματος, σε έδαφος ήδη εγκατεστημένης βλάβης που ξεκινάει πριν ακόμη τη μεταμόσχευση. Οι παθογενετικοί παράγοντες αυτής της εξελικτικής διαδικασίας είναι:

- Προϋπάρχουσα ασθένεια του δότη
- Ισχαιμική βλάβη κατά τη λήψη των οργάνων
- Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης
- Κυτταρικού ή αντισωματικού τύπου απόρριψη
- Υποκλινική απόρριψη
- Χρόνια αντισωματικού τύπου απόρριψη
- Υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου (σπειραματονεφρίτιδα)
- Απόφραξη ουρητήρα ή ουροδόχου κύστης
- Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις με πυελονεφρίτιδα

### **Υποτροπή της προηγούμενης νεφρικής νόσου**

Η πιθανότητα υποτροπής της προηγούμενης νόσου μετά τη μεταμόσχευση και ο κίνδυνος απώλειας του μοσχεύματος, εάν συμβεί υποτροπή εξαρτώνται από την κάθε νόσο. Οι νόσοι που πιθανότερο να υποτροπιάσουν (σε ποσοστό >50% των μεταμοσχεύσεων) είναι η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), η διαβητική νεφροπάθεια, η νεφροπάθεια IgA, η μεμβρανοπολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN), η οξάλωση, η κυστική ίνωση και η πορφύρα Henoch-Schönlein. Ο κίνδυνος απώλειας του μοσχεύματος μετά την υποτροπή της νόσου είναι υψηλότερος στην τύπου I MPGN, στην FSGS, στην οξάλωση, και στο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο,. Η παρακολούθηση για πιθανή υποτροπή της νόσου και η εφαρμογή της θεραπείας (αν είναι δυνατόν), είναι απαραίτητα για να αποφευχθεί η απώλεια του μοσχεύματος.

### **Παρακολούθηση στην αρχική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (έως 3 μήνες μετεγχειρητικά).**

Τα περισσότερα επεισόδια οξείας απόρριψης συμβαίνουν εντός των πρώτων 3 μηνών μετά τη μεταμόσχευση και πολύ λιγότερο μετά από 6 μήνες. Στην παρακολούθηση της αρχικής περιόδου έμφαση δίνεται: 1) στη στενή παρακολούθηση της λειτουργίας του μοσχεύματος, 2) στη διατήρηση επαρκούς ανοσοκαταστολής, 3) στην παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκαταστολής και ιδιαίτερα στις επιπλοκές των λοιμώξεων, 4) στην εκπαίδευση και προετοιμασία του ασθενούς για τη μακρόχρονη ανάγκη παρακολούθησής του ώστε να διασφαλιστεί η λειτουργία του μοσχεύματος και η υγεία του.

### **Μακροπρόθεσμη, μετά τη μεταμόσχευση, παρακολούθηση**

Καθώς ο κίνδυνος της οξείας απόρριψης μειώνεται, η έμφαση στην αντιμετώπιση

τροποποιείται. Η παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών επικεντρώνεται στη διατήρηση ενός «υγιούς μοσχεύματος σε έναν υγιή ασθενή», τα χαρακτηριστικά βασικά αυτής της προσέγγισης είναι η πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της χρόνιας έκπτωσης του GFR, πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, με ιδιαίτερη έμφαση στην κατάλληλη αντιμετώπιση:

- Παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής (διατροφή, ρύθμιση σωματικού βάρους, κάπνισμα)
- Αρτηριακής Υπέρτασης
- Διαβήτη
- Υπερλιπιδαιμίας
- Αναιμίας
- Οστικής νόσου της νεφροπάθειας
- Λοιμώξεων που οφείλονται στην ανοσοκαταστολή
- Με την πάροδο του χρόνου τροποποίηση της ανοσοκαταστολής (μείωση σε επίπεδα ανάλογα με την περίπτωση) για την πρόληψη ή αντιμετώπιση της χρόνιας νεφροπάθειας μοσχεύματος.
- Επίγνωση του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και έγκαιρη διάγνωσή του.

### **Καρδιαγγειακή νόσος**

Στις μελέτες, η συχνότερη αιτία της απώλειας μοσχεύματος είναι ο θάνατος του ασθενούς με λειτουργικό νεφρικό μόσχευμα. Η καρδιαγγειακή νόσο (CVD) είναι η συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των μεταμοσχευμένων που σχετίζονται με την προηγούμενη της μεταμόσχευσης περίοδο είναι η χρόνια νεφρική νόσος και κυρίως ο χρόνος παραμονής στην αιμοκάθαρση που είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Ο στόχος της αξιολόγησης πριν από τη μεταμόσχευση είναι να επιτρέψει την ασφαλή μεταμόσχευση σε αυτό

τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, να ελέγχονται τα προβλήματα χωρίς να αποκλείονται ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο να υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Κατά συνέπεια, πολλοί ασθενείς έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης.

Μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση, η αποκατάσταση του GFR (χωρίς να είναι στα φυσιολογικά επίπεδα) μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ορισμένες επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και της αιμοκάθαρσης (για παράδειγμα ή επασβέστωση των αγγείων) δεν μπορούν να είναι αναστρέψιμες, ενώ άλλες είναι (η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η υπερφόρτωση όγκου υγρών). Ωστόσο, άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να επιδεινωθούν με τη μεταμόσχευση, κυρίως λόγω των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (αναστολέων της καλσινευρίνης, αναστολέων mTOR και κορτικοστεροειδών):

- Εμφάνιση ή επιδείνωση της αρτηρικής υπέρτασης (το 90% των ληπτών είχαν αρτηριακή υπέρταση και πριν τη μεταμόσχευση)
- Σακχαρώδης διαβήτης. Ο διαβήτης που παρουσιάζεται μετά από τη μεταμόσχευση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για κακή επιβίωση ασθενούς και μοσχεύματος. Η επιβίωση των ασθενών στη 10ετία είναι συνήθως 80-85% για τους μη-διαβητικούς, ενώ για τους διαβητικούς πέφτει στο 60-65% λόγω κυρίως της καρδιαγγειακής νόσου και των λοιμώξεων.
- Υπερλιπιδαιμία. Η υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε ποσοστό >60%. Οι αυξημένες τιμές ολικής χοληστερίνης μετά τη μεταμόσχευση είναι ένας σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.

## **Καρκίνος μετά τη μεταμόσχευση**

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Αν και μετά τη μεταμόσχευση υπάρχει μια γενική αύξηση

στη συχνότητα εμφάνισης των περισσότερων καρκίνων, το μεγάλο μέρος της νοσηρότητας προέρχεται από τη σημαντικά μεγαλύτερη τάση εμφάνισης συγκεκριμένων καρκίνων που συνήθως σχετίζονται με "ογκογεννητικούς" ιούς, ειδικά του καρκίνου του δέρματος που δεν συμπεριλαμβάνει το μελάνωμα. Ο καρκίνος του δέρματος (μη συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος) είναι με διαφορά ο συχνότερος καρκίνος μετά την μεταμόσχευση, προσβάλλοντας κάθε χρόνο το 2%-10% των μεταμοσχευμένων. Αν εξαιρέσουμε αυτούς τους καρκίνους δέρματος, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στους μεταμοσχευμένους είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Ο πίνακας δείχνει τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, για τους καρκίνους που συχνότερα παρουσιάζονται στους μεταμοσχευμένους:

| <b>Τύπος καρκίνου</b>   | <b>Σχετικός κίνδυνος</b> | <b>Σχετιζόμενος ιός</b> |
|---|--------------------------|-------------------------|
| Σάρκωμα Kaposi  | > 100                    | HHV-8                   |
| Καρκίνος δέρματος (μη συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος)                          | 10 - 100                 | HPV                     |
| Λέμφωμα, συμπεριλαμβανομένου του PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disease) | 10                       | EBV                     |
| Χειλέων και στοματικής κοιλότητας (πλακώδους επιθηλίου)                             | 5 - 10                   | HPV                     |
| Αιδοίου (πλακώδους επιθηλίου)   | 10                       | HPV                     |
| Πέους (πλακώδους επιθηλίου)   | 5 - 10                   | HPV                     |
| Πρωκτού (πλακώδους επιθηλίου)   | 3 - 5                    | HPV                     |

|                                 |       |          |
|---------------------------------|-------|----------|
| Ήπατος                          | 3 - 5 | HBV, HCV |
| Οισοφάγου (πλακώδους επιθηλίου) | 3 - 5 |          |
| Μελάνωμα                        | 2 - 4 |          |

## Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους λήπτες μετά τη μεταμόσχευση. Η λοίμωξη μπορεί να σχετίζεται με:

- Το χειρουργείο της μεταμόσχευσης
  - Λοίμωξη τραύματος
  - Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
  - Ουρολοίμωξη
- Την πριν της μεταμόσχευσης θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης
  - Λοίμωξη του φλεβικού καθετήρα αιμοκάθαρσης
  - Περιτονίτιδα των περιτοναϊκών πλύσεων
  - Προϋπάρχουσα πάθηση (ανωμαλία) του ουροποιητικού μπορεί να είναι αιτία υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων
- Την ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ιδιαίτερα ο κίνδυνος λοιμώξεων είναι μεγαλύτερος τους πρώτους 3 έως και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και στις περιπτώσεις που χρειάζεται ενίσχυση της ανοσοκαταστολής για την αντιμετώπιση επεισοδίου οξείας απόρριψης.
  - Τα κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με χαμηλά λευκα αιμοσφαίρια προδιαθέτουν σε μικροβιακές λοιμώξεις.
  - Η καταστολή των T-λεμφοκυττάρων προδιαθέτει σε ευκαιριακές λοιμώξεις.
  - Ενεργοποίηση λανθανόντων DNA ιών (CMV, VZV, HSV, BKV και TB)



Επίσης λοίμωξη μπορεί να μεταδώσει ο δότης, αν και τις περισσότερες φορές οι δότες ελέγχονται και αποκλείονται αυτοί που παρουσιάζουν ενεργό λοίμωξη που μπορεί να μεταδοθεί. Ο ιός CMV μπορεί να μεταδοθεί από τον δότη και να ενεργοποιηθεί στο λήπτη. Συνήθως οι λοιμώξεις μετά τη μεταμόσχευση, ανάλογα με το είδος τους, συμβαίνουν σε προβλέψιμες χρονικές περιόδους:

- Λοιμώξεις στον πρώτο μήνα είναι γενικά νοσοκομειακές και σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση της μεταμόσχευσης.
- Ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. *Pneumocystis jirovecii*, *Cytomegalovirus*, *Candida albicans*) εμφανίζονται συνήθως μεταξύ τεσσάρων εβδομάδων και έξι μηνών μετά τη μεταμόσχευση, κατά τη διάρκεια της περιόδου με τη μέγιστη ανοσοκαταστολή.
- Μετά τους αρχικούς 6-12 μήνες, οι περισσότερες λοιμώξεις προκαλούνται από συμβατικά παθογόνα της κοινότητας, αν και ευκαιριακές λοιμώξεις μπορούν να συμβούν σε κάθε χρονική στιγμή.

### **Ανοσοκατασταλτική αγωγή**

Η πρώτη μεταμόσχευση το 1954 έγινε μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων χωρίς έτσι να χρειαστεί ανοσοκατασταλτική αγωγή για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος. Όμως, για την επιτυχία της μεταμόσχευσης σε λήπτη με μόσχευμα από γενετικά μη ταυτόσημο δότη είναι απαραίτητη η χρήση ανοσοκαταστολής, αν και παρά τη χρήση της, τα επεισόδια οξείας απόρριψης παραμένουν συχνά.

Η τρέχουσα πρακτική στα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης περιλαμβάνει τη χρήση θεραπείας επαγωγής (εκτός από τις περιπτώσεις καλής συμβατότητας του μοσχεύματος) κατά το χρόνο της μεταμόσχευσης και την αρχική μετεγχειρητική περίοδο, ώστε να παρέχεται ισχυρή ανοσοκαταστολή όταν χρονικά ο κίνδυνος της οξείας απόρριψης είναι υψηλότερος. Μετά από αυτή την περίοδο της έντονης ανοσοκαταστολής, ακολουθούν τα σχήματα με

ανοσοκαταστολή συντήρησης. Σε ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο και στις περιπτώσεις με δυσλειτουργία ή καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος μετεγχειρητικά (όπου λόγω νεφρικής βλάβης δεν μπορούν να δοθούν στις προτεινόμενες δόσεις τα βασικά ανοσοκατασταλτικά που είναι οι αναστολείς της καλσινευρίνης), μελέτες έχουν δείξει ότι με την επαγωγική θεραπεία μειώνεται η πιθανότητα οξείας απόρριψης και βελτιώνεται η επιβίωση του μοσχεύματος στον 1 χρόνο. Ωστόσο, η θεραπεία επαγωγής συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και κακοήθειας. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στην επαγωγική θεραπεία χωρίζονται σε αυτά που προκαλούν καταστροφή των T-λεμφοκυττάρων και σε αυτά που δεν προκαλούν καταστροφή τους και περιλαμβάνουν είτε πολυκλωνικά είτε μονοκλωνικά αντισώματα.

Σε γενικές γραμμές, η επαγωγική ανοσοκατασταλτική θεραπεία χρησιμοποιείται με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις. Μία βασίζεται σε υψηλές δόσεις συμβατικών ανοσοκατασταλτικών σκευασμάτων, ενώ η άλλη χρησιμοποιεί τα αντισώματα (πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά) που κατευθύνονται εναντίον αντιγόνων των T-λεμφοκυττάρων, μόνα τους (όταν χρησιμοποιούνται πολυκλωνικά) ή σε συνδυασμό με χαμηλότερες δόσεις συμβατικών ανοσοκατασταλτικών σκευασμάτων.

#### Σκευάσματα που καταστρέφουν τα T-λεμφοκύτταρα

Η Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG) παρασκευάζεται με την πρόκληση ανοσοποίησης σε άλογα (equine ATG) ή κουνέλια (thymoglobulin) με ανθρώπινο λεμφικό ιστό. Ο ζωικός ορός που συλλέγεται περιέχει πολύκλωνα αντισώματα που καταστρέφουν ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Για αρκετούς μήνες μετά την αγωγή με αυτά τα σκευάσματα που καταστρέφουν λεμφοκύτταρα, η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος υπολείπεται σημαντικά. Παρά το ότι, τόσο ο equine ATG όσο και η Thymoglobulin είναι πολύκλωνες ATG, υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητά τους. Κλινικά, η Thymoglobulin είναι πιο ισχυρή και είναι σήμερα η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία επαγωγής διεθνώς. Επίσης, έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών που

χαρακτηρίζεται από συστηματικά συμπτώματα όπως όπως ναυτία, πυρετό, ρίγη, υπόταση και ταχυκαρδία. Η εμφάνιση λευκοπενίας και θρομβοπενίας είναι επίσης αρκετά συχνή.

Τα μονοκλωνικά αντίσωμα Muromonab-CD3 (OKT3), έναντι του CD3 του T cell receptor (TCR), δεν χρησιμοποιείται πια λόγω των παρενεργειών του. Το Alemtuzumab, επίσης γνωστό ως Campath, είναι ένα εξανθρωπισμένο αντι-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με την πρωτεΐνη CD52, η οποία ευρέως βρίσκεται στα Β και Τ λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα, στα κύτταρα NK, και σε μερικά κοκκιοκύτταρα. Η σύνδεση του αντι-CD52 προκαλεί λύση των λεμφοκυττάρων, επάγωντας την ταχεία, απόλυτη και παρατεταμένη εξάλειψη των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος που διαρκεί αρκετούς μήνες. Χρησιμοποιείται κυρίως σε πρωτόκολλα ελαχιστοποίησης ή και αποφυγής της χρήσης κορτικοστεροειδών ή/και αναστολέων της καλσινευρίνης. Στην Ελλάδα δεν χρησιμοποιείται ακόμη.

#### Μονοκλωνικά αντισώματα που δεν καταστρέφουν τα Τ-Λεμφοκύτταρα

Το Daclizumab και Basiliximab είναι μονοκλωνικά αντισώματα που εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων. Κυρίως χρησιμοποιείται το Basiliximab, ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού/ανθρώπου το οποίο στρέφεται εναντίον της α-αλυσίδας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 (αντιγόνο CD25), αναστέλοντας την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων. Όσο αναφορά τις παρενέργειες είναι πιο ασφαλές από τα σκευάσματα που εξελείφουν τα λεμφοκύτταρα, όμως δεν είναι τόσο αποτελεσματικό στην πρόληψη απόρριψης από την Thymoglobulin.

#### Ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης

Όλες οι λήπτες μοσχεύματος νεφρού λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης με τη χρήση πολλαπλών φαρμάκων που απευθύνονται σε διαφορετικά σημεία της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων. Ένα τριπλό φαρμακευτικό σχήμα που περιλαμβάνει κορτικοστεροειδές (πρεδνιζόνη ή

μεθυλπρεδνιζολόνη), έναν αντιμεταβολίτη (συνήθως Mucorphenolate Mofetil) και έναν αναστολέα της καλσινευρίνης (tacrolimus ή cyclosporine) είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο. Ορισμένες φορές χρησιμοποιείται αναστολέας των mTOR (sirolimus ή everolimus) στη θέση του αντιμεταβολίτη ή σε αντικατάσταση του αναστολέα της καλσινευρίνης. Αυτή η θεραπευτική τακτική τριπλού σχήματος επιτρέπει τη χρήση χαμηλότερων δόσεων από κάθε κατηγορία ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, περιορίζοντας έτσι τις παρενέργειές τους. Με το πέρασμα του χρόνου ο κίνδυνος οξείας απόρριψης μειώνεται και προστίθεται ο κίνδυνος των επιπλοκών που οφείλονται σε υπέρ- ανοσοκαταστολή, καθιστώντας αναγκαία τη βαθμιαία μείωση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

### Κορτικοστεροειδή

Ο ακριβής μηχανισμός ανοσοκατασταλτικής δράσης των κορτικοστεροειδών στη μεταμόσχευση νεφρού δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, αλλά είναι γνωστό ότι τα στεροειδή αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων μέσω της αναστολής πολλαπλών γονιδίων κυτταροκινών (IL-1, IL-2, IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ). Τα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης χρησιμοποιούν περιεγχειρητικά υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης με ταχεία σταδιακή μείωση της δόσης (20 mg / ημέρα από του στόματος πρεδνιζόνη μετά την πρώτη εβδομάδα), με στόχο μια δόση συντήρησης μακροπρόθεσμα από 5 έως 10 mg / ημέρα. Κάποια κέντρα, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, διακόπτουν εντελώς τα κορτικοστεροειδή 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

### Αναστολείς της καλσινευρίνης (cyclosporine και tacrolimus)

Η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus συνδέονται στο κυτταρόπλασμα του T-κυττάρου με την κυκλοφιλίνη και την FK 506 δεσμευτική πρωτεΐνη αντίστοιχα, σχηματίζοντας σύμπλοκα που συνδέονται με την καλσινευρίνη και αναστέλλουν τη φωσφατάση του T λεμφοκυττάρου. Αυτό οδηγεί σε αναστολή των παραγόντων μεταγραφής που κωδικοποιούν ορισμένες κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένης της IL-2 και του υποδοχέα της. Το tacrolimus χρησιμοποιείται ευρύτερα από ό, τι η κυκλοσπορίνη, καθώς φαίνεται να

προσφέρει χαμηλότερα ποσοστά οξείας απόρριψης σε σύγκριση με την κυκλοσπορίνη. Για να αποφευχθεί η τοξικότητα (κυρίως η νεφροτοξικότητα και η υπερανοσοκαταστολή) που μπορεί να έχουν, μετρούνται τακτικά τα επίπεδά τους στο αίμα και προσαρμόζονται οι δόσεις με στόχο τα χαμηλά επίπεδα 3 -12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Οι αναστολείς της καλσινευρίνης μπορούν να προκαλέσουν οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και να συμβάλλουν στη χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος. Αν και αποτελούν τη βάση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, πολλές μελέτες γίνονται για την ελαχιστοποίηση ή την αποφυγή της χρήσης τους.

#### Αναστολείς του m-TOR (Sirolimus, Everolimus)

Το sirolimus είναι μια μακρολίδη η οποία παράγεται από τον μύκητα *Sterptomyces hygroscopicus*. Το everolimus είναι ένας μεταβολίτης του sirolimus (προσθήκη μιας ομάδας 2-hydroxyethyl) και έχει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής. Τα φάρμακα αυτά συνδέονται με τον κυτταροπλασματικό υποδοχέα FKBP-12, τον ίδιο που συνδέεται και το tacrolimus. Η σύνδεση αυτή δεν αναστέλλει την καλσινευρίνη, όπως συμβαίνει με τους αναστολείς της καλσινευρίνης, αλλά αναστέλλει την σύνθεση της κινάσης m-TOR (mammalian target of rapamycin). Με αυτό τον τρόπο καταστέλλονται αρκετές κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες αναγκαία στον πολλαπλασιασμό και στην ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, διακόπτοντας τον κυτταρικό κύκλο των T λεμφοκυττάρων στην φάση G1.

Η χορήγηση αναστολέα mTOR άμεσα μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να καθυστερήσει την ανάκαμψη από την οξεία σωληναριακή νέκρωση (καταστέλλει την αναγέννηση του κατεστραμμένου σωληναριακού επιθηλίου). Σε αντίθεση με τους CNI, δεν είναι νεφροτοξικοί, όμως όταν συγχρηγοούνται με CNI μπορεί να ενισχύσουν την νεφροτοξικότητά τους. Επίσης, προκαλούν αύξηση της πρωτεϊνουρίας που δυνητικά μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τον GFR.

#### Αντιμεταβολίτες - Αναστολείς της σύνθεσης των πουρινών

Στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών υπάρχουν δύο είδη φαρμάκων, η αζαθειοπρίνη και το μουκοφαινολικό οξύ (mycophenolic acid). Η αζαθειοπρίνη

είναι από τα παλαιότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερα πλέον και έχει αντικατασταθεί από τα σκευάσματα μουκοφαινολικού οξέος. Το μουκοφαινολικό οξύ καταστέλλει την «de novo» σύνθεση των πουρινών, με αποτέλεσμα την παραμονή των λεμφοκυττάρων στην φάση G1-S του κυτταρικού κύκλου.

### **Αποτελέσματα μεταμοσχεύσεων νεφρού**

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που παραμένουν σε αιμοκάθαρση, η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από παράγοντες που έχουν να κάνουν και με το δότη και με τον λήπτη. Για τις μεταμοσχεύσεις από ζώντες δότες αναφέρονται τα καλύτερα αποτελέσματα, με τα ποσοστά επιβίωσης των ληπτών τον 1ο, 5ο και 10ο χρόνο μετά τη μετ/ση να είναι αντίστοιχα 98,7%, 93,0%, και 80,6% και τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων να είναι 95,5%, 80,9%, και 57,1%, για τις αντίστοιχες πάλι χρονικές περιόδους.

Τα αποτελέσματα των επιβιώσεων μοσχευμάτων και ληπτών για τις μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντες δότες εξαρτώνται από το αν ο δότης ανήκε στην κατηγορία των δοτών με διευρυμένα κριτήρια καταλληλότητας (expanded-criteria donor) ή όχι. Δότες διευρυμένων κριτηρίων χαρακτηρίζεται αυτοί που ήταν ηλικίας μεγαλύτερη από 60 χρονών ή ήταν ηλικίας μεταξύ 50 και 59 ετών, με δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα: θάνατος από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιστορικό υπέρτασης ή κρεατινίνη μεγαλύτερη από 1,5 mg/dL. Οι επιβιώσεις των μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες μη διευρυμένων κριτηρίων στον 1ο, 5ο, και 10ο έτος είναι 92,0%, 70,9% και 43,1%, αντίστοιχα, ενώ όταν πρόκειται για διευρυμένων κριτηρίων δότες τα ποσοστά είναι χαμηλότερα, 85,1%, 54,9% και 26,6% αντίστοιχα. Παρομοίως, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών είναι καλύτερα όταν πρόκειται για δότες μη διευρυμένων κριτηρίων (96,7%, 85,4%, 65,6%, αντίστοιχα) από όταν το μόσχευμα ήταν από δότη διευρυμένων κριτηρίων (92,9%, 72,0%, 50,1%).

Ο αυξημένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, ο αυξημένος τίτλος προσχηματισμένων HLA αντισωμάτων (PRA), ο αυξημένος χρόνος στη λίστα αναμονής και η επανα-μεταμόσχευση επηρεάζουν αρνητικά τις επιβιώσεις ληπτών και μοσχευμάτων.

### **Παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις νεφρού**

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή σε παιδιά με τελικού σταδίου νεφροπάθεια, λόγω του ότι βελτιώνει τόσο τη σωματική ανάπτυξη όσο και την ψυχοκοινωνική εξέλιξη. Επιπλέον, "κερδίζεται" χρόνος παρατείνοντας την ανάγκη χρήσης και πιθανής εξάντλησης της αγγειακής ή περιτοναϊκής προσπέλασης, για αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση αντίστοιχα. Ένα παιδί θεωρείται υποψήφιο για μεταμόσχευση πριν την ένταξή του σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (προ-ενταξιακή μεταμόσχευση) όταν ο GFR του είναι  $<10-15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  και προβλέπεται ότι θα χρειαστεί νεφρική υποκατάσταση μέσα σε 18-24 μήνες ή όταν υπάρχει κάποια σημαντική επιπλοκή της νεφρικής ανεπάρκειας, όπως η καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Στην πλειοψηφία των παιδιατρικών μεταμοσχεύσεων τα μοσχεύματα προέρχονται εαπό ενήλικες δότες, έτσι λόγω μεγέθους είναι προτιμότερο το βάρος το παιδιού κατά τη μεταμόσχευση να είναι  $>20 \text{ kg}$ . Σε λήπτες  $<20 \text{ kg}$  για να χωρέσει ο νεφρός του ενήλικα, τοποθετείται ενδοπεριτοναϊκά, στη δεξιά πλευρά πίσω από το δεξιό κόλον, με αναστόμωση της νεφρικής αρτηρίας στην περιφερική αορτή και της φλέβας στην κάτω κοίλη φλέβα.

### **Βιβλιογραφία**

- Azzi J, Lee TB, MD, Chandraker A (2013). Kidney Transplantation 1: An Overview-Recipient Evaluation and Immunosuppression. In: Ashley SW (Ed.), ACS Surgery: Principles and Practice (7 ed). Canada: B C Decker Inc.

- Torpey N, Moghal NE, Watson E, Talbot D (Eds) (2010). Renal Transplantation. Oxford University Press.
- Mahendran AO, Barlow AD. Kidney transplantation. Surgery (Oxford) 2014; 32(7): 364-70.
- Evenson AP, Fryer JP. Transplantation for the general surgeon. In: Ashley SW (Ed.), ACS Surgery: Principles and Practice (7 ed). Canada: B C Decker Inc.