



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in Metodologie Sperimentali e
applicazioni Tecnologiche in Chirurgia Generale e Trapianti
d'Organo

Ciclo XXII

Sebastiano Maurizio Macaone

**IL DOPPIO TRAPIANTO DI RENE CON
TECNICA OMOLATERALE**

Tesi di Dottorato di Ricerca

Relatore:

Chiar.^{mo} Prof. Pierfrancesco Veroux

Sommario

INTRODUZIONE.....	1
MATERIALI E METODI	6
Tecnica chirurgica dell'UDKT.....	8
Variante tattica e tecnica dell'UDKT	11
Management del ricevente.....	15
RISULTATI	17
COMMENTI.....	19
CONCLUSIONI.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

INTRODUZIONE

Il numero di persone in attesa di trapianto renale cresce molto più degli organi che si rendono disponibili e la cultura della donazione da sola non riesce a far fronte alle necessità.

In questi ultimi anni il numero dei pazienti in lista d'attesa per un trapianto d'organo è andato progressivamente aumentando mentre la disponibilità di donatori non si è sviluppata in modo parallelo, per cui il problema dell'insufficienza d'organi è diventato critico per la medicina del trapianto.

Il numero dei pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene aumenta di circa il 10% annualmente, mentre l'incremento annuo nel numero di procedure di trapianto è solo del 4%.¹

Se, da una parte, sono aumentati i donatori di rene viventi, dall'altra l'incremento dei donatori cadaveri è modesto ed è il risultato

dell'utilizzo di organi di donatori anziani o con altre caratteristiche associate a un aumentato rischio di fallimento del trapianto.

Nello sforzo di ridurre la disparità esistente tra la richiesta di organi da donatori cadaveri e l'offerta, sono state proposte varie strategie per espandere i criteri esistenti di selezione del donatore ("expanded criteria donor" ECD 2002)² e di conseguenza di allocazione dei reni marginali ("Eurotransplant Kidney Allocation System" EKTRAS)³.

Per questi motivi negli ultimi anni si sono modificati i criteri di reperimento degli organi attribuendo un considerevole ruolo dei donatori anziani e al doppio trapianto di rene.

Sono stati ampiamente dimostrati gli effetti negativi dell'utilizzo di reni con massa nefronica ridotta sulla sopravvivenza del graft, specialmente se i reni trapiantati appartengono a expanded criteria donor (ECD).

Tuttavia, recenti studi suggeriscono l'utilizzo di entrambi i reni appartenenti all'ECD, per un singolo ricevente (dual kidney transplantation, DKT), per aumentare la massa nefronica e migliorare la sopravvivenza a lungo termine di questi trapianti "marginali".⁴⁻⁶

Poiché la maggior parte dei riceventi ha un'età maggiore di 55 anni⁵, la necessità di minimizzare al massimo le possibili complicanze chirurgiche relative all'alloggiamento dei 2 reni è evidente.

La scelta della tecnica chirurgica da intraprendere è fondamentale visto i potenziali svantaggi che comporta un DKT con tempi operatori più lunghi e percentuale di rischi chirurgici maggiorati se paragonati al trapianto renale singolo “standard”.

Adesso, sono diversi i centri trapianto che eseguono il DKT, sia con alloggiamento di entrambi reni attraverso due incisioni di Gibson separate o unica incisione mediale⁴⁻⁷⁻⁸⁻⁹ con minor frequenza, oppure l'alloggiamento unilaterale di entrambi i reni per via extraperitoneale attraverso una singola incisione di Gibson (unilateral dual kidney transplantation, UDKT).

Nel 1998 Masson e coll., eseguono il primo UDKT¹⁰ con alloggiamento dei 2 reni in un'unica fossa iliaca, avvalorando questa tecnica per i vantaggi riportati, come minor trauma chirurgico, un minor tempo di degenza post-intervento e la possibilità di lasciare libera la fossa iliaca

contro laterale per un eventuale ulteriore re trapianto nell'eventualità di perdita del graft (Fig. 1).

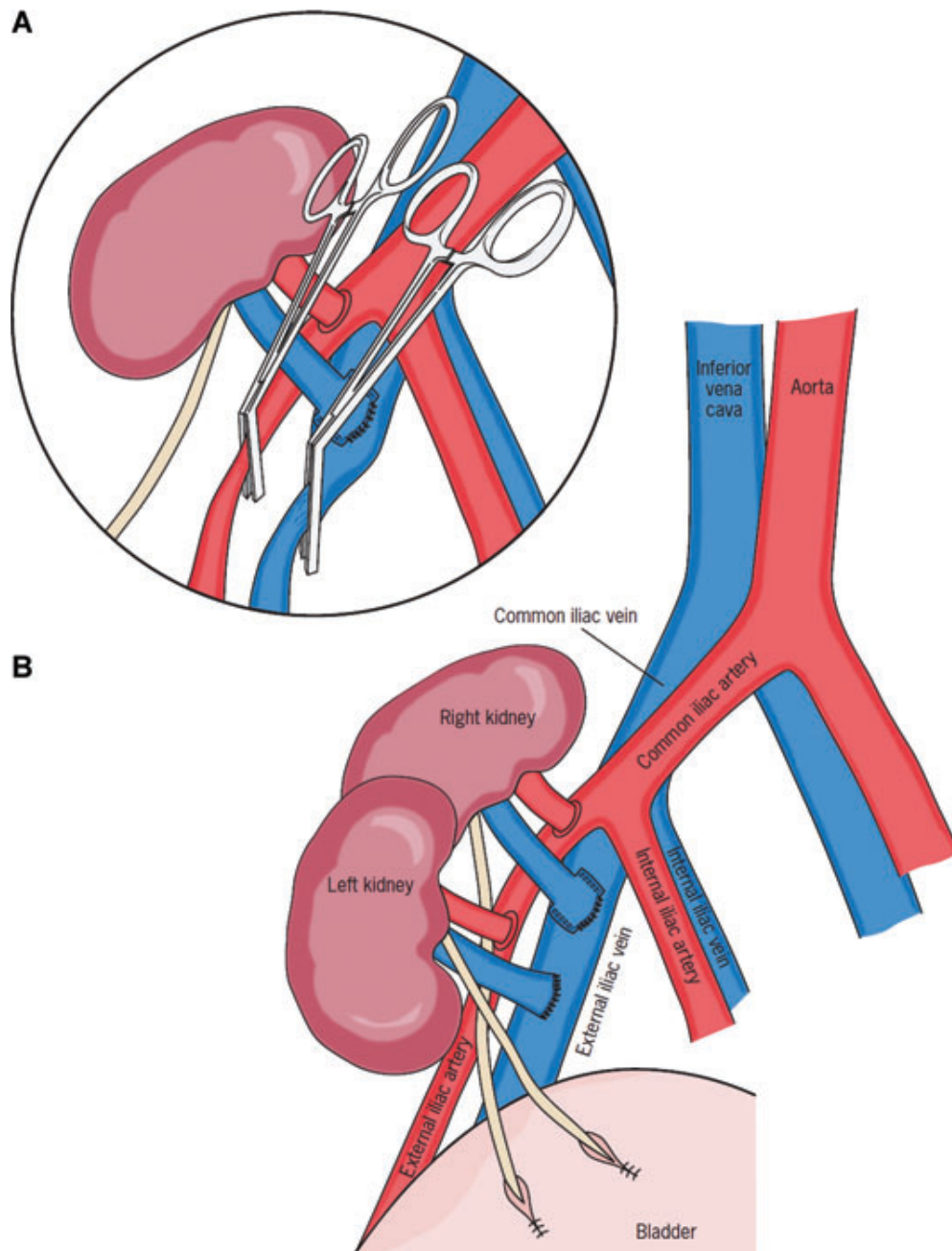


Figure 1: Surgical technique of unilaterally positioned dual kidney transplantation into the same iliac fossa. (A) The right kidney has been positioned and its vessels anastomosed to recipient vessels, and vascular clamps have been placed distal to the anastomoses to allow continuing perfusion of the kidney while the left kidney is anastomosed. (B) Both kidneys have been placed in the same iliac fossa, with separate ureteroneocystostomies.

UDKT attraverso singola incisione di Gibson per via extraperitoneale presenta diversi ostacoli tecnici, come estese dissezioni dei vasi ed elevato rischio di trombosi della vena renale dovuta alla compressione dei reni.¹¹⁻¹²

Con lo scopo di ridurre i tempi chirurgici, il trauma chirurgico e migliorare l'outcome del trapianto.

presso il centro trapianti dell'Università di Catania si appropria una nuova tecnica di UDKT.

MATERIALI E METODI

Dal Gennaio del 2002 ad Agosto 2007, il nostro centro trapianti ha compiuto 35 doppi trapianto di rene, DKT.

I criteri principali d'inclusione dei riceventi al DKT comprendevano specificatamente l'età correlata (± 12), l'assenza d'ipotensione arteriosa e mancanza di malattia aterosclerotica aorto-iliaca significativa.

Tutti i riceventi sono stati edotti accuratamente sulle specifiche eventuali per vantaggi e svantaggi nel sottoporsi a questa tipologia di trapianto e invitati a firmare un dettagliato consenso informato.

I reni utilizzati provenienti da donatori appartenenti al gruppo ECD comprendevano le seguenti caratteristiche: età ≥ 60 anni, storia di diabete e/o ipertensione arteriosa, creatininemia al prelievo > 2 mg/dl, tempi d'ischemia lunghi e quadro-istologico secondo lo score di Karpinski¹³.

Tutti i reni provenienti da donatori cadaveri con età superiore a 60 anni sono stati sottoposti a biopsia.

Il punteggio basato sulla valutazione istologica mediante biopsia pre-trapianto, prende in considerazione la percentuale di glomerulo sclerosi, di atrofia tubulare, di fibrosi interstiziale e di riduzione di calibro arteriolare presente nel campione prelevato.

Il punteggio attribuibile è compreso in un range con un minimo di 0 (assenza di lesioni renali) fino a un massimo di 12 (severe alterazioni del parenchima renale).

Reni con uno score di 3 o inferiore risulta contenere un numero sufficiente di nefroni vitali da permettere un trapianto singolo (SKT).

Quelli con score che va da ≥ 4 a ≤ 6 potrebbero essere impiegati per un trapianto doppio (DKT), attribuendo che l'ammontare dei nefroni vitali acquisisca quella inclusa in un rene ideale o standard. Reni con score maggiore o uguale a 7 sono considerati non adeguati, quindi non usati¹⁴.

Tecnica chirurgica dell'UDKT

Tutti e 35 DKT sono stati fatti mediante alloggiamento monolaterale in fossa iliaca per via extraperitoneale¹⁵. Negli ultimi 15 DKT è stata applicata una nuova variante tecnica.

La procedura inizia con la classica incisione di Gibson, con preferenza sul lato destro. Dopo aver creato un adeguato spazio extraperitoneale, il rene destro da trapiantare, possibilmente, è alloggiato supero-lateralmente, considerata la possibilità di allungamento della vena renale, tramite l'utilizzo del segmento della vena cava inferiore usata come conduit¹⁵ e la maggiore lunghezza dell'arteria renale destra rispetto alla sinistra per ovvie ragioni anatomiche.

L'allungamento della vena renale destra, solitamente includente un patch adeguato di vena cava inferiore al momento del prelievo, si esegue nello specifico con venotomia superiore e inferiore della vena cava inferiore lungo i margini superiore e inferiore della vena renale, così da ottenere

un calibro congruo alla vena renale stessa. I margini superiore e inferiore ancora aperti sono suturati manualmente o con l'uso di stapler meccanica¹⁶.

Se necessario la vena iliaca interna del ricevente può essere dissecata per mobilizzare la vena iliaca esterna così da facilitare l'anastomosi venosa della vena renale sulla vena iliaca esterna del ricevente.

La vena renale allungata e l'arteria renale del rene destro sono anastomizzate in termino-laterale rispettivamente sulla vena e arteria iliaca esterna del ricevente.

Dopo la vascolarizzazione del rene destro, le clamps vascolari sono poste immediatamente sotto le anastomosi venose e arteriose.

Il rene sinistro è trapiantato distalmente, lasciando vascolarizzato il rene destro.

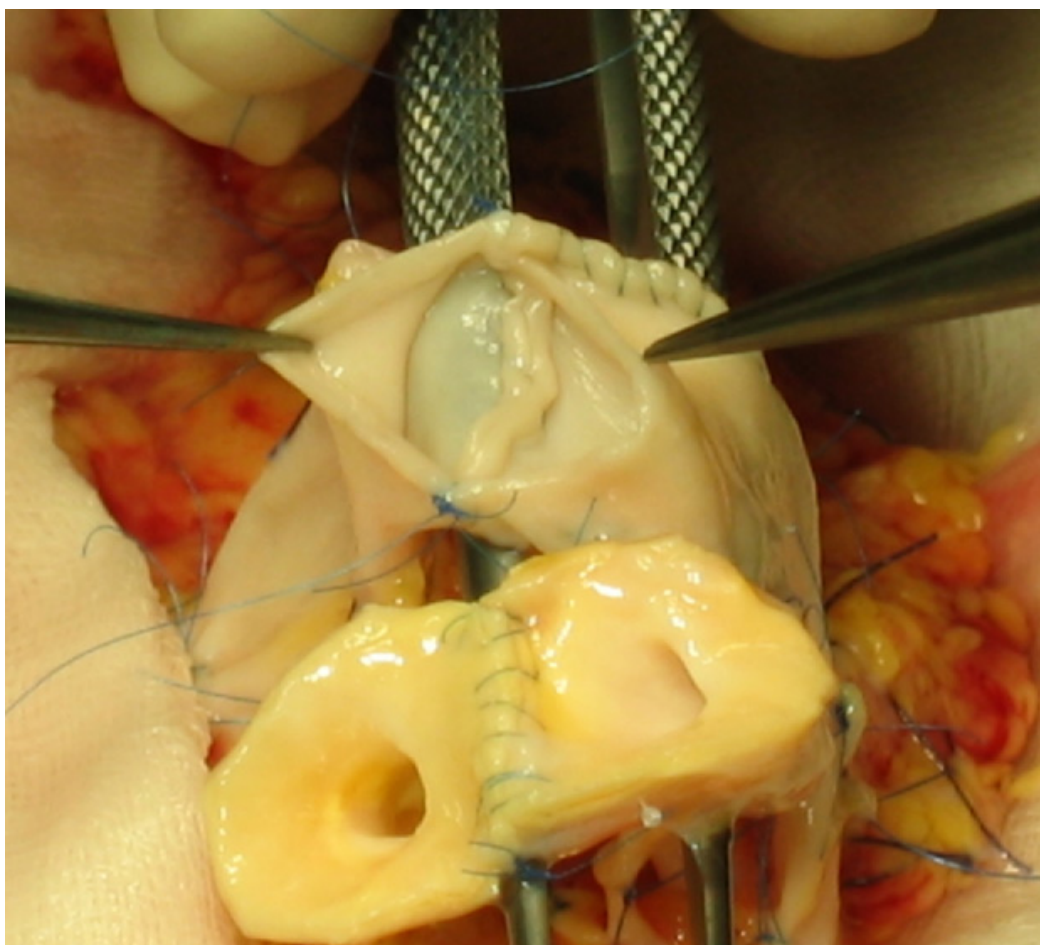
La vena renale sinistra e l'arteria renale sinistra sono anastomizzate in termino-laterale sui vasi iliaci esterni. L'urertero-neocistostomia extravescicale sono effettuate secondo la tecnica di Lich-Gregoir, con

posizione di stent a doppio J per ciascun uretere, lasciando l'uretere del trapianto superiore al disotto del secondo trapianto.

Variante tattica e tecnica dell'UDKT

Al back-table si esegue l'allungamento della vena renale destra con l'uso del patch cavale così da ottenere una lunghezza simile alla vena renale del rene donatore sinistro.

Poggiando il rene donatore sinistro sul rene donatore destro, venendosi a trovare a contatto la superficie anteriore del rene sinistro con la superficie anteriore del rene destro, si procede con una sutura a sopraggitto tra il margine posteriore della vena renale del rene sinistro con il margine anteriore della vena renale del rene destro, i due patch aortici delle due arterie renali allo stesso modo suturati insieme¹⁷ (Fig.2).

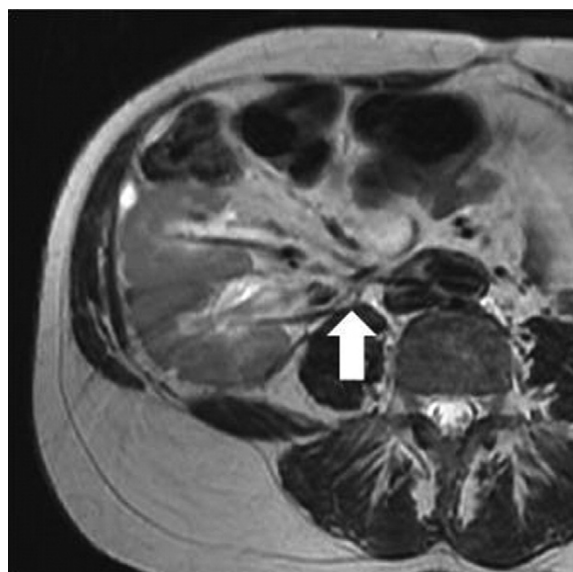


***Figure 2.** Joined DKT: vascular reconstruction. Lengthened right renal vein sutured to left renal vein, obtaining a single lumen. Aortic patches carrying renal arteries sutured through their margins to obtain a single arterial patch.*

Nel ricevente, la procedura inizia attraverso la classica incisione di Gibson, preferibilmente sul lato destro. Dopo scollamento del peritoneo e creato un adeguato spazio in fossa iliaca si procede all'isolamento

extraperitoneale e mobilizzazione dei vasi iliaci della porzione distale dell'arteria iliaca comune ed esterna e in egual maniera si procede a liberare la vena iliaca esterna.

Le due vene renali unite sono anastomizzate in termino laterale sulla vena iliaca esterna a allo stesso modo il patch delle due arterie renali in termino laterale sulla arteria iliaca comune in sede di biforcazione. Dopo la rivascolarizzazione, i due reni sono posizionanti supero-lateralmente, nel retro peritoneo della fossa iliaca destra (Fig. 3).



A



B

Figure 3. (A) Abdominal coronal T2-weighted magnetic resonance imaging scan and (B) diffusion-weighted magnetic resonance imaging scan showing DKT in retroperitoneum with joined arterial anastomosis (arrow).

I due ureteri sono suturati insieme in una singola ureteroneocistostomia secondo la tecnica di Lich-Gregoire con posizionamento in ciascun uretere di stent a doppio-J.

Management del ricevente

Tutti i riceventi sottoposti a uDKT somministrava una triplice terapia immunosoppressiva e nessuno appartenenti a questo gruppo è stato sottoposto a terapia immunosoppressiva d'induzione.

Il protocollo immunosoppressivo prevedeva a una dose standard al momento del trapianto di 500 mg di prednisolone, e poi una dose di 1 mg/Kg/die che veniva gradualmente ridotta a 5 mg/die come dose di mantenimento al sesto mese. Mycophenolate Mofetil è stato somministrato a dose piena 2 gr/die. I pazienti assegnati a terapia con tacrolimus iniziavano con una posologia di 0.1 mg/Kg/die, variando la posologia per mantenere un level ematico di 10 – 12 ng/mL durante il primo mese post-trapianto per poi in seguito raggiungere un livello di 8 – 10 ng .

Ai riceventi con terapia basata con ciclosporina sono stati somministrati due giorni dopo il trapianto dosi di 5 mg/kg/die, con aggiustamento delle dosi per ottenere livelli ematici tra 200-220 ng/mL per i primi tre mesi

dal trapianto, di 150-200 ng/mL dai 3 – 6 mesi e dopo comunque mai inferiore a 140 ng/mL. I riceventi con terapia basata su Sirolimus cominciavano a prendere dosi di 5 – 6 mg die a cinque giorni dal trapianto con aggiustamenti per livelli ematici compresi tra 10 – 12 ng/mL.

In caso di rigetto la terapia prevedeva boli di cortisone di 500 mg /die di methylprednisolone per 3 giorni. I delayed graft function (DGF) venivano definiti i riceventi che necessitavano almeno di una settimana di dialisi dopo il trapianto. Sono state considerate complicanze chirurgiche del DKT quelle intercorse entro i primi 30 giorni dopo il trapianto.

RISULTATI

Le caratteristiche del donatore e del ricevente sono elencate sulla tabella

1 [Tab. 1].

Pt. n°	Age (y)	sex	Dlys Mo.	W.L. Mo.	Cause of ESRD	Donor Age (y)	CIT (min)	Immunosuppression	DGF (d)	Follow-Up Mo.	Complications	S. Creatinine (mg/dL)	
												3 Mo.	2 Y
1	60	M	25	1	FC	64	1380	Tac, Steroids MMF,	0	40	None	1.10	1.04
2	39	M	55	49	IG	68	1080	Tac, Steroids MMF,	0	36	None	1.06	1.14
3	59	M	35	24	IG	74	1080	Tac, Steroids MMF,	0	37	None	1.43	1.53
4	62	M	98	74	APKD	73	1320	CyS, Steroids MMF,	10	30	CMV infection	1.28	1.31
5	45	F	15	12	IG	72	1560	Sir, Steroids MMF,	0	30	None	1.29	1.32
6	61	F	55	14	IG	90	1080	Tac, Steroids MMF,	2	28	None	1.24	2.40
7	44	F	24	17	MG	73	1320	Tac, Steroids MMF,	0	26	CMV infection	1.10	1.22
8	65	F	20	10	LES	62	1560	Sir, Steroids MMF,	0	26	None	1.62	3.21
9	46	F	50	10	IG	82	1560	Sir, Steroids MMF,	0	32	None	3.47	1.73
10	75	M	15	5	IG	74	1500	Sir, Steroids Tac,	0	35	Acute rejection, Pneumocystis c.p.	1.10	

Tab. 1. Clinical patient characteristics

Pt. n°, patient number; Dlys., Dialysis; W.L., Waiting List; ESRD, end-stage renal disease; CIT, cold ischemia time; DGF, delayed graft function; M, male; FC, focal glomerulosclerosis; Tac, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; IG, idiopathic glomerulonephritis; APKD, autosomal polycystic kidney disease; CMV, cytomegalovirus; F, female; MG, membranoproliferative glomerulonephritis; Sir, sirolimus; LES, lupus; erythematosus systemicus. Mo., months; Y., years.

Malgrado, la media dei tempi d'ischemia fredda fosse elevata (22.4 ore), l'incidenza di DGF rimaneva comunque bassa al (20%). La media dei tempi operatori è stata di 160 ± 45 minuti, da paragonare al SKT 145 ± 35 minuti.

Non ci sono state complicanze da attribuire alla tecnica chirurgica su tutta la serie dei trapianti effettuati. Una donna di 46 anni è stata sottoposta a DKT da donatore di 82 anni per inadeguato patrimonio vascolare per nuovi accessi vascolari per trattamento dialitico. Si è verificato un caso di rigetto acuto con stenosi serrata dell'uretere, trattata con nuova ureteroneocistotomia. Quest'ultimo caso nel decorso post-operatorio si complica con infezione da *Pneumocystis carinii pneumoniae*, completamente risolta dopo 3 mesi di terapia con trimethoprim/sulamethoxazole. Un paziente a 26 mesi dopo il trapianto muore per infarto del miocardio. Il tasso di sopravvivenza del paziente e del graft a 30 mesi è stato del 90%.

COMMENTI

Il DKT da reni marginali potrebbe essere considerato un metodo sicuro per espandere la disponibilità di organi utili al trapianto, così da offrire ai candidati in attesa di trapianto renale la possibilità di abbandonare la dialisi garantendo comunque un risultato soddisfacente in termini di funzionalità renale⁴⁻⁶. Tuttavia, il DKT è da considerare un intervento chirurgico maggiore con percentuali di rischi chirurgici elevati se rapportati al SKT. Inoltre, siano da considerare che il doppio trapianto il più delle volte è proposto a riceventi con età maggiore di 60 anni, che potrebbero avere differenti gradi di comorbidità come malattia cardiovascolare e polmonare, con il risultato di aumentare la morbidità e mortalità nel peri operatorio.

L'allocazione bilaterale dei due reni è stata notevolmente praticata in diversi centri che applicano il DKT constatando che i rischi chirurgici sono maggiori⁴⁻⁸ senza avere un espressivo vantaggio in termini di

sopravvivenza del graft e del paziente⁴. Al fine di ridurre il trauma chirurgico sono state proposte diverse tecniche per DKT⁴⁻¹².

L'alloggiamento ipsilaterale di entrambi i reni emerge come disponibilità di scelta chirurgica per un DKT, ottenendo una riduzione significativa dei tempi operatori e dell'ischemia fredda del secondo rene⁴⁻¹²⁻¹⁸ e per di più ridotte complicanze chirurgiche. Il più delle volte il rene più basso dovrebbe essere anastomizzato con i vasi iliaci esterni e il rene superiore con i vasi iliaci comuni.

Malgrado questo metodo abbia il vantaggio di lasciare libera la fossa iliaca contro laterale disponibile per un eventuale successivo trapianto, questa procedura potrebbe sottoporre ha difficili sfide tecniche per la realizzazione e soprattutto in quei riceventi con spiccata ateromasia aortoiliaca.

Altri approcci tecnici sono stati proposti, come quello descritto recentemente da Nghiem¹⁹, dove propone un DKT in blocco, utilizzando un'unica anastomosi arteriosa e una singola anastomosi venosa impiantando la vena renale destra in termino laterale sulla vena renale sinistra o

entrambi su un patch cavale. Un'altra variante descritta è quella di Kayler²⁰ il quale utilizza il graft a Y iliaco del donatore anastomizzando le due arterie renali in termino-terminale con iliaca esterna e interna del graft a Y iliaco così da eseguire una singola anastomosi in termino laterale tra il graf a Y e asse iliaco esterno. Tuttavia è da considerare che i donatori appartenenti al gruppo ECD siano affetti da severa ateromasia parietale aorto-iliaca tale da rendere il più delle volte impossibile sfruttare il graft a Y.

La variante tecnica descritta dal nostro gruppo¹ è una nuova tecnica con alloggiamento monolaterale che differisce dalla classica tecnica dell'UDKT per 2 aspetti rilevanti.

Primo, la ricostruzione vascolare al banco per la giunzione delle arterie renali e vene renali prolunga di poco i tempi d'ischemia fredda. Secondo, l'accesso vascolare è minimo, giacché le anastomosi vascolari sul ricevente sono eseguite, in termino-laterale in egual modo come avviene nello standard trapianto renale singolo. In fine questa tecnica riduce i

tempi d'ischemia e dei tempi operatori, i rischi chirurgici sono minimizzati e sono equiparabili a quelli dello standard trapianto renale singolo.

CONCLUSIONI

Il DKT da donatori marginali può essere considerato una metodologia abbastanza sicura da espandere il pool dei donatori. L'UDKT sembra dimostrarsi la tecnica più sicura per un doppio trapianto renale. La variante tecnica effettuata dal nostro gruppo, riduce i tempi d'ischemia e il trauma chirurgico.

Il problema della disponibilità di organi per il trapianto non è tuttavia ancora risolto. È necessario proseguire le ricerche per definire nuove procedure, migliorare i criteri di selezione degli organi e sviluppare tecniche chirurgiche migliori. Se ciò porterà a risultati incoraggianti, le nuove procedure permetteranno di fornire organi per la maggior parte dei potenziali riceventi. È difficile quantificare l'effetto di queste procedure sulla disponibilità di organi ma certamente le liste d'attesa per il trapianto di rene potrebbero accorciarsi in modo sostanziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cecka JM. The UNOS scientific renal transplant registry. In:Cecka JM, terasaki PI,eds. Clinical transplants 1996. *Los Angeles:UCLA tissue Typing Laboratory, 1997:1-14*
2. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.2002;74:1281-86*
3. De Meester J, Persijn GG,Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant kidney Allocation System Report one year after implementation. Eurotransplant International Foundation. *Transplantation 1998;66:1154-59*
4. Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A, et al. Dual kidneys from marginal donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol. 2003;14:1031-1036.*
5. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, et al. Kidney transplantation from cadaveric donors unsuitable for other centers and older than 60 years of age. *Transplant Proc. 2005;37:2451-2453.*
6. Salifu MO, Norin AJ, O'Mahony C, et al. Long-term outcomes of dual kidney transplantation-a single center experience. *Clin Transpl. 2009; 23:400-406.*
7. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, et al. Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant. *Ann Surg.2004;239:688-695.*

8. Lu AD, Carter JT, Weinstein RJ, et al. Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants: a report of the first 50 dual kidney transplants at Stanford University. *Arch Surg.* 1999;134:971-975.
9. Moore PS, Farney AC, Sundberg AK, et al. Dual kidney transplantation: a case-control comparison with single kidney transplantation from standard and expanded criteria donors. *Transplantation.* 2007;83:1551-1556
10. Masson D, Hefty T. A technique for the transplantation of 2 adult cadaver kidney grafts into 1 recipient. *J Urol* 1998; 160: 1779–1780.
11. Ekser B, Baldan N, Margani G, et al. Monolateral placement of both kidneys in dual kidney transplantation: low surgical complication rate and short operating time. *Transpl Int.* 2006;19:485-491.
12. Derweesh IH, Flechner SM, Modlin C, et al. Ipsilateral dual-kidney transplantation using organs declined by other centers. *Transplant Proc.* 2003;35:856-857.
13. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 2006;354:343-352.
14. Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO et al. Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 2542–2551
15. Veroux M, Corona D, Gagliano M, et al. Monolateral dual kidney transplantation from marginal donors. *Transplant Proc.* 2007;39:1800-1802.
16. Ekser B, Baldan N, Margani G et al. Monolateral placement of both kidneys in dual kidney transplantation: Low surgical complication rate and short operating time. *Transpl Int* 2006; 19: 485–491.

17. Veroux P, Giuffrida G, et al. Two-as-one monolateral dual kidney transplantation. *Urology* 2010; xx (x), xxx.
18. Gaber O, Shokouk-Amiri H, Nezakatgoo N, et al. Ipsilateral placement in double-kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;84: 929-931.
19. Nghiem DD. Simultaneous double adult kidney transplantation using single arterial and venous anastomoses. *Urology*. 2006;67: 1076-1078.
20. Kayler LK, Shapiro R, Molmenti E. Transplantation of dual adult kidneys into a recipient with minimal abdominal vascular access. *Transplantation* 2007; 83: 827–828.