

**ΧΡΟΝΙΑ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ/ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ
ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Σ. ΓΟΥΜΕΝΟΣ

Εισαγωγή

Η πρόληψη των επεισοδίων οξείας απόρριψης και η μακροχρόνια διατήρηση του νεφρικού μοσχεύματος αποτελούν τους στόχους της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη μεταμόσχευση νεφρού. Παρά το γεγονός ότι τα νεώτερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη ή tacrolimus) και mycophenolate mofetil (MMF), έχουν μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης, η χρόνια νεφροπάθεια αποτελεί σημαντικό αίτιο απώλειας μοσχευμάτων. Ο θάνατος του ασθενούς με λειτουργούν μόσχευμα, λόγω καρδιαγγειακών αιτίων, κακοήθειας ή λοίμωξης και η χρόνια νεφροπάθεια αποτελούν τα συχνότερα αίτια απώλειας νεφρικών μοσχευμάτων σήμερα. Τα κορτικοειδή και οι αναστολείς της καλσινευρίνης ενοχοποιούνται για την εμφάνιση αθηρωμάτωσης, ενώ η χορήγηση των τελευταίων συνοδεύεται από νεφροτοξικότητα. Με σκοπό την καλύτερη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων έχει επιχειρηθεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή των αναστολέων της καλσινευρίνης σε μακροχρόνια σχήματα ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Κλινικές εκδηλώσεις

Η χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος εκδηλώνεται με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εμφανίζεται τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Συνήθως παρατηρείται προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αρτηριακή υπέρταση και λευκωματουρία. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εκτιμηθεί με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της κρεατινίνης ορού, αλλά πιο αξιόπιστη είναι η εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης με την εξίσωση Cockcroft-Gault που λαμβάνει υπόψη το σωματικό βάρος, την ηλικία και την τιμή της κρεατινίνης ορού. Οι κυριότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση είναι η ηλικία του δότη και ο θάνατος από εγκεφαλική αιμορραγία, ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, η παρουσία επεισοδίων οξείας απόρριψης, ιστορικό προηγούμενης μεταμόσχευσης και η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος αφορούν στα αγγεία, σπειράματα, διάμεσο χώρο και επιθηλιακά σωληναριακά

κύτταρα. Το τοίχωμα των αγγείων είναι πεπαχυσμένο από την συσσώρευση χαλαρού και στη συνέχεια οργανωμένου συνδετικού ιστού υπό τον έσω χιτώνα και παρουσιάζει ποικίλου βαθμού διήθηση από μονοπύρρηνα, υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και ρήξη της ελαστικής στιβάδας. Η φλεγμονή και η βλάβη του ενδοθηλίου έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την πάχυνση και προοδευτική στένωση του αυλού του αγγείου. Η βλάβη του διάμεσου χώρου χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού ίνωση και διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, ενώ συνυπάρχει ατροφία των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων. Παρά το γεγονός ότι τα ευρήματα της πειραματικής και αγγειακής βλάβης είναι πιο ειδικά για τη χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος, η εκτίμηση της βαρύτητας (ταξινόμηση κατά Banff) γίνεται με βάση την ίνωση του διάμεσου χώρου και τον βαθμό ατροφίας και απώλειας των σωληναρίων, διότι οι βλάβες αυτές είναι πιο διάχυτες και μπορούν να εκτιμηθούν και σε μικρά δείγματα βιοψίας. Η παρουσία ίνωσης και ατροφίας των σωληναρίων στο 6-25% της επιφάνειας του φλοιού χαρακτηρίζεται ως ήπια (βαθμός I), στο 26-50% της επιφάνειας ως μέτριας βαρύτητας (βαθμός II) και σε ποσοστό άνω του 50% του νεφρικού ιστού ως σοβαρή (βαθμός βαρύτητας III).

Παθογένεια

Η χρόνια νεφροπάθεια είναι το τελικό αποτέλεσμα της μακροχρόνιας επίδρασης πολλών παραγόντων, ανοσολογικών και μη. Η παρουσία ανοσολογικών παραγόντων αποδεικνύεται από το γεγονός ότι μοσχεύματα με καλύτερη συμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη παρουσιάζουν καλύτερη μακροχρόνια επιβίωση, ενώ η διακοπή της ανοσοκαταστολής (λόγω μη συμμόρφωσης του ασθενούς) έχει ως συνέπεια την απώλεια του μοσχεύματος. Η κυτταρική ανοσία με επιβραδυνόμενου τύπου ευαισθησία και συμμετοχή μακροφάγων και CD4(+) T-λεμφοκυττάρων, η χυμική ανοσία με παρουσία αντισωμάτων κατά κυττάρων του δότη, κυτταροκίνες (γ-ιντερφερόνη, ιντερλευκίνες), αυξητικοί παράγοντες (PDGF, HGF, TGF-beta) και αγγειοσυσπαστικά πεπτίδια, όπως η ενδοθηλίνη, συμμετέχουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της βλάβης του νεφρικού μοσχεύματος. Η παρουσία επεισοδίων οξείας απόρριψης σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας νεφροπάθειας και για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η επαρκής ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ορισμένα όμως φάρμακα, όπως οι αναστολείς καλσινευρίνης, ενοχοποιούνται για την εμφάνιση χρόνιας δυσλειτουργίας, η οποία είναι δόσοεξαρτώμενη (δόση κυκλοσπορίνης >5mg/kgΣΒ/ημέρα μετά τον πρώτο χρόνο από τη μεταμόσχευση). Για το λόγο αυτό

σήμερα τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται σε μικρότερες δόσεις ή αποσύρονται από το ανοσοκατασταλτικό σχήμα μετά τους πρώτους μήνες από τη μεταμόσχευση. Οι κυριότεροι μη ανοσολογικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος είναι η καθυστερημένη λειτουργία του που συνήθως οφείλεται σε οξεία σωληναριακή βλάβη, η υπερδιήθηση, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και η εμφάνιση υποτροπής ή de novo σπειραματονεφρίτιδας.

Πρόληψη και θεραπεία

Η πρόληψη και η θεραπεία της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες διότι για την εμφάνισή της ευθύνονται πολλοί παράγοντες. Η προσαρμογή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής ανάλογα με το χρονικό διάστημα από τη μεταμόσχευση αποτελεί σημαντική παράμετρο. Το ανοσοκατασταλτικό σχήμα πρέπει να είναι ισχυρό τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση για την πρόληψη των επεισοδίων οξείας απόρριψης, ενώ στη συνέχεια θα πρέπει ο αριθμός των φαρμάκων να μειώνεται με σκοπό την αποφυγή της νεφροτοξικότητας από τους αναστολείς καλσινευρίνης. Αντίθετα σε περιπτώσεις με υποκλινική ή όψιμη απόρριψη η ανοσοκατασταλτική αγωγή θα πρέπει να ενισχύεται. Δεδομένης της νεφροτοξικότητας των αναστολέων καλσινευρίνης, η από αρχής αποφυγή της χρήσης τους ή η απόσυρσή τους από το θεραπευτικό σχήμα με ή χωρίς αντικατάστασή τους με άλλο φάρμακο έχουν γίνει αντικείμενα μελέτης. Η αλλαγή της κυκλοσπορίνης με tacrolimus και η χρήση του mycophenolate mofetil (MMF) ή των mTOR inhibitors (sirolimus, everolimus) έχουν δοκιμαστεί σε διάφορα ανοσοκατασταλτικά σχήματα. Οι κυριότερες παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού φαρμάκων είναι η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, η μείωση της πιθανότητας εμφάνισης οξείας ή χρόνιας απόρριψης και οι παρενέργειες των φαρμάκων. Η πιο συνήθης προσέγγιση για πρόληψη ή περιορισμό της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος είναι η μείωση της δόσης του αναστολέα καλσινευρίνης ή η προσθήκη άλλου φαρμάκου με παράλληλη μείωση ή διακοπή του αναστολέα.

Η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης στο 50% της αρχικής, 12 μήνες μετά μεταμόσχευση, σε ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία, δεν φαίνεται να συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα οξείας απόρριψης, ενώ η μείωση της δόσης του αναστολέα καλσινευρίνης σε ασθενείς με νεφροτοξικότητα συνοδεύεται από βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Παρά το γεγονός ότι το tacrolimus φαίνεται να

παρουσιάζει πλεονεκτήματα σε σχέση με την κυκλοσπορίνη, διότι σε βιοψίες νεφρικών μοσχευμάτων 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση η έκφραση συστατικών της θεμέλιας ουσίας και η ίνωση του διάμεσου χώρου είναι πιο έκδηλη στους ασθενείς υπό κυκλοσπορίνη, η μακροχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά.

Η διακοπή της κυκλοσπορίνης από τριπλό σχήμα κορτικοειδών, κυκλοσπορίνης και MMF σε ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία και η συνέχιση διπλού σχήματος, συνοδεύεται από καλύτερη νεφρική λειτουργία, αλλά αυξημένη πιθανότητα οξείας απόρριψης κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης (10.6 έναντι 2.4%). Η χορήγηση sirolimus σε συνδυασμό με MMF και κορτικοειδή συνοδεύεται από καλύτερη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, κορτικοειδών και MMF, ενώ η απουσία χρόνιων αλλοιώσεων του διαμεσοσωληναριακού χώρου διαπιστώνεται συχνότερα σε βιοψίες νεφρικών μοσχευμάτων ασθενών που λαμβάνουν sirolimus. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (δυσλιπιδαιμία, θρομβοπενία και γαστρεντερικές διαταραχές) του συνδυασμού sirolimus, MMF και κορτικοειδών είναι αρκετά συχνές.

Η βραχυχρόνια επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη μη χρησιμοποίηση ή τη γρήγορη μείωση της δόσης του αναστολέα της καλσινευρίνης. Η συχνή όμως εμφάνιση επεισοδίων οξείας απόρριψης είναι πιθανό να έχει ως συνέπεια την αυξημένη επίπτωση της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος και ειδικότερα σε ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου οι οποίοι επιλέγονται για σχήματα χωρίς αναστολέα καλσινευρίνης. Η χορήγηση του MMF και η μείωση της δόσης ή η διακοπή του αναστολέα καλσινευρίνης έχουν ευεργετική επίδραση στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και τον περιορισμό υπάρχουσας χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος. Το sirolimus έχει επίσης ευνοϊκή επίδραση στη βραχυχρόνια λειτουργία του μοσχευμάτων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ειδικότερα η υπερλιπιδαιμία αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα στη χορήγηση του sirolimus, δεδομένου ότι τα καρδιαγγειακά αίτια αποτελούν τα συχνότερα αίτια θανάτου των μεταμοσχευμένων ασθενών.

Συμπεράσματα

Η χρόνια νεφροπάθεια παραμένει συχνό αίτιο απώλειας μοσχευμάτων. Η χρήση τριπλού ανοσοκατασταλτικού σχήματος που περιλαμβάνει κορτικοειδή, αναστολέα καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, tacrolimus) και mycophenolate mofetil ή

sirolimus/everolimus είναι αναγκαία διότι περιορίζει την πιθανότητα οξείας απόρριψης, κατά την αρχική φάση μετά τη μεταμόσχευση. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης του αναστολέα καλσινευρίνης θα πρέπει να εξετάζεται στη συνέχεια σε σταθεροποιημένους ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου με σκοπό τον περιορισμό της νεφροτοξικότητας. Η απάντηση στο ερώτημα εάν η αλλαγή ή η μείωση του αναστολέα καλσινευρίνης και ο συνδυασμός με MMF, sirolimus ή everolimus έχει ευεργετική επίδραση στον περιορισμό της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος, θα δοθεί από μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών και ταυτόχρονη ιστολογική εκτίμηση με βιοψίες πρωτοκόλλου. Η καλή συμβατότητα, η μείωση των επεισοδίων οξείας απόρριψης, ο περιορισμός της ισχαιμικής βλάβης και η αποφυγή της ευαισθητοποίησης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στον περιορισμό της χρόνιας νεφροπάθειας του μοσχεύματος. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (<130/80mmHg) με χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και η διόρθωση των διαταραχών των λιπιδίων αποτελούν άλλες σημαντικές παραμέτρους της πρόληψης και θεραπείας.