

nica comprovata.

Donatore con anticorpi IgG anti-core del virus B (HBcAb +), HBsAg negativo:

il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (circa 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente, pertanto nei donatori HBcAb positivi il trapianto è consentito, a favore di riceventi HBsAg positivi o HBsAg negativi ma vaccinati.

Il ricevente

Tutti i pazienti in attesa di trapianto devono essere sottoposti alla valutazione sieroinmunologica nei confronti degli herpesvirus (HSV1/2, CMV, EBV, HHV6,7,8, VZV), Toxoplasma g., Parvovirus B19, lue, virus epatite B e C ed HIV. Sono indicati controlli microbiologici trimestrali: coprocultura, urinocoltura e ricerca nel tampone nasale di *Aspergillus* e *S.aureus* da ripetere al momento del trapianto.

I riceventi devono essere sottoposti a reazione di Mantoux 5 U PPD ed a vaccinazione anti epatite B.

Management del paziente candidato al trapianto di fegato per malattia da HBV: il trapianto per cirrosi da HBV è gravato da un elevato tasso di recidiva in assenza di profilassi (>90%), con alta morbilità e mortalità.

In questi pazienti si attuano programmi di prevenzione pre-post trapianto a base di antivirali allo scopo di sopprimere la carica virale e le recidive.

L'applicazione delle tecniche biomolecolari nel follow up pre-post trapianto ha modificato radicalmente la gestione clinica di questi pazienti dimostrando che il tasso di recidiva della malattia da HBV è direttamente correlato all'entità della replicazione di HBV prima del trapianto.

Management del paziente candidato al trapianto di fegato per malattia da HCV: la storia naturale dell'HCV dopo il trapianto è molto variabile, alcuni pazienti sviluppano viremia con minime alterazioni istologiche, altri severe forme di epatite sino alla cirrosi.

Le ragioni della variabilità della malattia da HCV dopo il trapianto rimangono poco chiare ma verosimilmente sono in relazione alle caratteristiche intrinseche del virus, a quelle geneticamente determinate nell'individuo ed all'influenza dell'ambiente o iatrogene (grado di immunosoppressione).

Follow up post trapianto degli herpesvirus: sono considerati la "rovina" della medicina dei trapianti in quanto, data loro estesa diffusione e la loro capacità di riattivare dai siti di latenza in condizioni di immunodepressione cellulo-mediata acquisita o farmacologica, possono minacciare la sopravvivenza stessa del paziente o dell'organo trapiantato.

Il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, gli herpesvirus 6,7 ed 8 sono attualmente considerati come il maggiore fattore di rischio di complicazione infettiva nel post trapianto.

S5.3

PROBLEMATICHE BATTERICHE E FUNGINE NEI TRAPIANTI D'ORGANO

Andreoni S.

Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità, Novara

Le problematiche batteriche e fungine che di norma vengono affrontate da un Laboratorio di Microbiologia in merito alla eziopatogenesi, epidemiologia e terapia di episodi infettivi insorti in occasione di allotrapianti d'organo (rene, cuore, polmone, fegato, pancreas) e di tessuti (midollo osseo, osso, valvole cardiache, cute, cornea) sono state promosse, sin dagli albori di questa nuova disciplina, da non poche valutazioni che possono essere schematizzate in:

i) *infettivologica*, a livello del donatore e del ricevente e di cui aggiornati protocolli di comportamento clinico-diagnostico;

ii) *cronologica*, rispetto all'epoca del trapianto e agli agenti infettanti;

iii) *microbiologica*, in funzione dell'isolamento e identificazione delle specie, con la possibilità di più episodi infettivi ad etiologia diversa in un singolo caso e di un singolo episodio ad etiologia mista (batteri, miceti, virus);

iv) *epidemiologica*, in funzione del materiale da esaminare (sangue, urina, cateteri, espettorato, lavaggio bronchiale, essudati);

v) *terapeutica*, in funzione degli antibiogrammi.

Opportuna se non indispensabile, accanto a queste valutazioni, quella *sistematica* di ogni risultato in stretta collaborazione tra laboratorio e clinica.

S5.4

L'INFEZIONE DA BKV DOPO TRAPIANTO RENALE

Ginevri F., Comoli P., Azzi A.

Istituto di Microbiologia, Università di Firenze

I polyomavirus umani, BK e JC, sono virus a DNA circolare a doppia elica che, in seguito all'infezione primaria, rimangono latenti nelle cellule epiteliali dei tubuli renali, nei linfociti B e nel tessuto cerebrale (1). La manifestazione clinica dell'infezione è strettamente legata al grado di immunocompetenza dell'ospite. In particolare, la riattivazione dell'infezione da BKV nei soggetti trapiantati di rene è stata recentemente identificata come causa di nefropatia interstiziale (PAN) e di perdita di funzione renale (2-3). La malattia si presenta nel 2-5 % dei soggetti trapiantati, in media tra il 2°

e il 60° mese post-trapianto, e può causare la perdita dell'organo in circa il 45% dei soggetti affetti (1-3). Un'analisi retrospettiva, condotta dal nostro gruppo su una coorte di pazienti pediatriche, ha mostrato un'incidenza di infezione attiva da BKV pari al 26%, con nefropatia nel 5% dei soggetti, dati del tutto paragonabili a quanto osservato nei riceventi adulti (4). L'analisi dei fattori di rischio in questa casistica ha dimostrato un'associazione significativa tra infezione attiva da BKV e sieronegatività del ricevente pre-trapianto.

I pazienti con PAN mostrano un peggioramento della funzione renale con un quadro clinico difficilmente distinguibile dal rigetto o da altre patologie interstiziali. La presenza all'esame bioptico di inclusioni virali nelle cellule tubulari renali e nelle cellule epiteliali glomerulari, unitamente all'identificazione del virus con analisi immunoistochimica, ibridazione in situ o con PCR genomica, evidenzia il ruolo patogenetico dell'infezione nel danno renale. La riduzione della terapia immunosoppressiva, unico presidio terapeutico in assenza di una terapia antivirale specifica di provata efficacia, aumenta il rischio di rigetto, inducendo un circolo vizioso dovuto alla necessità di potenziare nuovamente l'immunosoppressione.

Poiché il trattamento della nefropatia in atto non sembra modificare sostanzialmente la prognosi (5), potrebbe rivelarsi di grande utilità individuare indici predittivi del rischio di progressione verso la nefropatia, con lo scopo di attuare un trattamento dell'infezione virale attiva finalizzato a prevenire l'instaurarsi della nefropatia conclamata. I pazienti a rischio di sviluppare nefropatia da BKV vengono identificati dalla presenza di cellule con inclusi virali intranucleari nelle urine, tuttavia questa metodica ha un basso indice di predittività positiva (30%). È stato dimostrato che il dosaggio del DNA virale nel plasma è un metodo sensibile e specifico per identificare la nefropatia da BKV, e che, nella progressione da infezione virale attiva a nefropatia, il riscontro di viremia può precedere la diagnosi di danno d'organo (6-7). Inoltre, il nostro gruppo ha recentemente evidenziato come il mancato sviluppo di una risposta immune protettiva specifica per BKV possa concorrere alla progressione del quadro patologico (8). Al momento, sono in corso studi prospettici finalizzati alla definizione del ruolo di questi marcatori surrogati nella diagnosi precoce della PAN.

Considerata l'attuale assenza di studi clinici controllati sull'efficacia del farmaco antivirale cidofovir e della riduzione dell'immunosoppressione nel controllo della PAN (5, 9), risulta di primaria importanza sviluppare strategie terapeutiche alternative che consentano il controllo della replicazione virale in assenza di tossicità. L'immunoterapia T cellulare adottiva si è dimostrata di provata efficacia nel prevenire e/o trattare alcune infezioni virali nell'ospite immunocompromesso. La recente osservazione che l'immunità T cellulare ha un ruolo predominante anche nel controllo dell'infezione da poliomavirus JC (10) ha portato il nostro gruppo ad

ipotizzare la possibilità di applicare questa strategia nel contesto della nefropatia da BKV. A questo scopo, è stata delineata una procedura per la riattivazione in vitro e l'espansione di linee T citotossiche (CTL) autologhe BKV-specifiche da soggetti trapiantati di rene in terapia immunosoppressiva (11).

BIBLIOGRAFIA

1. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 611.
Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1080.
2. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human Polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67: 103.
3. Ramos E, Drachenberg CH, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyomavirus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145.
4. F Ginevri, R de Santis, P Comoli, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney allograft recipients: a single center analysis of incidence, risk factors and novel therapeutic approaches. *Transplantation* 2003; 75:1266-70.
5. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for Polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1309.
6. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488.
7. Ginevri F, De Santis R, Basso S, et al. Evaluation of risk for BKV-associated nephropathy after kidney transplantation by quantification of urinary BKV DNA and specific cellular immunity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 426A.
8. Vats A, Shapiro R, Randhawa P, et al. Quantitation of BKV virus load in urine and serum and cidofovir therapy for the management of BK virus associated nephropathy in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75: 105.
9. Koralnik IJ, Du Pasquier RA, Kuroda MJ, et al. Association of prolonged survival in HLA-A2+ progressive multifocal leukoencephalopathy patients with a CTL response specific for a commonly recognized JC virus epitope. *J Immunol* 2002; 168: 499.
10. P Comoli, S Basso, A Azzi, et al. Dendritic cells pulsed with polyomavirus BK antigen induce ex vivo BKV-specific cytotoxic T cell lines in seropositive healthy individuals and renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3197.