

L'utilizzo degli inibitori del segnale di proliferazione (PSI) nel trapianto renale come terapia di conversione.

Indicazioni e possibili complicanze

A. Rosati, E. Bertoni, A. Larti, L. Di Maria, M. Zanazzi, L. Moscarelli, G. Rosso, S. Farsetti, C. Conte, M. Salvadori

Nefrologia dei Trapianti, AOU Careggi, Firenze

Caso Clinico 1

M.T., maschio, 55 anni.

A 25 anni diagnosi di malattia policistica. Diabete mellito tipo II e ipertensione arteriosa dall'età di 27 anni IRC con inizio trattamento emodialitico nel 1995.

Il 28 ottobre 2000 trapianto renale da donatore cadavere in altro Centro, con lenta ma progressiva ripresa della funzione renale fino a una Creatinina di 3.4 mg/dL.

In 15^a giornata è stato sottoposto ad agobiopsia per sospetto rigetto che non è stato diagnostico per materiale inadeguato; sottoposto a 5 boli di steroide con ulteriore miglioramento della funzione renale fino a 2.1 mg/dL di Creatinina. Durante la degenza post-trapianto due episodi di precordialgia. È stata eseguita scintigrafia miocardica che ha dimostrato una necrosi infero-postero-laterale con estensione all'apice; una successiva coronarografia ha dimostrato "Malattia dei 3 vasi". È stato dimesso il 2 dicembre 2000 in triplice terapia immuno- soppressiva con Prograf, MMF e steroide.

Circa 3 mesi dopo è stato effettuato intervento di triplo bypass coronarico. Nei mesi successivi progressiva sospensione dello steroide. Nell'aprile 2006 per comparsa di proteinuria > a 1g/24h è stato sottoposto a biopsia renale

ed è stata posta diagnosi di "Nefropatia cronica da trapianto moderata-lieve", è stata variata la terapia immunosoppressiva con sospensione del Tacrolimus e introduzione di Rapamicina. La Creatininemia alla dimissione era 1.34 mg/dL. Dal giugno 2006 seguito presso il nostro Ambulatorio Trapianti: ha presentato una Creatininemia stabile 1.4 mg/dL fino a novembre 2006, in seguito valori di 1.7- 1.8 mg/dL; la proteinuria è andata progressivamente aumentando fino a raggiungere 4-6 g/24h nonostante il trattamento con ACEI, Sartanico e Aldactone.

Nel luglio 2007 viene ricoverato presso il nostro Centro per eseguire biopsia del rene trapiantato visto il persistere della proteinuria. Alla microscopia ottica si osservava glomeruli con modesta e segmentale espansione del mesangio con aree di ipercellularità. Membrane basali lievemente ispessite, occasionali tubuli atrofici e fibrosi consensuale all'atrofia. All'immunoistochimica C4d positività <50% dei capillari peritubulari. La ricerca di anticorpi anti HLA I e II classe donatore specifici è risultato positivo (7%). Viene eseguito *switch* terapeutico da Rapamune a Tacrolimus e viene eseguito un ciclo di plasmaferesi associato a Ig ad alte dosi. Attualmente gli anticorpi si sono negativizzati, la proteinuria è ridotta (1g/24h), creatininemia 1.6-1.7 mg/dL.

Caso Clinico 2

G.G., maschio, 58 anni.

Affetto da IRC per nefroangiosclerosi diagnosticata nel 1982. Inizio trattamento dialitico cronico il 10 settembre 1997. Trapianto di rene da donatore cadavere presso il nostro Centro il 4 maggio 2003. Terapia di induzione con Simulect e steroide. Terapia di mantenimento con Ciclosporina 5mg/kg, steroide e Acido Micofenolico. Decorso post-trapianto regolare, dimesso con sCr 1.6 mg/dL. Nell'agosto 2003 viene ricoverato per peggioramento della funzione renale dovuto a nefrotossicità da ciclosporina. Nel marzo 2004 viene eseguita biopsia cutanea di una lesione dell'arto inferiore dx che conferma la diagnosi di Sarcoma di Kaposi, ricerca HHV8 neg. Viene sospeso l'Acido Micofenolico e ridotta la Ciclosporina. La creatinina è 1.9 mg/dL, la proteinuria assente. Giugno 2004 nuovo ricovero per estensione delle lesioni da Sarcoma di Kaposi: trattamento con 6 cicli di Gencitabina.

Nel settembre 2004 ricovero per reimpianto ureterale. Al ricovero proteinuria 500-800 mg/24h, creatinina stabile. Persistenza delle lesioni da Sarcoma di Kaposi. Inizia terapia con Rapamune 3 mg e viene progressivamente ridotto il dosaggio della ciclosporina fino alla sospensione. Viene introdotto ACEI e Sartanico. Dicembre 2004 ricovero per grave proteinuria (12-16 g/24h). Viene eseguita biopsia renale: "Glomerulonefrite membranosa de novo".

Caso Clinico 3

M.A., maschio, 45 anni.

Affetto da ADPKD. Inizio trattamento dialitico nel marzo 2003. Esegue trapianto da donatore cadavere presso il nostro Centro il 31 ottobre 2003. Terapia immunosoppressiva con Ciclosporina, FTY e steroide. Decorso post-operatorio regolare, dimesso con buona funzione renale. Nel novembre 2004 viene ricoverato per comparsa di linfocele comprimete la via escrettrice del rene trapiantato e TVP arto inferiore sx. Durante tale ricovero per comparsa di lesioni sospette all'avambraccio sx si esegue biopsia cutanea che conferma la diagnosi di Sarcoma di Kaposi. FTY viene sospeso e il paziente resta in terapia con Ciclosporina a basse dosi e steroide. Esami ematochimici mostravano buona funzione renale, non era presente proteinuria. Nell'aprile 2006 nuovo ricovero per una rivalutazione del Sarcoma di Kaposi. La funzione renale era buona, non era presente proteinuria. Per la persistenza di lesioni da Sarcoma di Kaposi viene introdotto in terapia Everolimus e progressivamente ridotto il dosaggio della Ciclosporina. Nei mesi successivi progressivo miglioramento delle lesioni cutanee. Nell'aprile 2007 comparsa di proteinuria di circa 1 g/24h con normale funzione renale. Nel dicembre 2007, peggioramento della proteinuria che raggiunge i 6 g/24h e recidiva delle lesioni da Sarcoma di Kaposi.

TEST DI VERIFICA - 3

1. La nefropatia cronica del graft (CAN) riconosce cause immunologiche e non immunologiche. Relativamente al trattamento:
 - a) Nessun trattamento è efficace. La prognosi è sempre negativa.
 - b) L'aumento del dosaggio della ciclosporina associato allo steroide ad alte dosi è spesso efficace.
 - c) La sospensione di Ciclosporina o Tacrolimus e l'introduzione di Rapamicina o Everolimus ottengono spesso un miglioramento o stabilizzazione della funzione renale.
 - d) Gli unici immunosoppressori realmente controindicati sono gli inibitori del segnale di proliferazione (PSI).

2. Il Sarcoma di Kaposi è una neoplasia che si manifesta quasi esclusivamente nel paziente immunocompromesso. I trattamenti riconosciuti oggi più efficaci sono
 - a) Riduzione/sospensione degli inibitori delle calcineurine e degli agenti antiproliferativi, introduzione di Sirolimus o Everolimus.
 - b) Micofenolato Mofetil ad alte dosi e retinoidi. L'escissione chirurgica è sempre indicata.
 - c) Chemioterapia e radioterapia sono gli unici trattamenti che trovano una qualche indicazione. La prognosi è comunque infausta.
 - d) È una patologia benigna che non necessita di terapie particolari. Tende a regredire spontaneamente allontanandosi dal trapianto.

3. Sirolimus ed Everolimus sono molecole molto simili con lo stesso profilo di azione. Si differenziano fra di loro per:
 - a) Via di somministrazione. L'Everolimus deve essere somministrato per via endovenosa.
 - b) Modalità di utilizzo: Everolimus viene utilizzato immediatamente dopo il trapianto, Sirolimus a partire dal primo mese.
 - c) Efficacia: Everolimus è un immunosoppressore molto più potente del Sirolimus.
 - d) Emivita: Everolimus ha una emivita più breve del Sirolimus (28 vs 60 ore).

Considerazioni sui Casi Clinici

Il primo dei Casi Clinici da noi riportati fa riferimento a quella che è l'indicazione principale per la conversione, la disfunzione cronica del graft (CAD). I presupposti alla base di tale indicazione sono il ruolo della nefrotossicità da CNI nel determinare la nefropatia cronica del trapianto (CAN), la potente azione antiproliferativa esercitata dai PSI che potrebbe svolgere un ruolo importante nel limitare la proliferazione dell'intima e la fibrosi interstiziale, la bassa incidenza di rigetto acuto nei pazienti trattati con PSI. Studi eseguiti con biopsie seriate a distanza variabile dal trapianto hanno messo in evidenza che aspetti di nefrotossicità da CNI sono già presenti nel 76% dei reperti bioptici a un anno dal trapianto e nel 100% a 10 anni. A determinare le lesioni tipiche della CAN concorrono molti altri fattori non immunologici e certamente fattori immunologici quali rigetti acuti, rigetti subclinici e, come sembra emergere in maniera sempre più evidente, l'immunità umorale. L'assenza di nefrotossicità dei PSI e il benefico effetto della sospensione della ciclosporina stanno imponendo questi farmaci come il trattamento di scelta della CAN ma mancano al momento studi randomizzati, che mettano a confronto questa strategia terapeutica con altre più tradizionali. Vi sono alcune casistiche consistenti nelle quali la CAN è stata trattata sistematicamente tramite la sospensione più o meno rapida di Ciclosporina o Tacrolimus e l'introduzione di PSI. I risultati sono al momento difficilmente interpretabili per la mancanza di criteri di fattibilità condivisi e per la eterogeneità dei quadri clinici trattati. Sembra emergere che oltre un 50% dei pazienti ottiene un qualche beneficio in termini di funzionalità renale mentre nei restanti casi la creatinina continua a peggiorare talora molto rapidamente. Uno degli aspetti più discussi è la comparsa o l'aggravamento di una preesistente proteinuria e il valore predittivo che questa ha sull'esito a distanza della conversione. Mediamente più del 60% dei pazienti con un qualche grado di disfunzione renale ha proteinuria >300 mg/24h. Di questi il 70% va incontro dopo la conversione a un incremento della proteinuria che solitamente è più del 100%. Dei pazienti che non avevano proteinuria il 30% la presenterà dopo circa 3 mesi dalla conversione. La proteinuria è anche il principale fattore predittivo dell'esito della conversione inteso come stabilità o miglioramento della funzione renale. Su quale sia il cut-off al di sopra del quale la proteinuria si associa a un cattivo outcome non vi sono dati univoci. Si va dai 300 mg/24h agli 800 mg/24h. Si può comunque ragionevolmente affer-

mare che una proteinuria >1g/24h sia da considerare una controindicazione relativa alla conversione a PSI. Nel 2004 non vi erano ancora evidenze in tal senso e questo spiega perché i medici che seguivano il paziente abbiano intrapreso questa strada. Gli studi eseguiti utilizzando Rapamicina ab-inizio avevano sì evidenziato un certo maggiore grado di proteinuria che però si riduceva con il tempo e non influenzava la funzione renale.

La comparsa di proteinuria è stato il minimo comune denominatore anche degli altri due Casi Clinici nei quali però la conversione era stata fatta per il trattamento del Sarcoma di Kaposi. Le prime segnalazioni dell'efficacia dei PSI nel trattamento del Sarcoma di Kaposi risalgono al 2004 e hanno poi ottenuto successive conferme. Alla base di questa attività vi sarebbero le ben note proprietà antiangiogenetiche che vista l'origine endoteliale della neoplasia, troverebbero qui una delle applicazioni più razionali. Di concerto l'utilizzo dei PSI permette la sospensione dei CNI che è l'altro cardine della terapia del Sarcoma di Kaposi nel trapianto. Generalmente la percentuale di risposta al trattamento è elevata (80-100%) in tutte le casistiche, ma non si hanno molte notizie su quanto queste risposte siano complete e sulla frequenza di recidive. È certo comunque che la sospensione rapida dei PSI possa far emergere improvvisamente lesioni da Sarcoma di Kaposi. I Casi Clinici da noi riportati sono interessanti: nel Caso 2 la terapia con Rapamicina ha ottenuto un miglioramento delle lesioni cutanee ma ha, probabilmente, fatto emergere una latente glomerulonefrite membranosa de novo che ha esitato in una sindrome nefrosica refrattaria; nel Caso 3 dopo un anno dalla conversione, quasi contemporaneamente si è osservata la comparsa di proteinuria >3 g/24h e la recidiva di lesioni da Sarcoma di Kaposi che sembravano sostanzialmente scomparse. Questo paziente è ancora oggetto di studio ma è certo che le lesioni sono ricomparse nonostante l'assunzione del farmaco a dosi adeguate.

Background

Gli inibitori del segnale di proliferazione Sirolimus e Everolimus vengono utilizzati oramai da alcuni anni nella terapia immunosoppressiva del trapianto renale e del trapianto cardiaco. Sirolimus è un antibiotico, un macrolide, prodotto dallo *Streptomyces hygroscopicus* isolato per la prima volta da un campione di terreno proveniente dall'Isola di Pasqua. Proposto già dalla fine degli anni Ottanta per la terapia immunosoppressiva nei trapianti d'organo, solo molti anni più

tardi è entrato nell'uso clinico. Everolimus ha una struttura molto simile al Sirolimus ma le piccole modifiche apportate alla molecola ne hanno influenzato la farmacocinetica in maniera importante. In particolare Everolimus ha una emivita più breve (28 vs 60 ore) e un più breve tempo per raggiungere lo *steady state* (4 vs 6 giorni). Queste molecole oltre a una efficace azione immunosoppressiva posseggono una spiccata attività antiproliferativa e antimigratoria bloccando la risposta di vari tipi di cellule a fattori di crescita attraverso l'inibizione del segnale della cascata delle mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). Ciò si traduce da un lato in una significativa attività antitumorale tanto che un analogo del Sirolimus, il CCI-779, è stato sviluppato come un agente antineoplastico, dall'altro in una spiccata inibizione dell'ispessimento e proliferazione dell'intima e quindi un potenziale ruolo protettivo verso la nefropatia cronica del *graft* (CAN) e verso la malattia aterosclerotica del paziente trapiantato. La conversione da una terapia immunosoppressiva basata sugli inibitori delle calcineurine (CNI) a una basata su Sirolimus o Everolimus sta emergendo come possibile strategia terapeutica non solo per la nefropatia cronica del trapianto, ma anche per le neoplasie post-trapianto, diabete post-trapianto e complicanze vascolari che potrebbero giovare di una sospensione dei CNI. Molto suggestivi sono i risultati riportati nel trattamento del Sarcoma di Kaposi mediante conversione da CNI a Sirolimus. Il diffondersi di questa pratica ha però anche messo in evidenza, soprattutto in pazienti con una preesistente disfunzione renale, un incremento della proteinuria non raramente in range nefrosico. D'altra parte in una percentuale abbastanza elevata di pazienti dopo la conversione si osserva un ulteriore deterioramento della funzione renale.

Il dato che la proteinuria è più spiccata in caso di conversione che non in terapie con PSI ab inizio farebbe pensare al venir meno dell'effetto antiproteinurico di Ciclosporina e Tacrolimus piuttosto che a un effetto proteinurico diretto dei PSI. In realtà in altri studi di sospensione della Ciclosporina con introduzione di Micofenolato Mofetil tale effetto proteinurico non è stato osservato il che fa sospettare che probabilmente i PSI possono con qualche meccanismo non conosciuto favorire una perdita di proteine con le urine. Nei casi in cui la proteinuria aumenta in maniera marcata dopo la conversione è da prendere in considerazione il ritorno alla terapia con CNI.

In conclusione possiamo affermare che la conversione a PSI porta in genere a un miglioramento o stabilizzazione della funzione renale. I risultati possono

essere invece deludenti quando la conversione viene fatta per una CAN ormai in fase avanzata e in particolare se presente proteinuria significativa. La terapia di conversione con PSI andrebbe probabilmente utilizzata più che come terapia di salvataggio della CAN, come profilassi della disfunzione cronica del trapianto. Riguardo all'attività antitumorale di queste molecole le prospettive sono estremamente interessanti. Anche se al momento i risultati clinici sono dimostrati solo nelle neoplasie cutanee non melanomatose e nel Sarcoma di Kaposi, vi sono i presupposti scientifici per ipotizzare una azione anche in altre neoplasie.

Di pari interesse sono anche le prospettive per l'azione sulla malattia aterosclerotica che è la prima causa di morte nel paziente trapiantato renale. Nonostante l'iperlipidemia che normalmente accompagna la terapia con PSI i primi dati clinici sembrano indicare una minore morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti in terapia con questi farmaci.

e-mail: albertorosati@infinito.it

Bibliografia

1. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004; 4: 1869-75.
2. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: A randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006; 6: 514-22.
3. Ruiz JC, Campistol JM, Sanchez-Fructuoso A, et al. Increase of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus-based treatment in kidney transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3252-7.
4. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2088-9.
5. Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM. Kaposi's Sarcoma after renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 846-7.
6. Kanitakis J. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 846-7.
7. McCaffrey P. Sirolimus does double duty after organ transplantation. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 261.
8. Zmonarski SC, Boraty ska M, Rabczy ski J, Kazimierczak K, Klinger M. Regression of Kaposi's sarcoma in renal

- graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 964-6.
9. Dantal J, Soulillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1371-3.
 10. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1317-23.
 11. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Maiorca P. [Cancer after kidney transplantation]. *G Ital Nefrol* 2004;21 (Suppl 26): S67-73. Review. Italian.
 12. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004; 77(5): 760-2.
 13. Burgos FJ, Alcaraz A, Castellón I, et al. Present and future of kidney transplantation] *Actas Urol Esp* 2002; 26(10): 731-58. Review. Spanish.
-