

Disfuncția cronică de grefă, accident sau fatalitate?

Cristina Alina Bucșa, Beatrice Dorina Tacu, Eminee Kerezsy, I. Sinescu
Centrul de Urologie și Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, București

Abstract

Kidney transplantation is the optimal therapy for the most of the patients with end stage renal disease. One year graft survival was significantly improved in the previous decades, thanks to the new immunosuppressive drugs that had decreased the incidence of acute rejection. However the late survival statistics remain unimproved. Late graft damage is not a specific entity, because both immunologic and non-immunologic factors, donor and recipient factors contribute to long term graft survival. Early detection and intervention are very important in the management of the risk factors before irreversible lesions will occur. This paper reviews recent studies searching the various causes of late allograft failure and the strategies for its prevention and treatment.

Key words: long term graft survival, immunological and non immunological risk factors, protocol biopsy

Correspondență: Dr. Cristina Bucșa
Centrul de Urologie și Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, București
Șos. Fundeni 258, Sect.2, București
E-mail:cristinabucsa@yahoo.com

Tratamentul optim de substituție a funcției renale este transplantul, asigurând o calitate a vieții și o supraviețuire superioare menținerii în dializă la pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul final (1,2).

Progresele ultimelor decenii în tratamentul imunosupresor au condus la scăderea semnificativă a numărului de episoade de rejet acut și la creșterea supraviețuirii grefei în primul an posttransplant (92-96% la un an, în funcție de tipul donatorului, în moarte cerebrală sau în viață) (3,4). Semi-viața grefelor renale de la donatori în moarte cerebrală a crescut în Europa de la 12,5 ani în 1988-1990 la 21,8 ani în 2003-2005 (4). Progresele nu au fost la fel de remarcabile în SUA unde semi-viața grefelor renale a crescut de la 10,1 ani pentru transplantații în 1991 la doar 16,6 ani pentru cei transplantați în 2007(3-5).

Este deci foarte puțin probabil ca rata supraviețuirii grefei la un an să mai poată fi îmbunătățită dar prelungirea supraviețuirii grefei pe termen lung este o provocare ce trebuie înfruntată în viitor, astfel încât pierderea grefei după o perioadă de timp posttransplant să nu mai reprezinte o fatalitate ci o excepție.

Este importantă identificarea factorilor de risc pentru disfuncția de grefă, cauzele imunologice și nonimunologice care pot duce la apariția și progresia suferinței renale și îndepărtarea lor precoce, înainte de apariția leziunilor ireversibile. Se poate observa cu ușurință o diferență semnificativă între datele statistice din Europa și SUA, ceea ce arată că în pofida standardizării într-o oarecare măsură a practicii de transplant (vezi apariția ghidurilor de îngrijire a pacienților transplantați), există factori specifici fiecărei regiuni sau țări care pot fi îmbunătățiți (6).

Cea mai importantă cauză de pierdere a grefei este decesul cu grefa funcțională, reprezentând 43,4% din totalul pierderii grefelor (7).

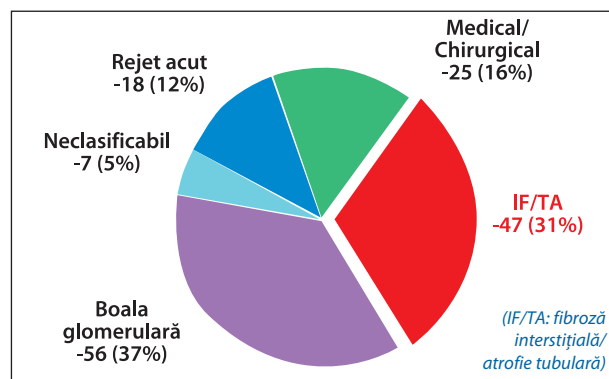


Fig. 1. Cauzele de pierdere a grefei cu excepția decesului cu grefa funcțională (n=153), Mayo Clinic 1996-2006 (El-Zoghby ZM et al. Am J Transplant 2009; 9:527-535).

Table 1. Cauzele de pierdere a grefei. Adaptat după Pascual M et al. N Engl J Med 2002;346:580-590 (8).

| Factori legați de donator | Factori legați de receptor | Factori imunologici |
|----------------------------------|---|---------------------------|
| Donator în moarte cerebrală | Sex feminin | Potrivire HLA modestă |
| Donarea după moarte cardiacă | Mismatch de dimensiuni | Pacient hipersensibilizat |
| Vârsta > 60 ani | Obezitate | Imunosupresie inadecvată |
| Sex feminin | Comorbidități (hipertensiune; hiperlipidemie; diabet) | |
| Boli vasculare sau comorbidități | Proteinuria | |
| Timpi de ischemie lungi | Fumatul | |
| Funcție întârziată a grefei | Lipsa de complianță la tratament | |

Table 2. Factori de risc pentru disfuncția de grefă. Adaptat după Pascual M et al. N Engl J Med 2002; 346: 580-590 (8).

| Imunologici | Nonimunologici |
|---|--|
| Rejet umoral (mediat de anticorpi) | Boala glomerulară (recurenta sau de novo) |
| Rejet celular (mediat de limfocitele T) | Infecția tractului urinar și pielonefrita de grefă |
| Lipsa de complianță la tratament | Nefropatia Polyoma (BK) |
| | Nefrotoxicitatea inhibitorilor de calcineurină |
| | Obstrucția ureterală |
| | Stenoza vasculară |
| | Tromboza |

Corelații clinico-patologice

Pierderea grefei în timpul vieții, după primul an de la transplant este incomplet înțeleasă clinicopatologic și a purtat diverse denumiri: rejet cronic, nefropatie de transplant, disfuncție cronică de alogrefă, glomerulopatie de transplant, nefropatie cronică de grefă (9).

Diagnosticul clinic este sugerat de deteriorarea progresivă a funcției renale, manifestată prin creșterea lentă a concentrației plasmatice a creatininei, creșterea proteinuriei și agravarea valorilor tensionale. Urmărirea evoluției funcției renale prin calcularea ratei filtrării glomerulare estimată (eGFR) este un predictor mai bun al pierderii funcției decât creatinina serică (10,11).

Aceste semne clinice se dovedesc de cele mai multe ori a fi tardive pentru eficiența unei intervenții, evoluția fiind de obicei spre agravare și culminând cu pier-

derea funcției grefei.

De altfel, studiile clinice efectuate prin biopsiile de protocol ale grefelor au demonstrat că injuria apare precoce în compartimentul tubulointerstițial, încă înainte de transplantare, alăturându-se posibilelor leziuni preexistente în rinichii donatorului. Ulterior pot apărea episoade de rejet acut vascular sau de glomerulită, care pot fi subclinice sau cu manifestări clinice și la care se adaugă leziunile legate de toxicitatea medicamentoasă. Toate acestea conduc la apariția în timp a leziunilor cumulative cronice de tipul fibrozei, atrofiei și sclerozei care conduc la deteriorarea progresivă a funcției (12).

Clasificarea Banff, revizuită în 2005 și raportată în 2007, a redenumit nefropatia cronică de alogrefă ca „fibroză interstițială și atrofie tubulară” (IF/TA) fără legătură cu o etiologie specifică (13).

Aceeași clasificare a adăugat și noțiunea de „rejet cronic umoral mediat prin anticorpi”, caracterizat prin C4d+, prezența de anticorpi antidonor circulanți însoțiți de leziuni morfologice cronice de tipul dublu contur glomerular și/sau pluristratificarea membranei bazale a capilarelor peritubulare, și/sau fibroza interstițială/atrofie tubulară și/sau îngroșarea fibroasă a intimei arteriale.

Raționamentul diagnostic

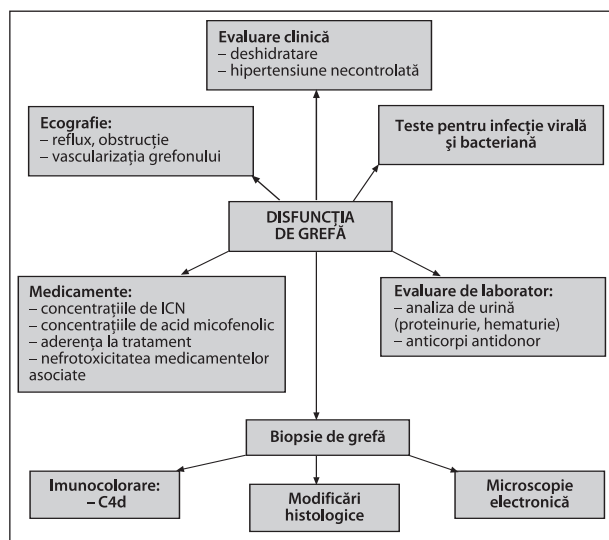


Fig. 2.

Rejetul

Mecanismul imun de apariție a disfuncției de grefă constă în rejet acut sau cronic. Acesta poate apărea în momente diferite după transplantare, în funcție de

prezentarea aloantigenică și de mecanismul imun, inițiat de diparitățile de antigen uman leucocitar (HLA) dintre donator și primitor și de reactivitatea imună a receptorului de grefă, presensibilizat sau nu împotriva HLA.

În timp ce rejetul acut celular, mediat de limfocitele T este în general reversibil sub puls-terapie cu corticosteroizi sau anticorpi antilimfocitari, rejetul umoral acut sau cronic are un prognostic prost, cu răspuns modest la tratamentul convențional și cu reducerea posibilităților de retransplantare (14). Prezența de anticorpi anti HLA specifici anti-donor (HLA DSA) și/sau C4d pozitiv pe fragmentul de biopsie, chiar și în condițiile unui cross-match citotoxic negativ se asociază cu un prognostic modest (15)(16)(17).

O îmbunătățire în evoluție poate fi adusă printr-o mai bună potrivire HLA între donator și receptor, dar și prin imunomonitorizarea răspunsului aloimun după transplantarea renală prin screening-ul anticorpilor anti HLA donor specifici sau nonspecifici. Biopsiile diagnostice sau de protocol aduc informații prețioase prin determinarea prezenței de C4d, IF/TA sau glomerulopatiei.

Noi teste imunologice de evaluare a reactivității antigen sau nonantigen specifice (Cylex Immuknow Assay- măsurarea ATP intracelular al limfocitelor T CD4 sau IFN- γ ELISPOT-limfocite T secretoare de IFN donor specifice) pot intra în viitor în practica clinică ajutând la adaptarea imunosupresiei potrivit reactivității individuale a fiecărui pacient.

Nefrotoxicitatea inhibitorilor de calcineurină (CNI)

Introducerea folosirii inhibitorilor de calcineurină în schemele imunosupresoare (ciclosporina în anii '80 și apoi tacrolimusul în anii '90) au condus la un progres semnificativ în domeniul transplantului de organe solide, astăzi reprezentând baza schemei imunosupresoare la peste 90% dintre pacienții transplantați (3)(18). Nefrotoxicitatea acută și cronică este principala slăbiciune a acestei clase de medicamente, fiind manifestă atât la pacienții transplantați renal cât și la receptorii altor tipuri de organe solide transplantate (19).

Etiologia nefrotoxicității acute este legată în principal de efectele vasoconstrictoare asupra microcirculației glomerulare dependente de tromboxan, endotelină, oxid nitric și sistemul nervos simpatic. Nefrotoxicitatea acută este dependentă de doză, reversibilă și legată mai mult de administrarea de ciclosporină decât de tacrolimus. Mai rar se poate produce disfuncție

endotelială ce conduce la apariția de microangiopatie trombotică cu afectare renală izolată sau sistemică, asemănătoare purperei trombotice trombocitopenice.

Nefrotoxicitatea cronică este consecința utilizării de lungă durată și se caracterizează prin fibroza interstițială în benzi și atrofiie tubulară mediată de creșterea expresiei TGF α , angiotensin dependentă (20).

Studiile clinice ale ultimilor ani s-au concentrat pe găsirea de soluții în scopul reducerii toxicității. Astfel, studiul ZEUS a dovedit menținerea eficacității și siguranței după înlocuirea ciclosporinei cu everolimus (antimetabolit, inhibitor m-TOR) la 4-5 luni de la transplant (21).

Studiul SIMPHONY a arătat că o schemă imunosupresoare cu cvadruplă terapie formată din daclizumab, micofenolat mofetil și corticosteroizi în combinație cu doze mici de tacrolimus poate fi avantajoasă pentru funcția renală, supraviețuirea grefei și prevenirea episoadelor de rejet acut, în comparație cu schemele ce conțin inducție cu daclizumab plus doze reduse de ciclosporină sau doză redusă de sirolimus sau cu doză standard de ciclosporină fără inducție. Aceasta combinație protejează pacientul oferind cel mai bun echilibru între eficacitate și toxicitate disponibil acum (22).

În studiile BENEFFIT și BENEFFIT EXTINS au fost comparate regimuri cu ciclosporină sau cu belatacept în locul ciclosporinei, supraviețuirea grefei fiind comparabilă între grupuri la trei ani. Media RFG calculat (cGFR) a fost cu 11 mL/min mai mare în grupul tratat cu belatacept versus ciclosporina. Un procent mai mare dintre pacienții tratați cu ciclosporină (44%) au dezvoltat eGFR <30 mL/min (boală cronică de rinichi stadiul 4/5) în comparație cu pacienții tratați cu belatacept (27-30%). Rata de rejet acut a fost similară între grupuri. Belatacept, blocant al costimulării poate proteja funcția renală și îmbunătăți prognosticul pe termen lung comparativ cu ICN (23).

Studiul ORION a arătat că regimul imunosupresor bazat pe sirolimus nu s-a dovedit a se asocia cu îmbunătățirea evoluției (supraviețuirea pacienților, funcția întârziată a grefei, GFR), în comparație cu cei pe tacrolimus. Pacienții tratați cu sirolimus au înregistrat mai multe discontinuări ale studiului legate de apariția efectelor adverse ale tratamentului, iar pacienții tratați cu sirolimus asociat cu micofenolat mofetil (MMF) au înregistrat mai multe episoade de rejet acut dovedite bioptic (24).

Recăderea bolii glomerulare

Toate formele de glomerulonefrită primară pot recădea după transplantare, amenințând supraviețuirea grefei (25).

Glomerulonefritele secundare nu mai reprezintă o contraindicație pentru transplantarea renală, principalele riscuri fiind legate de complicațiile cardiovasculare, infecțioase sau hepatice asociate bolilor de bază sau tratamentului lor (amiloidoza, glomerulonefrita imunotactoidă sau fibrilară, etc)(26).

Tabel 3. Riscul de recurență și de pierdere a grefei și strategii de tratament în diverse forme de glomerulonefrită. Adaptat după Choy et al. *Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation* 2006; 6: 2535-2542 (27).

| | Risc de recădere | Risc de pierdere a grefei datorită recurenței bolii la 5-10 ani după transplant | Prevenție / Tratament |
|----------------|------------------|---|---|
| Np IgA | 13-46% | 2-16% | IEC și/sau ARB la pacienții cu proteinurie |
| GSFS | 20-50% | 13-20% | Evitarea donozilor înrudiți Plasmafereză perioperatorie preventivă – risc crescut de recurență Plasmafereză cronică ± ciclofosfamidă Inhibitor de calcineurină |
| GNMP | | | |
| Tip I | 20-25% | 15% | Nu există prevenție sau tratament eficient |
| Tip II | 80-100% | 15-30% | Excluderea cauzelor secundare |
| Np membranoasă | 10-30% | 10-15% | Nu există prevenție sau tratament eficient Excluderea cauzelor secundare |
| GN ANCA poz. | 17% | 6-8% | Transplantare cu boala inactivă Ciclofosfamidă pentru recurență Plasmafereză + Ciclofosfamidă ± imunoglobuline intravenos in recurență cu titruri mari de ANCA și semilune celulare pe biopsia renală |
| LES | 2-9% | 2-4% | Transplantare cu boala inactivă Micofenolat mofetil pentru recurență |
| Anti-MBG | Rar | Rar | Transplantare cu boala inactivă Combinare terapie/imunoabsorbție și Ciclofosfamidă cu anti-MBG și semilune celulare pe biopsia renală. |

Nefropatia Polioma BK

Reactivarea infecției cu virusul Polioma BK poate surveni în condițiile imunității suprimate, fiind raportată la 10-60% dintre pacienții transplanți. Doar 1-10% dintre reactivări progresează către nefropatie BK histologic dovedită (28,28,29). Nefropatia este dificil de tratat și evoluează către pierderea grefei la până la 80% dintre pacienții afectați. Nefropatia apare după transplant la 2-60 de luni (media 9 luni) și se manifestă prin creșterea creatininei serice, mimând necroza tubulară acută sau rejețul (30). Reducerea imunosupresiei este principala măsură recomandată și care s-a asociat cu un prognostic mai bun (29,31).

Diverse variante au fost propuse și testate clinic, cele mai obișnuite fiind oprirea tacrolimusului sau a MMF, înlocuirea tacrolimusului cu ciclosporina (28,31), și reducerea nivelului de imunosupresie (32). Într-o analiză retrospectivă a 67 de pacienți, supraviețuirea grefei a fost similară după reducerea dozelor față de oprirea tratamentului cu tacrolimus sau MMF (31).

Medicația antivirală cum ar fi cidofovir, leflunomide și quinolone precum și imunoglobulinele umane pot fi luate în considerație în cazul lipsei de răspuns la diminuarea imunosupresiei (33-36).

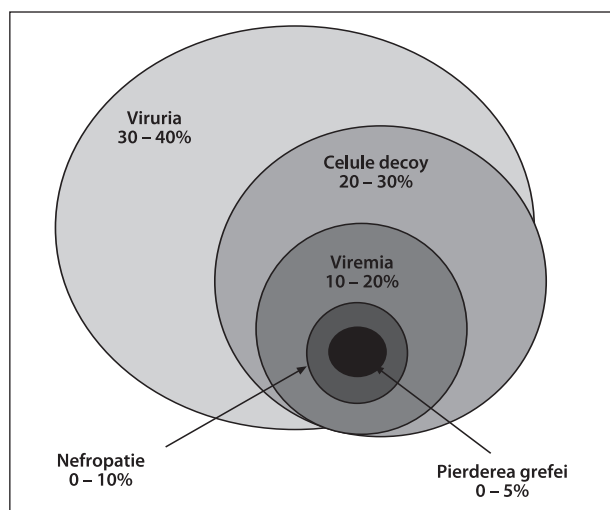


Fig. 3. Prevalența infecției cu BKV la recipienții de transplant renal (*pot apărea și cazuri rare fără viremie și virurie).

Diabetul zaharat

Nefropatia diabetică este principala cauză de boală cronică de rinichi în țările occidentale. Nefropatia diabetică recade posttransplant în cele mai multe cazuri. Controlul glicemic obținut prin dublul transplant renal și pancreatic a prevenit recăderea leziunilor specifice de nefropatie diabetica pe grefă (37).

Diabetul zaharat apărut posttransplant este o complicație frecventă și importantă. Etiopatogenia este multifactorială și include regimul imunosupresor, vârsta înaintată, originea etnica și indicele de masă corporală (38). Folosirea inhibitorilor de calcineurină și a corticosteroizilor în regimurile imunosupresoare joacă un rol important în apariția diabetului prin toxicitate pancreatică și creșterea rezistenței periferice la insulină. Atât supraviețuirea grefei cât și supraviețuirea pacientului sunt semnificativ reduse pentru receptorii cu diabet, prin apariția complicațiilor micro și macrovasculare precum și prin riscul crescut de infecții. Principali pași în prevenirea acestei complicații sunt identificarea pacienților cu factori de risc, corectarea acestora, controlul metabolic, corectarea dislipidemiei și valorilor tensionale (39).

Complianța la tratament și regim igienodietetic

Lipsa de aderență la tratamentul imunosupresor și la programul de evaluare este o cauză majoră de pierdere a funcției grefei, conducând la reducerea eficienței și beneficiilor terapiei precum și la extracosturi de tratament care ar putea fi evitate.

S-ar putea crede că pacienții transplantați sunt o categorie de pacienți motivați, disciplinați dar din păcate nu aceasta este realitatea, lipsa de complianță fiind apreciată în diverse studii la 20% până la 50% dintre pacienți (40-42).

Intervențiile pentru îmbunătățirea complianței la tratament vizează reducerea numărului zilnic de administrări de medicamente, simplificarea schemelor terapeutice (23,42), creșterea accesului la serviciile medicale de specialitate, o mai bună înțelegere a importanței terapiei, creșterea nivelului de educație a pacientului prin strânsa colaborare a echipei de transplant cu psihologi, asistența socială și familie (41).

Concluzii

Disfuncția cronică de grefă are o etiopatogenie multifactorială. Multe dintre cauze pot fi prevenite și tratate. În acest articol am încercat să revizuiem din literatura recentă de specialitate câteva dintre cauzele cele mai importante ale disfuncției de grefă, specifice transplantului renal, fără să luăm în discuție factorii de progresie ai bolii cronice de rinichi cum ar fi hipertensiunea arterială, proteinuria, obezitatea, fumatul sau dislipidemia.

Ghidurile de bună practică sunt foarte sumare în privința atitudinii diagnostice și terapeutice: conțin o singură recomandare de clasa 1C și anume biopsierea oricărei grefe cu disfuncție. Leziunile histopatologice pot fi descrise ca fibroză interstițială, atrofie tubulară și glomeruloscleroză, rejet celular sau umoral, glomerulopatie de transplant, leziuni de toxicitate medicamentoasă și infecții. Aceste leziuni pot fi descoperite înainte ca ele să producă manifestări clinice prin biopsiile de protocol. Biopsia de protocol, folosită până acum în scopul cercetării, a adus informații prețioase vis-a-vis de corelații clinico-patologice și dinamica leziunilor în disfuncția de grefă dar s-a dovedit a fi un efort financiar foarte mare pentru ca să poată fi folosită în practica clinică curentă. Eforturile actuale se îndreaptă către introducerea în practica curentă a biopsiei de protocol pentru pacienții cu risc crescut.

Atitudinea ideală în terapia imunosupresoare trebuie să găsească calea de echilibru între prevenirea apariției rejetului și apariția complicațiilor terapiei (nefrotoxicitate, reactivarea infecțiilor, diabet etc.). În acest scop se încearcă individualizarea strategiei în funcție de riscul individual al pacientului.

Acknowledgement:

This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839

Bibliografie

- Cosio FG, Alamir A, Yim S et al. *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant.* *Kidney Int* 1998;53: 767-772.
- Johnson JP, McCauley CR, Copley JB. *The quality of life of hemodialysis and transplant patients.* *Kidney Int* 1982;22: 286-291.
- Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2010 Data Report.* *American Journal of Transplantation* 2012;12: 1-156.
- Collaborative Transplant Study.* 2012. Ref Type: Generic
- P. Amico. *Evolution of graft survival in kidney transplantation: an analysis of the OPTN/UNOS Renal Transplant Registry.* *Clin Transpl* 2010; 1-15.
- Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. *Long-Term Renal Allograft Survival in the United States: A Critical Reappraisal.* *American Journal of Transplantation* 2011;11: 450-462.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ et al. *Identifying Specific Causes of Kidney Allograft Loss.* *American Journal of Transplantation* 2009;9: 527-535.
- Ekberg H, Johansson ME. *Challenges and considerations in diagnosing the kidney disease in deteriorating graft function.* *Transplant International* 2012;25: 1119-1128.
- Joosten SA, Sijpkens YWJ, Van Kooten C, Paul LC. *Chronic renal allograft rejection: Pathophysiologic considerations.* *Kidney Int* 2005;68: 1-13.
- Gomez Marqus G, Goenaga PE, Royo FJL, Escolí JM, Fernández NGa, Unanua AP. *Evolution of the Renal Function is a Better Predictor of Long-Term Survival Than Serum Creatinine.* *Transplantation proceedings* 37[9], 3701-3704. 11-1-2005. Ref Type: Abstract
- Kaplan B, Schold and J, Meier-Kriesche HU. *Poor Predictive Value of Serum Creatinine for Renal Allograft Loss.* *American Journal of Transplantation* 2003;3: 1560-1565.
- Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DRJ et al. *Effect of Histological Damage on Long-Term Kidney Transplant Outcome.* *Transplantation* 2001;71.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. *Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy (G CANGÇÖ).* *American Journal of Transplantation* 2007;7: 518-526.
- Amico P, Hanger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. *Clinical Relevance of Pretransplant Donor-Specific HLA Antibodies Detected by Single-Antigen Flow-Beads.* *Transplantation* 2009;87.
- Caro-Oleas JL, Gonzalez-Escribano MF, Gonzalez-Roncero FM et al. *Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation.* *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27: 1231-1238.
- Gourishankar S, Leduc R, Connett J et al. *Pathological and Clinical Characterization of the Troubled Transplant: Data from the DeKAF Study.* *American Journal of Transplantation* 2010;10: 324-330.
- Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. *Evidence for Antibody-Mediated Injury as a Major Determinant of Late Kidney Allograft Failure.* *Transplantation* 2010;90.
- Clayton P EL. *The 33rd Annual Report 2010.* 2010. Ref Type: Generic
- Ojo AO, Held PJ, Port FK et al. *Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ.* *N Engl J Med* 2003;349: 931-940.
- Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. *Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity.* *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009;4: 481-508.
- Budde K, Becker T, Arns W et al. *Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial.* *The Lancet* 2005;377: 837-847.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. *Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation.* *N Engl J Med* 2007;357: 2562-2575.
- Medina Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y et al. *Three-Year Outcomes From BENEFIT-EXT: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys.* *American Journal of Transplantation* 2012;12: 630-639.
- Flechner SM, Glyda M, Cockfield S et al. *The ORION Study: Comparison of Two Sirolimus-Based Regimens versus Tacroli-*

- mus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients. American Journal of Transplantation 2011;11: 1633-1644.*
25. Ponticelli C, Glassock RJ. *Posttransplant Recurrence of Primary Glomerulonephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2010;5: 2363-2372.*
 26. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. *Recurrence of Secondary Glomerular Disease after Renal Transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2011;6:1214-1221.*
 27. Choy BY, Chan TM, Lai KN. *Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation 2006;6: 2535-2542.*
 28. Brennan DC, Agha I, Bohl DL et al. *Incidence of BK with Tacrolimus Versus Cyclosporine and Impact of Preemptive Immunosuppression Reduction. American Journal of Transplantation 2005;5: 582-594.*
 29. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB et al. *Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations. Transplantation 2005; 79.*
 30. Randhawa PS, Demetris AJ. *Nephropathy Due to Polyomavirus Type BK. N Engl J Med 2000;342: 1361-1363.*
 31. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC et al. *Clinical Course of Polyoma Virus Nephropathy in 67 Renal Transplant Patients. Journal of the American Society of Nephrology 2002;13: 2145-2151.*
 32. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM. *A Prospective Longitudinal Study of BK Virus Infection in 104 Renal Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2005;5: 1926-1933.*
 33. Leung AYH, Chan MTL, Yuen KY et al. *Ciprofloxacin Decreased Polyoma BK Virus Load in Patients Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical Infectious Diseases 2005;40: 528-537.*
 34. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M et al. *Cidofovir for BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis: A Retrospective Study. Clinical Infectious Diseases 2009;49: 233-240.*
 35. Williams R. *The antiviral properties of leflunomide in renal allograft recipients. Nat Clin Pract Neph 2006;2: 294.*
 36. Sener A, House AA, Jevnikar AM et al. *Intravenous Immoglobulin as a Treatment for BK Virus Associated Nephropathy: One-Year Follow-Up of Renal Allograft Recipients. Transplantation 2006;81.*
 37. Bohman S-O, Tydn G, Wilczek H et al. *Prevention of Kidney Graft Diabetic Nephropathy by Pancreas Transplantation in Man. Diabetes 1985;34: 306-308.*
 38. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. *Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int 2001;59: 732-737.*
 39. Salvadori M, Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M. *Post-transplant diabetes mellitus. J Nephrol 2003;16: 626-634.*
 40. Laederach-Hofmann K, Bunzel B. *Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. General Hospital Psychiatry 2000;22: 412-424.*
 41. Chisholm-Burns M, Pinsky B, Parker G et al. *Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. Clinical Transplantation 2012;26: 706-713.*
 42. Morales JM, Varo E, Lizaro P. *Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. Clinical Transplantation 2012;26: 369-376.*

Rezumat

Transplantul renal este terapia optimă pentru cei mai mulți dintre pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul final. Supraviețuirea grefei la un an s-a îmbunătățit în deceniile recente datorită regimurilor imunosupresoare moderne care au scăzut incidenta rețetului acut. Totuși supraviețuirea grefei pe termen lung a rămas într-o mai mică măsură îmbunătățită. Suferința cronică a grefonului nu este o entitate specifică deoarece în etiologia ei sunt implicați atât factori imunologici cât și non-imunologici, factori specifici donatorului dar și ai primitorului, care împreună contribuie la supraviețuirea pe termen lung. Depistarea precoce și intervenția rapidă sunt foarte importante înainte ca leziunile ireversibile să apară. Articolul revizuieste studiile recente care au avut ca scop cercetarea cauzelor de insuficiență a grefonului renal și strategii pentru prevenție și tratament.

Cuvinte cheie: supraviețuirea grefei pe termen lung, factori de risc imunologici și nonimunologici, biopsia de protocol