



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 36

**Settore Concorsuale:** 06/D2 - ENDOCRINOLOGIA, NEFROLOGIA E SCIENZE DELLA  
ALIMENTAZIONE E DEL BENESSERE

**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/14 - NEFROLOGIA

LA RECIDIVA DELLE NEFROPATIE GLOMERULARI POST TRAPIANTO

**Presentata da:** Claudia Bini

**Coordinatore Dottorato**

Niccolò Daddi

**Supervisore**

Gaetano La Manna

Esame finale anno 2025

## ABSTRACT

**Introduzione.** La recidiva delle nefropatie glomerulari post-trapianto è una importante causa di perdita dell'organo. Le nefropatie come la glomerulosclerosi segmentaria e focale (FSGS), la nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgAN) e la glomerulonefrite membranosa idiopatica (MN) frequentemente recidivano, influenzando negativamente la sopravvivenza del graft. Tuttavia, la conoscenza sull'incidenza e i fattori di rischio di queste recidive è ancora limitata, poiché la maggior parte dei dati proviene da piccoli studi monocentrici. Nel 2017 è stato avviato il progetto TANGO, un network internazionale per raccogliere dati da Centri Trapianti di tutto il mondo.

**Obiettivi e metodi.** Sono stati effettuati tre studi retrospettivi in cui ciascun Centro partecipante ha raccolto dati di pazienti sottoposti a trapianto dal 2005 al 2015 per IgAN e FSGS primitiva, dal 2005 al 2020 per MN idiopatica.

**Risultati.** La recidiva di FSGS si è verificata nel 32% dei casi, con un tasso di perdita del graft del 39%. I fattori di rischio includevano età avanzata all'esordio della nefropatia, BMI più basso e nefrectomia dei reni nativi. Il trattamento più comune era la plasmateresi associata al Rituximab (RTX), con un 57% di remissioni complete o parziali. Per IgAN, l'incidenza della recidiva è stata del 23% a 15 anni, con un rischio maggiore in caso di DSA preformati o de novo e trapianto pre-emptive. La recidiva aumentava significativamente il rischio di perdita del graft. Per la MN, la recidiva a 10 anni è stata del 31%, con un rischio maggiore se elevato titolo degli anticorpi anti-PLA2R. Il trattamento con RTX era associato a maggiore remissione e ridotto il rischio di perdita del graft.

**Conclusioni.** La recidiva post-trapianto di FSGS, IgAN e MN ha un impatto significativo sulla sopravvivenza del graft. Il network TANGO garantisce una rappresentazione "real life" della problematica, aumentando la dimensione del campione di studio.

## INDICE

1. Introduzione.....	3
2. Studio TANGO e obiettivi.....	9
3. Materiali e metodi.....	11
4. Risultati.....	14
5. Discussione.....	43
6. Conclusioni.....	48
7. Bibliografia.....	49

## 1. INTRODUZIONE

Circa 2.6 milioni di persone al mondo sono affette da malattia renale cronica allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD). Il trapianto renale rappresenta, rispetto alla dialisi, la terapia sostitutiva ideale, sia in termini di sopravvivenza che in termini di qualità della vita [1]. Le nefropatie glomerulari costituiscono la terza causa di ESRD. La prevalenza di diagnosi di nefropatia glomerulare è del 25% nei pazienti in dialisi e del 45% nei pazienti portatori di trapianto renale [2], con alcune differenze in base alle aree geografiche. In Cina le nefropatie glomerulari rappresentano il 48% dei casi di ESRD, in Australia e Nuova Zelanda il 50% e negli Stati Uniti il 30% secondo i dati dello *United States Renal Data System* (USRDS) del 2015 [3].

Tutte le nefropatie glomerulari possono recidivare dopo il trapianto, ma l'incidenza della recidiva e il suo impatto sulla sopravvivenza del graft variano a seconda del tipo di nefropatia. Nei paesi Occidentali le glomerulonefriti primitive che più frequentemente recidivano post-trapianto sono la glomerulosclerosi segmentaria e focale primitiva (*focal and segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la nefropatia a depositi mesangiali di IgA (*IgA nephropathy*, IgAN) e la glomerulonefrite membranosa idiopatica (*idiopathic membranous nephropathy*, IMN) [4]. La recidiva di nefropatia glomerulare è associata ad un peggiore outcome del graft nel lungo termine, rappresentando la terza causa di perdita del graft dopo la morte del paziente con organo funzionante e il rigetto cronico [2,5]. Si stima che circa il 15% dei casi di perdita del graft "death-censored" sia dovuto ad una recidiva di glomerulonefrite post trapianto; tuttavia questo dato di prevalenza sembra essere sottostimato, a causa probabilmente delle diverse politiche biotiche nei vari centri e della mancanza spesso di diagnosi istologica sui reni nativi [6].

La glomerulosclerosi segmentaria e focale primitiva (*focal and segmental glomerulosclerosis*, FSGS) è una delle principali cause di sindrome nefrosica negli adulti e viene classificata come idiopatica o secondaria. La sopravvivenza del trapianto nel lungo termine in pazienti con FSGS è variabile, con una sopravvivenza in alcune casistiche del 41% a 10 anni [7], in alcuni studi del 73% a 15 anni [8], senza differenze significative rispetto a trapianti per altre cause. Altri Autori riportano un peggiore outcome del graft nel caso di FSGS [9]. L'incidenza di recidiva è del 17-55% negli studi più piccoli [7,8,10-21], del 9-15% in studi di registro [9,28-30]. La presenza di recidiva è un fattore prognostico negativo sull'outcome del trapianto, con una perdita del graft a 10 anni stimata del 13%- 20% [31], in alcuni Lavori, in altri di 2.25 volte superiore rispetto ai pazienti senza recidiva [32]. Nei bambini con recidiva la sopravvivenza

del graft è più bassa, soprattutto se il trapianto è da donatore vivente [4]. In caso di secondo trapianto renale, il rischio di recidiva è quasi del 100% se la causa di perdita del primo graft era stata la recidiva [4]. Il rischio di recidiva per le forme genetiche è basso, ma non pari a zero, in particolare in pazienti con mutazione a carico del gene NPHS2 dove la recidiva ha un'incidenza dell'8% [33].

La patogenesi della recidiva di FSGS idiopatica post-trapianto sembra essere legata alla presenza di un fattore di permeabilità circolante che alteri la barriera di filtrazione glomerulare determinando la fusione dei pedicelli dei podociti. Varie molecole sono state studiate negli anni senza risultati soddisfacenti, interleuchine, *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ), recettore solubile del plasminogeno, *cardiotrophin-like cytokine factor 1* [34-40]. Quest'ultimo è stato isolato nel siero di pazienti affetti da recidiva di FSGS. Il siero di questi pazienti infuso in ratti era in grado di permeabilizzare la barriera di filtrazione glomerulare. Tuttavia, tali dati sperimentali non sono stati pienamente confermati perché alcuni pazienti con recidiva non hanno risposto al trattamento con galattosio, che ha come bersaglio *cardiotrophin-like cytokine factor 1*, suggerendo il possibile coinvolgimento di altri fattori [37,41]. Studi recenti sembrano dimostrare un possibile ruolo degli anticorpi anti-nefrina nella recidiva. I livelli ematici di tali anticorpi misurati in pazienti con recidiva, erano più elevati nel siero pre-trapianto e al momento della diagnosi di recidiva, rispetto ai pazienti che non recidivavano. Le biopsie del graft in questi soggetti mostravano inoltre una deposizione di anticorpi anti-nefrina a livello glomerulare, senza fattori del complemento, suggerendo quindi un ruolo degli anticorpi nell'indurre il danno in maniera complemento-indipendente. Dopo la remissione del quadro clinico, i livelli di anticorpi anti-nefrina si riducevano progressivamente [42,43].

Spesso la recidiva si manifesta precocemente, con una proteinuria in range nefrosico che compare ore o giorni dopo il trapianto; la forma tardiva è più rara e si presenta mesi o anni dopo il trapianto, in maniera più insidiosa [4].

I fattori di rischio di recidiva sono: giovane età del paziente al trapianto, giovane età del paziente al momento della diagnosi di malattia nei reni nativi, rapida progressione ad ESRD (< di 3 anni), proliferazione mesangiale alla biopsia nei reni nativi, nefrectomia bilaterale pre-trapianto e perdita di un precedente trapianto per recidiva della nefropatia. La variante istologica di FSGS nei reni nativi e la terapia immunosoppressiva non sembrano aumentare il rischio di recidiva [4,44].

Il trattamento della recidiva non è standardizzato e si basa sull'utilizzo di varie strategie terapeutiche [45]. Una revisione sistematica della Letteratura del 2016 sull'utilizzo delle PEX nella recidiva, che ha incluso 77 *case-series* e *case-reports*, ha mostrato come il 74% dei

pazienti trattati abbia ottenuto una recidiva parziale o completa [46]. Uno schema di trattamento con PEX comunemente utilizzato include lo scambio di 1.5 volumi di plasma per tre giorni consecutive, poi a giorni alterni per altre due settimane, in associazione alla terapia immunosoppressiva di mantenimento. La LDL (*low-density lipoprotein*) aferesi può essere considerata in quei pazienti che sono resistenti alla terapia con PEX [45]. La ciclosporina, che anche nei reni nativi rappresenta una seconda linea di trattamento, sembra avere un'azione di stabilizzazione sul citoscheletro dei podociti, oltre alla inibizione dell'attivazione dei linfociti T. È stato riportato l'utilizzo di ciclosporina e.v. ad alte dosi in associazione a corticosteroidi e PEX, con una remissione nel 90% dei casi [47]. Tuttavia la nefrotossicità limita l'utilizzo di questo farmaco [48]. Il Rituximab (RTX), un anticorpo monoclonale anti-CD20, è stato utilizzato da vari gruppi per il trattamento della recidiva. Una revisione della Letteratura con dati provenienti da 39 pazienti, ha mostrato un'efficacia di RTX nell'indurre la remissione nel 64% dei pazienti [48]. L'utilizzo di questo farmaco viene raccomandato in particolare in quei pazienti che non rispondono efficacemente alle PEX [45].

Alcuni Autori hanno suggerito l'utilizzo di plasmateresi prima del trapianto, soprattutto in pazienti candidati a trapianto da donatore vivente ad elevato rischio di recidiva [48], tuttavia il trattamento con PEX profilattico attualmente non è raccomandato [45].

Altri trattamenti per la recidiva sono stati proposti. Dal momento che i podociti sembrano esporre l'antigene B7.1 in condizione di proteinuria e che questa molecola possa avere un ruolo nella stabilizzazione del citoscheletro [49], alcuni Autori hanno trattato 4 pazienti con recidiva di FSGS post trapianto e un paziente con FSGS primitiva nei reni nativi con Abatacept, un inibitore della costimolazione che si lega a B7.1, inducendo la remissione in tutti i pazienti [50]. Un'altra serie di casi clinici ha mostrato l'efficacia di Abatacept nell'indurre la remissione completa in 3 pazienti con recidiva di FSGS post trapianto [51].

In base all'evidenza sperimentale che elevati livelli di TNF $\alpha$  mRNA nel citoplasma dei macrofagi precedessero lo sviluppo di sindrome nefrosica nei ratti, alcuni Autori hanno utilizzato in un paziente con recidiva di FSGS farmaci anti-TNF $\alpha$ , con remissione completa [48].

La nefropatia a depositi mesangiali di IgA (*IgA nephropathy*, IgAN) è la più diffusa nefropatia glomerulare nei paesi in cui la biopsia renale viene effettuata di routine [52].

L'incidenza di recidiva post trapianto varia dal 13% al 60%. Tale variabilità dipende in particolar modo dalla durata del follow-up e dalla politica biotica dei Centri Trapianto [28]; i tassi di recidiva più elevati sono infatti riportati negli Studi comprendenti biopsie renali di

protocollo e con lunga durata del follow-up [53]. Sulla base dei primi Studi condotti sul trapianto di rene nei pazienti affetti da IgAN, la recidiva della malattia fu descritta come una condizione benigna, con un impatto minimo o nullo sull'andamento clinico del trapianto [54]. Successivi lavori con una durata maggiore del follow-up hanno mostrato come la recidiva fosse associata ad una peggiore sopravvivenza del graft soprattutto nel lungo termine [55,56], portando, in molti casi, ad un progressivo deterioramento della funzione renale fino alla perdita dell'organo [55,57].

La patogenesi della recidiva non è stata completamente spiegata, tuttavia, nei reni nativi, sono stati descritti recentemente nuovi meccanismi patogenetici [58]. Un ruolo fondamentale nello sviluppo di IgAN sembra essere rappresentato dalla formazione di immunocomplessi contenenti anticorpi IgG e IgA, il cui antigene target è costituito dalla regione cerniera di IgA1 a ridotto contenuto di galattosio (IgA1 degalactosilate). La deposizione di questi immunocomplessi nel mesangio attiva una serie di meccanismi a valle, tra cui la cascata del complemento, con conseguente danno glomerulare. Le IgA1 degalactosilate sono normalmente prodotte nell'intestino, in risposta ad una infezione della mucosa, da linfociti B naïve che diventano capaci di produrre anticorpi. Nei pazienti con IgAN, le IgA1 degalactosilate sono presenti nella circolazione sistemica a causa di una traslocazione alterata di tali linfociti. Questi processi sembrano essere influenzati da fattori genetici specifici e, probabilmente, sono legati ad un maggior rischio di sviluppare una recidiva dopo il trapianto [58,59]. Dal punto di vista clinico, la presentazione è eterogenea: la recidiva di IgAN può essere caratterizzata da microematuria persistente, proteinuria e peggioramento della funzione renale, o può essere asintomatica e scoperta durante biopsie del graft di protocollo [4]. Può anche presentarsi in forma rapidamente evolutiva o con una sindrome nefrosica conclamata.

L'aspetto istologico della recidiva di IgAN può variare dalla isolata deposizione di IgA nel mesangio diagnosticata all'immunofluorescenza o alla microscopia elettronica fino alla proliferazione endocapillare, la formazione di sclerosi segmentarie e focali e di crescents [57]. La presenza di crescents è infrequente nei reni nativi e ancora più rara nel trapianto; fattori di rischio associati a questa forma sembrano essere il sesso maschile e la presenza, nei reni nativi, di una forma di IgA rapidamente evolutiva verso l'ESRD [60]. La recidiva di IgAN può verificarsi in qualsiasi momento post trapianto [57]. I principali fattori di rischio descritti in Letteratura associati alla recidiva sembrano essere: giovane età del ricevente, rapida evoluzione della nefropatia nei reni nativi e presenza di crescents alla biopsia, forme familiari, livelli circolanti di immunocomplessi contenenti IgA1, deposizione di IgA nei reni del donatore, specifici aplotipi HLA nel ricevente (HLA-B35, HLA-B8, HLA-DR3 e HLA-DR4), mismatch

degli alplotipi HLA tra donatore e ricevente ed episodi di rigetto cellulare/umorale [57,61]. Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva, due recenti studi retrospettivi hanno mostrato che la sospensione della terapia steroidea rappresenta un importante fattore di rischio di recidiva, sebbene i due trial siano in disaccordo riguardo all'associazione tra sospensione dello steroide stesso e perdita del graft. In entrambi gli studi nessun'altra terapia immunosoppressiva (di induzione o di mantenimento) sembrava avere un impatto sulla recidiva [62,63]. Al contrario, un altro studio retrospettivo ha mostrato un ruolo protettivo della terapia di induzione con Thymoglobuline nei confronti della recidiva [64]. È stato documentato come i livelli sierici pre-trapianto di IgA1 degalactosilate siano significativamente più alti nei pazienti che sviluppano una recidiva di malattia rispetto ai pazienti che non recidivano e al gruppo di controllo [65]. Anche il livello di IgA sieriche post-trapianto sembra correlare con il rischio di recidiva [66].

Non ci sono Linee Guida sul trattamento della recidiva e mancano evidenze in Letteratura sulla efficacia dei vari regimi terapeutici. Le KDIGO del 2009 suggeriscono l'utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (renin-angiotensin-aldosterone inhibitors, RAASi) [67,68]. Studi condotti principalmente in Asia, hanno mostrato inoltre un buon outcome del trapianto dopo l'esecuzione di tonsillectomia nei pazienti con recidiva [69,70]. Alcuni pazienti con andamento rapidamente progressivo (proteinuria  $>1\text{g}/\text{die}$ , crescents alla biopsia e/o rapido peggioramento della funzione renale), potrebbero beneficiare di un ciclo di terapia endovenosa con steroide ad alte dosi [71] o con Ciclofosfamide. Infine in Letteratura sono descritti alcuni casi di recidiva di IgAN trattati con Budesonide o RTX, con conseguente riduzione della proteinuria [72,73].

La nefropatia membranosa (*Membranous Nephropathy*, MN) è la più comune causa di sindrome nefrosica negli adulti [52]. La prevalenza di recidiva di MN primitiva varia dal 7% al 44% dei pazienti sottoposti a trapianto di rene [74]; la reale entità del problema è tuttavia difficile da definire con precisione, dal momento che le forme *de novo* possono essere addirittura più frequenti delle recidive (2-15% dei pazienti trapiantati), presentarsi più tardivamente e avere un decorso clinico più insidioso [4,75]. L'effetto della recidiva sulla sopravvivenza del graft è controverso; alcuni dati mostrano un impatto negativo sulla sopravvivenza del graft [76-79]. Altri dati non evidenziano una differenza significativa in termini di sopravvivenza del graft tra coloro che sviluppano una recidiva della nefropatia e coloro che non recidivano [4]. La scoperta degli anticorpi diretti contro il recettore della fosfolipasi A2 di tipo M (anti-PLA2R) espresso dai podociti [80] ha determinato una svolta nella comprensione della patogenesi della MN

idiopatica, che è a tutti gli effetti una patologia autoimmune. Nel 70-80% dei casi di MN idiopatica questi anticorpi sono riscontrabili nel siero dei pazienti. Gli stessi autoanticorpi responsabili della patologia nei reni nativi sembrano essere responsabili della recidiva post trapianto [74].

La recidiva viene di solito diagnosticata tra il secondo e il terzo anno post trapianto [4] e può manifestarsi con la comparsa di proteinuria dosabile, sindrome nefrosica o peggioramento della funzione renale [75]. Dal punto di vista dei fattori di rischio, la presenza di proteinuria al momento del trapianto e la presenza di anticorpi anti-PLA2R sembra correlare con un aumentato rischio di recidiva [81].

Non ci sono Linee Guida per il trattamento; sulla scorta dei dati favorevoli nei reni native, la terapia con anticorpi anti-linfociti B come ad esempio il RTX può essere promettente anche nella recidiva post trapianto [82].

## 2. STUDIO TANGO E OBIETTIVI

La recidiva delle nefropatie glomerulari post trapianto è una condizione di grande rilevanza nella storia naturale del graft, considerato il suo impatto negativo sulla sopravvivenza dell'organo.

Tuttavia, l'incidenza, la storia naturale e i fattori di rischio della recidiva sono ancora poco conosciuti. Questo in parte dipende dalla difficoltà nella diagnosi della recidiva, che si manifesta clinicamente in maniera eterogenea e talvolta insidiosa e dall'assenza di registri di malattia su larga scala in grado di descriverne l'andamento. La maggior parte delle evidenze presenti in Letteratura sull'argomento sono *case report*, *case series* o studi monocentrici con una ridotta numerosità campionaria. I tassi di incidenza di recidiva delle nefropatie glomerulari riportati nei vari studi sono eterogenei, probabilmente perché i criteri di inclusione dei pazienti sono differenti, la diagnosi della malattia di base non è sempre certa, le politiche biottiche dei Centri sono diverse (biopsie di protocollo o solo per indicazione), la durata del follow-up dei pazienti è variabile.

Per ovviare a queste problematiche, nel 2017, è nato lo studio TANGO, un network internazionale, multicentrico (oltre 15 centri trapianto in tutto il mondo, Fig.1), promosso da due Colleghi dell'Università di Harvard e di New York e con cui il nostro Centro Trapianti collabora. Questo consorzio ha raccolto, in maniera sistematica, uniforme i dati di pazienti sottoposti a trapianto per una nefropatia glomerulare diagnosticata istologicamente nei reni nativi (gold standard) al fine di creare un registro con una numerosità adeguata per studiare l'incidenza, la storia naturale, la patogenesi, i fattori di rischio della recidiva e l'impatto sulla prognosi del graft [1].

Ad oggi sono stati effettuati tre studi multicentrici, retrospettivi, a cui il Centro di Bologna ha partecipato come unico centro trapianti italiano, ognuno dei quali aveva come endpoint primario la stima dell'incidenza della recidiva post-trapianto di FSGS, IgAN e MN rispettivamente. Come endpoint secondari, sono stati valutati i fattori di rischio, l'outcome e la risposta alla terapia nella recidiva di ciascuna nefropatia. I risultati di questi studi sono stati pubblicati.



Fig.1. Centri Trapianto aderenti al TANGO Network [1]

### 3. MATERIALI E METODI

I pazienti adulti (età > di 16 anni), affetti da FSGS idiopatica o IgAN diagnosticate istologicamente nei reni nativi, sottoposti, presso il nostro Centro, a trapianto renale tra gennaio 2005 e dicembre 2015 e i pazienti affetti da MN idiopatica diagnosticata istologicamente nei reni nativi, sottoposti a trapianto tra gennaio 2005 e dicembre sono stati inclusi nell'analisi.

I soggetti affetti da FSGS secondaria e da MN secondaria o de novo post-trapianto sono stati esclusi. I dati raccolti sono stati ottenuti dalla revisione delle cartelle cliniche e sono stati inseriti nel dataset REDCap<sup>TM</sup> (*Research Electronic Data Capture*) dello studio TANGO. I dati inseriti comprendevano: caratteristiche demografiche del paziente, andamento della nefropatia nei reni nativi, caratteristiche della biopsia, anamnesi patologica remota, età alla diagnosi, tempo e tipo di dialisi, età al trapianto, caratteristiche del trapianto (donatore cadavere o vivente, ritrapianto), caratteristiche del donatore (marginale, comorbidità del donatore), compatibilità immunologica (PRA, match HLA, presenza di DSA), tempo di ischemia ipotermica, terapia immunosoppressiva di induzione e mantenimento, ritardata ripresa funzionale del graft (*delayed graft function*, DGF). Sono stati inseriti inoltre i dati di follow-up, ad ogni anno dal trapianto e all'ultima visita ambulatoriale disponibile, riguardo i principali esami laboratoristici, complicanze immunologiche (rigetto acuto umorale o cellulare), infettive, neoplastiche nel lungo termine, diagnosi di recidiva e altre complicanze.

La diagnosi di recidiva della nefropatia è stata effettuata tramite biopsia del graft, che nella maggior parte dei Centri veniva eseguita per indicazione clinica come standard of care.

In due pazienti la diagnosi di recidiva di FSGS è stata solo clinica, senza istologia, ma è stata effettuata immediatamente terapia con plasmateresi o immunosoppressori per l'elevato sospetto clinico di recidiva. Questi pazienti sono stati considerati nel gruppo "recidiva".

La remissione completa della recidiva dopo trattamento è stata definita come la riduzione della proteinuria al di sotto di 0,3 g/die (o UACR < 0.3 g/g) con stabilità della velocità di filtrazione glomerulare (VFG), la remissione parziale è stata definita come una riduzione della proteinuria del 50% rispetto al valore maggiore riscontrato alla diagnosi e comunque al di sotto dei 3,5 g/die o come il raggiungimento di valori di proteinuria compresi tra 0,2 e 2 g/die, in presenza di una stabilità della funzione renale. La ritardata ripresa funzionale è stata definita come la necessità di eseguire emodialisi entro la prima settimana dal trapianto. La diagnosi di rigetto cellulare o umorale doveva essere confermata dalla biopsia del graft, codificata secondo la classificazione di Banff. Il VFG è stato calcolato con la formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study equation*).

Gli altri Centri Trapianto aderenti al TANGO network hanno inserito nel medesimo dataset RedCAP™ i dati clinici relativi ai propri pazienti, con analoghi criteri di inclusione.

L'analisi statistica dei dati di tutti i Centri è stata effettuata dal Centro Coordinatore di Harvard. In sintesi, i dati sono presentati come frequenze (percentuali) per le variabili categoriche e come mediane (range interquartile) o medie ( $\pm$ deviazione standard, SD) per le variabili continue. Le variabili continue sono state analizzate con il t test di Student, mentre le variabili categoriche con il test del Chi-quadrato. Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati con il test di Wald. È stata effettuata una analisi univariata e multivariata e la regressione logistica di Cox e sono state create le curve di sopravvivenza con il modello di Kaplan-Meier.

In una fase successiva, il Centro Trapianti dell'IRCCS dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna ha effettuato un'analisi dei propri dati, estendendo l'arruolamento a tutti i pazienti affetti da FSGS idiopatica, IgAN o MN idiopatica diagnosticate istologicamente nei reni nativi, sottoposti a trapianto dal gennaio 2005 al dicembre 2021 e ampliando il follow-up dei pazienti già inseriti nel dataset dello studio TANGO. I dati dei pazienti sono stati inseriti in un Database Excel 2013 e sono stati ricavati dalle cartelle cliniche.

Il periodo di follow-up si è concluso a settembre 2024 o prima in caso di morte del paziente o graft loss (definita come la necessità di ripresa del trattamento dialitico cronico o di ritrapianto). La diagnosi di recidiva è stata effettuata con la biopsia del graft, che nel nostro Centro viene effettuata solo per indicazione clinica (peggioramento della funzione renale, comparsa di proteinuria, presenza di microematuria persistente). L'analisi statistica di questi dati è stata effettuata da me utilizzando il programma STATA. Dall'analisi statistica sono stati esclusi i pazienti persi al follow-up o i pazienti che avessero presentato una *primary non function* del trapianto. I dati sono presentati come frequenze (percentuali) per le variabili categoriche e come mediane (minimo, massimo) per le variabili continue. Per stabilire la parametricità delle variabili considerate è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. Il confronto tra le variabili parametriche è stato effettuato con il test t di Student e con il test U di Mann-Whitney quando la numerosità campionaria era inferiore a 20. Il confronto tra le variabili non parametriche è stato effettuato con il test U di Mann-Whitney. Per la relazione tra variabili categoriche è stato utilizzato il test Chi-quadrato di Pearson. Sono stati accettati come statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ . È stata eseguita anche l'analisi di regressione lineare e l'analisi univariata e multivariata di Cox. La sopravvivenza del trapianto nel gruppo dei pazienti con recidiva e nel gruppo senza recidiva è stata valutata mediante il modello di Kaplan-Meier.

Nel caso dei pazienti sottoposti a trapianto per MN, non è stata effettuata un'analisi statistica dei dati ampliati del nostro Centro in quanto nel gruppo recidiva era presente un solo paziente. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico locale di ogni centro partecipante. Per il Centro Trapianti dell'IRCCS dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola il codice del comitato etico è 505/2018/Oss/AOUBo.

## 4. RISULTATI

### FSGS

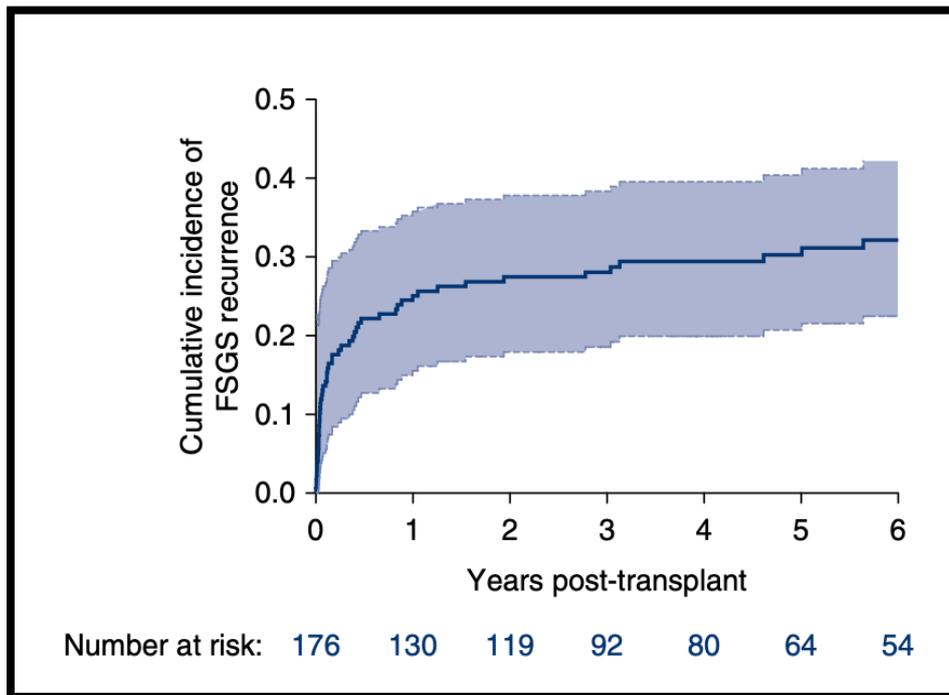
I pazienti sottoposti a trapianto di rene tra il 2005 e il 2015 nei Centri partecipanti al TANGO Network (4 centri in Europa, 5 in Brasile, 5 negli Stati Uniti), con diagnosi di FSGS nei reni nativi, inclusi nel dataset REDCap™, sono stati 253. 59 pazienti sono stati successivamente esclusi (49 con caratteristiche suggestive per FSGS secondaria, 4 persi al follow-up a meno di un anno dal trapianto o con *primary non function* del graft, 6 con età inferiore ai 16 anni), pertanto 176 pazienti con diagnosi istologica di FSGS idiopatica nei reni nativi sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono mostrate nella Tab.1.

I pazienti inseriti nel dataset REDCap™ del Centro Trapianti di Bologna sono 16.

57 pazienti hanno presentato una recidiva della nefropatia dopo il trapianto (32%; 95% CI, 25% to 39%), che si è verificata ad un tempo mediano di 1.5 mesi dopo l'intervento (IQR, 0–11 mesi) (Fig.2).

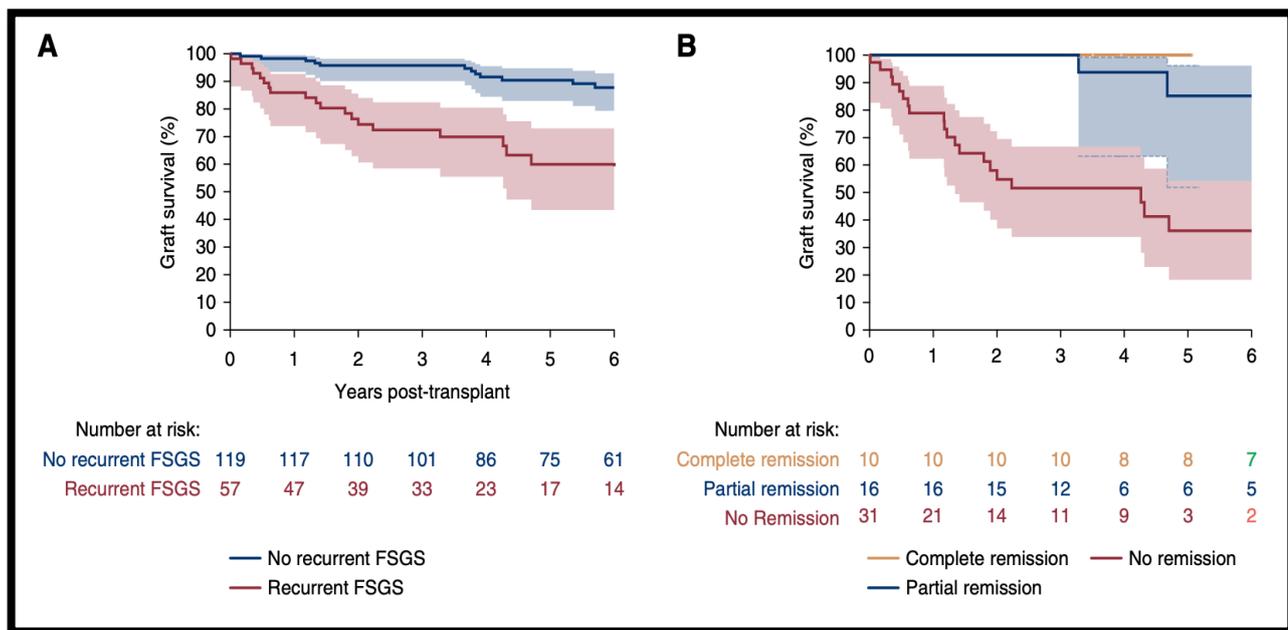
Baseline Characteristic	Overall Cohort (n=176)	No Recurrence (n=119)	Recurrence (n=57)
Follow-up, yr	5.2 [3.0–8.1]	6.2 [3.9–8.4]	3.3 [1.6–5.9]
Age at transplantation, yr	38 [29–47]	38 [30–46]	39 [28–49]
Age at diagnosis, yr	27 [17–40]	27 [17–36]	29 [17–43]
Male sex	106 (60)	72 (61)	34 (60)
<b>Race/ethnicity</b>			
White	98 (56)	63 (53)	35 (61)
Black	19 (11)	13 (11)	6 (11)
Hispanic	8 (5)	6 (5)	2 (4)
Asian	8 (5)	8 (7)	0 (0)
Mixed	18 (10)	14 (12)	4 (7)
Other/unknown	25 (14)	15 (13)	10 (18)
BMI at transplantation	25±5	26±5	24±5
<b>Manifestation of FSGS in native kidney</b>			
Nephrotic syndrome	122 (69)	78 (66)	44 (77)
Unknown	54 (31)	41 (34)	13 (23)
Time from diagnosis to ESKD, mo	38 [14–75]	40 [12–83]	32 [15–62]
Time on dialysis, mo	29 [11–57]	29 [11–60]	32 [12–51]
<b>Type of dialysis</b>			
Hemodialysis	127 (73)	84 (71)	43 (77)
Peritoneal dialysis	21 (12)	13 (11)	8 (14)
Both	15 (9)	12 (10)	3 (5)
Pre-emptive transplant	12 (7)	10 (8)	2 (4)
Nephrectomy of native kidneys	12 (7)	4 (3)	8 (14)
Prior transplant loss due to FSGS	16 (9)	6 (5)	10 (18)
<b>Number of prior transplants</b>			
None	132 (75)	89 (75)	44 (75)
1	39 (22)	30 (25)	9 (16)
2	5 (3)	0 (0)	5 (9)
PRA>50%	28 (18)	20 (18)	8 (17)
DSA at transplantation	14 (9)	10 (9)	4 (8)
<b>Deceased donor</b>	118 (67)	82 (69)	36 (63)
Extended criteria donor (KDPI>85%)	16 (14)	12 (15)	4 (12)
Cold ischemia time, h	19±7.0	18.6±6.9	20.1±7.2
<b>Living donor</b>	58 (33)	37 (31)	21 (37)
Living related donor	39 (67)	22 (59)	17 (81)
Donor age, yr	40±14	40±15	40±14
HLA-A/B/DR mismatch	3.2±1.6	3.3±1.6	2.9±1.6
<b>Induction therapy</b>			
None	22 (13)	15 (13)	7 (12)
Anti-thymocyte globulin	72 (42)	46 (40)	26 (46)
Basiliximab	73 (42)	51 (44)	22 (39)
Daclizumab	6 (3)	4 (3)	2 (4)
<b>Immunosuppressive regimen</b>			
Tacrolimus + MMF + steroids	126 (72)	85 (72)	41 (72)
Cyclosporine + MMF + steroids	29 (17)	21 (18)	8 (14)
Tacrolimus + MMF	9 (5)	5 (4)	4 (7)
Other	11 (6)	7 (6)	4 (7)
Prophylactic plasmapheresis	22 (13)	13 (11)	9 (16)

**Tab.1.** Caratteristiche dei pazienti con FSGS inseriti nello studio TANGO. I valori rappresentano frequenze (%), medie±SD, mediane [range interquartile] [83]



**Fig.2.** Incidenza cumulativa della recidiva di FSGS post-trapianto. L'area colorata intorno alla curva rappresenta l'intervallo di confidenza del 95% [83]

La perdita del graft si è verificata in 18 pazienti (15%) senza recidiva e in 22 pazienti con recidiva (39%) (Fig.3A). L'hazard ratio (HR) per la perdita del graft, dopo la correzione per potenziali confondenti (mismatch HLA, DSA pre-trapianto, tipo di donatore ed età del donatore, diagnosi di rigetto post trapianto), era di 4.80 (95% CI, 2.85 to 12.16; P=0.001) nei pazienti con recidiva rispetto ai pazienti senza recidiva. La perdita del graft si è verificata in particolare in quei pazienti con recidiva che non avevano raggiunto la remissione del quadro clinico (20 pazienti su 31, 65%), con un tempo medio tra la diagnosi di recidiva e la perdita del graft di 7 mesi (IQR, 2–18 mesi) (Fig.3B). 2 dei 16 pazienti con remissione parziale (13%) hanno presentato la perdita del graft a 3.2 anni e a 6.4 anni dalla diagnosi di recidiva, mentre la perdita del graft non si è verificata in 10 pazienti con remissione completa. Complessivamente la presenza di recidiva di FSGS post trapianto era associata ad un rischio di graft loss cinque volte maggiore rispetto alla condizione di non recidiva, in particolare per l'elevato tasso di perdita del graft nei pazienti non responsivi al trattamento. 10 pazienti sono deceduti durante il follow-up, 7 nel gruppo senza recidiva (6%), 3 nel gruppo recidiva (5%).



**Fig.3. A)** Curve di Kaplan-Meier che confrontano la sopravvivenza del graft in base alla presenza o meno di recidiva. **B)** Curve di Kaplan-Meier che confrontano la sopravvivenza del graft dei soli pazienti con recidiva, stratificati in base alla risposta al trattamento. Le aree colorate intorno alle curve rappresentano l'intervallo di confidenza del 95% [83]

All'analisi univariata, il BMI al trapianto e la nefrectomia dei reni nativi erano associati allo sviluppo di recidiva (Tab.2). L'analisi multivariata ha invece mostrato un'associazione significativa tra la recidiva e l'età alla diagnosi della nefropatia nei reni nativi (HR, 1.31; 95% CI, 1.09 to 1.56 per decade; P=0.003), l'etnia caucasica (HR, 2.14; 95% CI, 1.08 to 4.22; P=0.03), il BMI (HR, 0.89; 95% CI, 0.83 to 0.95 per 1 kg/m<sup>2</sup>; P=0.001), la nefrectomia dei reni nativi (HR, 2.76; 95% CI, 1.16 to 6.57; P=0.02). Non è stata osservata un'associazione tra il tempo tra la diagnosi di FSGS e l'ESRD con la recidiva (HR, 1.00; 95% CI, 0.99- 1.00; P=0.26). Non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di infezione da CMV o BKV, rigetto acuto o neoplasia tra i pazienti con e senza recidiva.

Predictors	Missing Values, n (%)	Univariable Analysis	Univariable Analysis	Multivariable Analysis	Multivariable Analysis	Model Selection
		HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI), P Value
<b>Geographic location of center</b>						
United States	0 (0)	Ref		Ref		Ref
Brazil	0 (0)	1.42 (0.77–2.62)	0.27	0.45 (0.21 to 0.98)	0.05	0.46 (0.24 to 0.90), 0.02
Europe	0 (0)	1.11 (0.57 to 2.17)	0.74	0.39 (0.18 to 0.87)	0.02	0.39 (0.19 to 0.79), 0.009
Age at diagnosis FSGS, per 10 yr	4 (2)	1.14 (0.96 to 1.37)	0.12	1.37 (1.12 to 1.68)	0.002	1.31 (1.09 to 1.56), 0.003
White race	19 (11) <sup>a</sup>	1.80 (0.95 to 3.41)	0.07	2.39 (1.16 to 4.96)	0.02	2.14 (1.08 to 4.22), 0.03
BMI, per 1 kg/m <sup>2</sup>	1 (1)	0.94 (0.89 to 0.99)	0.03	0.89 (0.83 to 0.96)	0.002	0.89 (0.83 to 0.95), 0.001
Time on dialysis, per mo (log)	2 (1)	1.04 (0.86 to 1.27)	0.69	1.10 (0.85 to 1.42)	0.49	NS
Native nephrectomy	1 (1)	2.56 (1.21 to 5.41)	0.01	2.89 (1.09 to 7.66)	0.03	2.76 (1.16 to 6.57), 0.02
Living donor	0 (0)	1.23 (0.72 to 2.11)	0.45	1.55 (0.76 to 3.16)	0.23	NS
Age donor, per 10 yr	14 (8)	0.99 (0.82 to 1.19)	0.90	0.84 (0.66 to 1.06)	0.14	NS
HLA mismatch >3	10 (6)	0.65 (0.37 to 1.14)	0.14	0.71 (0.39 to 1.31)	0.27	NS
Presence of DSA	15 (9)	0.98 (0.35 to 2.72)	0.97	0.83 (0.25 to 2.79)	0.76	NS
Use of induction	3 (2)	1.12 (0.51 to 2.47)	0.79	1.23 (0.53 to 2.89)	0.63	NS
Plasmapheresis pretransplant	0 (0)	1.28 (0.63 to 2.61)	0.50	1.27 (0.54 to 2.97)	0.58	NS
Immunosuppression with tacrolimus + MMF + steroids	1 (1)	1.01 (0.57 to 1.81)	0.96	0.88 (0.46 to 1.66)	0.69	NS
Time to ESKD, per mo	40 (23)	1.00 (0.99 to 1.00)	0.26			

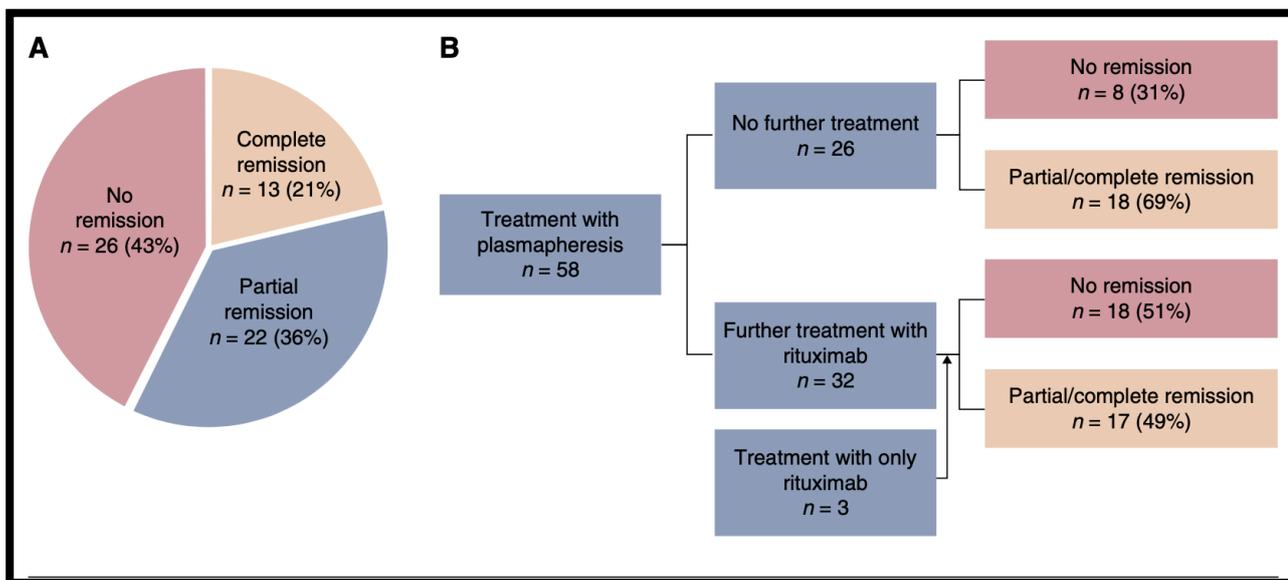
**Tab.2.** Analisi univariata e multivariata di Cox nei pazienti con recidiva di FSGS [83] confrontati con quelli senza [83]

La terapia per la recidiva è stata diversa nei vari Centri: steroidi, ciclosporina, plasmaferesi (PEX), Rituximab (RTX), ciclofosfamide, immunoadsorbimento (Tab.3). 5 pazienti non hanno ricevuto trattamento per la concomitante presenza di eventi infettivi o per il severo grado di lesioni croniche alla biopsia. La strategia terapeutica più utilizzata (61 pazienti su 75, 81%) prevedeva PEX (1-3 sedute a settimana per 2 settimane-un anno) in associazione o meno a RTX (due infusioni in media). Questo regime ha determinato la remissione completa in 13 pazienti (21%), parziale in 22 pazienti (36%) e nessuna risposta in 26 pazienti (43%) (Fig.4A). 32 pazienti hanno ricevuto PEX+RTX, 25 solo PEX e 3 solo RTX (Fig.4B).

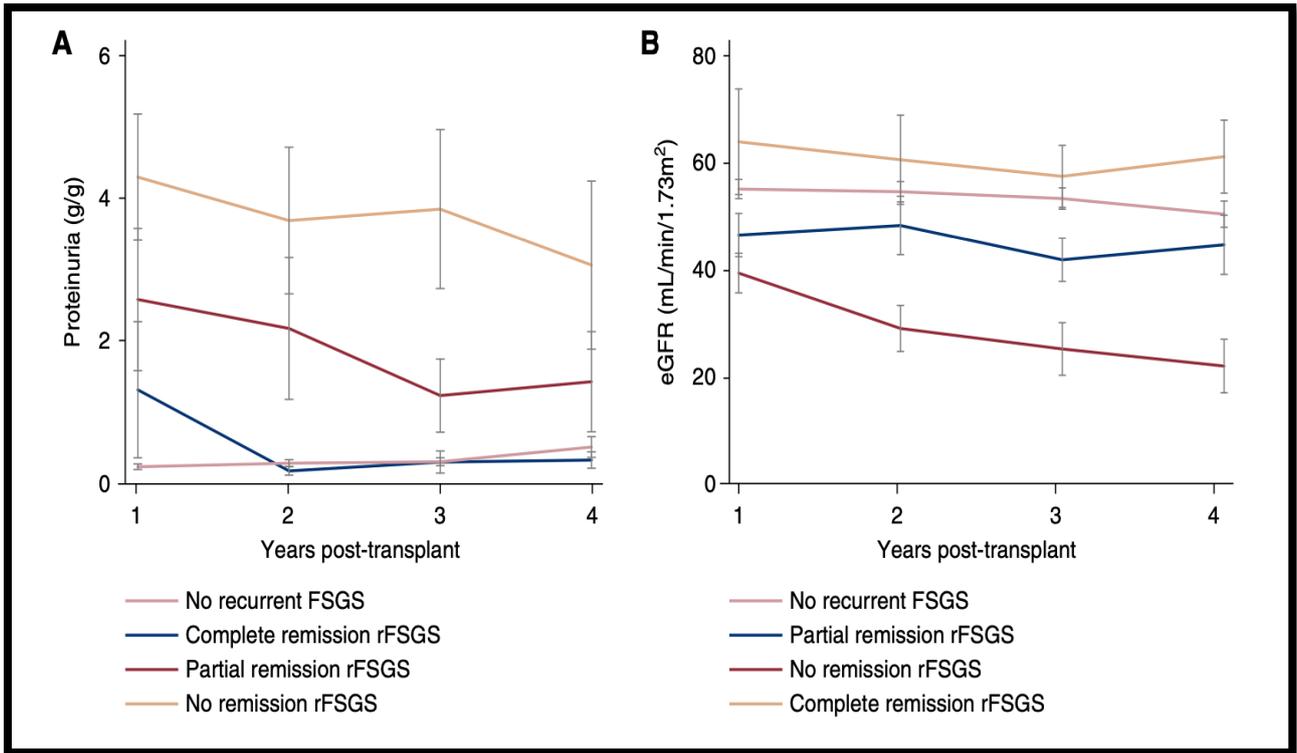
Nei pazienti con remissione parziale o senza remissione, la proteinuria era maggiore rispetto ai pazienti con remissione completa (Fig.5A) e i valori di VFG erano inferiori. Il VFG dei pazienti con remissione completa era sovrapponibile a quello dei pazienti senza recidiva (Fig.5B).

Treatment	No Remission	Partial Remission	Complete Remission	Total
Plasmapheresis	7 (28)	11 (44)	7 (28)	25
Plasmapheresis + rituximab	16 (53)	9 (30)	5 (17)	30
Immunoadsorption <sup>a</sup>	2 (67)	1 (33)		3
Rituximab only		1 (50)	1 (50)	2
Plasmapheresis + cyclophosphamide	1 (100)			1
Steroids only	5 (83)	1 (17)		6
Cyclosporine <sup>b</sup>	2 (67)	1 (33)		3
No treatment	5 (100)			5
Total	38 (51)	24 (32)	13 (17)	75

**Tab.3.** Strategie di trattamento della recidiva e outcome. a) Due pazienti trattati con immunoadsorbimento avevano ricevuto anche PEX e RTX senza remissione; un paziente solo RTX e immunoadsorbimento. b) i pazienti erano passati da tacrolimus a ciclosporina per os [83]



**Fig.4.** **A)** Risposta alla terapia nei pazienti trattati con PEX e/o RTX. **B)** Risposta alla terapia in base al tipo di trattamento. Un paziente trattato con PEX ha ricevuto anche ciclofosfamide senza risposta [83]



**Fig.5. A)** Andamento della proteinuria in base alla risposta al trattamento. **B)** Andamento del filtrato glomerulare calcolato in base alla risposta al trattamento [83]

Nella successiva analisi sono stati inclusi 33 pazienti sottoposti a trapianto renale presso il Nostro Centro tra il 2005 e il 2021, affetti da FSGS idiopatica diagnosticata istologicamente nei reni nativi. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tab.4.

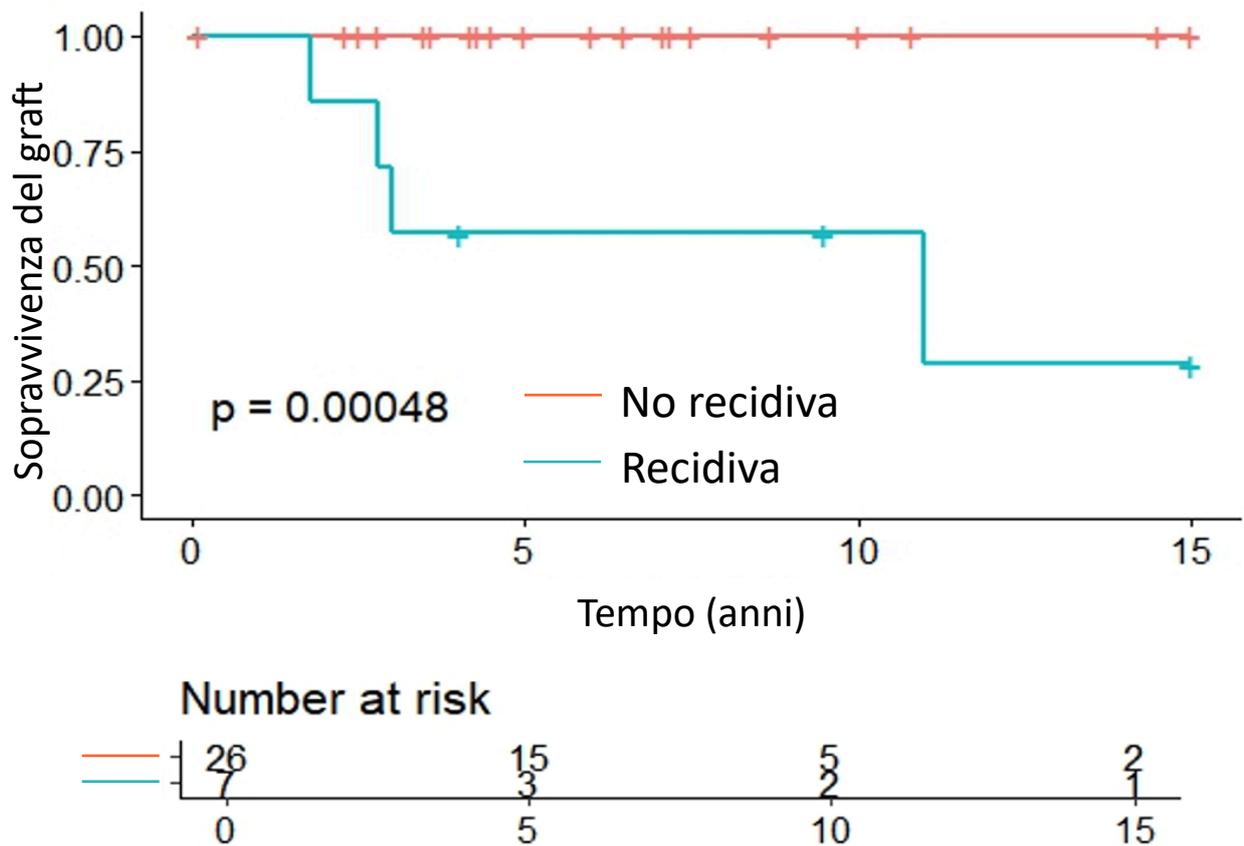
<b>Caratteristiche</b>	<b>Tutti (n=33)</b>	<b>Recidiva (n=7)</b>	<b>Non recidiva (n=26)</b>	<b>p</b>
<b>Età al trapianto, anni</b>	46	32	50	0,014
<b>Età di esordio nefropatia, anni</b>	30	24	31	ns
<b>Maschi</b>	20(60%)	5(71%)	15(58%)	ns
<b>Femmine</b>	13(40%)	2(29%)	11(42%)	ns
<b>Età dialitica, anni</b>	51	40	48	ns
<b>Donatore</b>				
- vivente	7(22%)	2(29%)	5(20%)	ns
- cadavere	26(78%)	5(71%)	21(80%)	ns
<b>Età del donatore, anni</b>	53	29	56,5	ns
<b>Donatore marginale</b>	8(24%)	1(14%)	7(26%)	ns
<b>Terapia di induzione</b>				
- basiliximab	27(81%)	6(85%)	21(80%)	ns
- daclizumab	0	0	0	ns
- eculizumab	0	0	0	ns
- thymoglobuline	6(19%)	1(15%)	5(20%)	ns
<b>Terapia di mantenimento</b>				
- steroidi+MMF+FK	27(82%)	7(100%)	20(77%)	ns
- steroidi+eve+FK	3(9%)	0	3(12%)	ns
- steroidi+sirolimus	1(3%)	0	1(3%)	ns
- steroidi+MMF+ciclosporina	2(6%)	0	2(8%)	ns

**Tab.4.** Caratteristiche dei pazienti con FSGS del Centro Trapianti di Bologna

7 pazienti hanno presentato una recidiva della nefropatia dopo il trapianto (21%), che si è verificata ad un tempo mediano di 14.5 giorni dopo l'intervento (1-480 giorni).

La perdita del graft si è verificata in 4 pazienti con recidiva (57%), mentre nei pazienti senza recidiva non si è osservata perdita del graft, ad eccezione di un paziente deceduto con graft funzionante. La perdita del graft si è verificata solo in quei pazienti con recidiva che non avevano raggiunto la remissione del quadro clinico (4 pazienti su 7, 57%), con un tempo mediano tra la diagnosi di recidiva e la perdita del graft di 22 mesi (5-36 mesi).

La presenza di recidiva era significativamente associata alla perdita del graft, come mostra la curva di Kaplan-Meier (Fig.6).



**Fig.6.** Curve di Kaplan-Meier che confrontano la sopravvivenza del graft in base alla presenza o meno di recidiva nei pazienti con FSGS del Centro Trapianti di Bologna

La regressione lineare non ha mostrato differenze significative nell'andamento della creatininemia nel tempo tra il gruppo recidiva e il gruppo non recidiva.

All'analisi univariata tramite regressione di Cox, la presenza di rigetto era associata allo sviluppo di recidiva (Tab.5). Questa associazione è stata confermata all'analisi multivariata.

Tutti i pazienti sono stati trattati con PEX (almeno 5 sedute), in associazione a RTX in 5 casi.

<b>Variabile</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervallo di confidenza</b>
Sesso	0,54	[0,06 – 3,07]
Età alla diagnosi	0,57	[0,2 – 1,23]
Rigetto acuto (cellulare o anticorpo-mediato)	16	[2,22 – 163]
Età al trapianto	0,54	[0,24 – 1,04]
Tempo tra diagnosi e ESRD	0,84	[0,4 – 1,44]
Tipo di donatore	1,7	[0,2 – 10,8]
Trapianto da donatore marginale	0,45	[0,02 – 3,36]
DGF	1,33	[0,16 – 8,18]

**Tab.5.** Analisi univariata nei pazienti del Centro di Bologna con recidiva

## IGAN

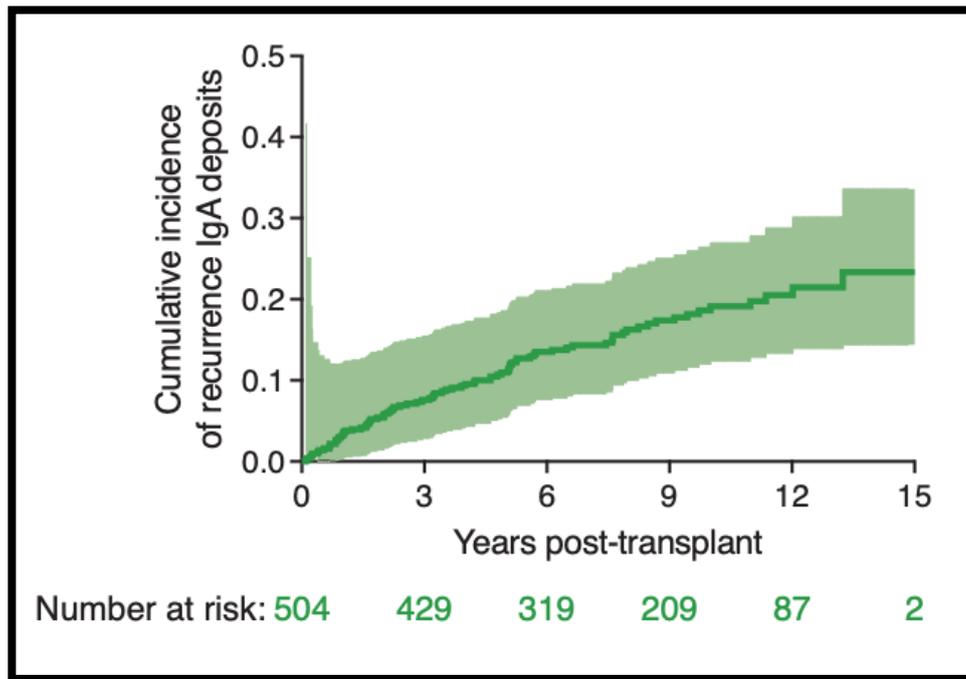
577 pazienti sottoposti a trapianto di rene tra il 2005 e il 2015 nei Centri partecipanti al TANGO network con diagnosi istologica di IgAN nei reni nativi sono stati inclusi nel dataset. 47 soggetti sono stati esclusi successivamente perchè non erano disponibili dati di follow-up o per *primary non function* dell'organo, pertanto 504 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono mostrate nella Tab.6.

I pazienti inseriti nel dataset REDCap<sup>TM</sup> del Nostro Centro Trapianti sono stati 36.

82 pazienti (16%) hanno presentato una recidiva della nefropatia, ad un tempo mediano di 3.4 anni dal trapianto (IQR 1.4–5.7). Di questi, il 95% ha effettuato la biopsia per indicazione clinica, nel 5% dei casi la diagnosi è avvenuta dopo biopsia di protocollo. L'incidenza cumulativa della recidiva incrementava progressivamente all'aumentare del tempo dall'intervento (Fig.7).

Baseline Characteristic	Overall Cohort (n=504)	No Recurrence (n=422)	Recurrence (n=82)
Follow-up, yrs	8.7 (5.5–11.2)	8.8 (5.5–11.3)	8.2 (5.7–10.6)
Age at transplantation, yrs	46 (37–55)	46 (38–56)	41 (32–54)
Age at diagnosis, yrs	33 (26–44)	34 (26–44)	31 (25–41)
Male sex	362 (72)	302 (72)	60 (73)
<b>Race/Ethnicity</b>			
White	354 (70)	294 (70)	60 (73)
Black	13 (3)	12 (3)	1 (1)
Hispanic	16 (3)	14 (3)	2 (2)
Asian	33 (7)	28 (7)	5 (6)
Mixed	5 (1)	5 (1)	0 (0)
Other/unknown	83 (16)	69 (16)	14 (17)
BMI at transplantation, kg/m <sup>2</sup>	25.8±4.6	25.9±4.6	25.1±4.4
<b>Diseases associated with IgA nephropathy</b>			
Symptoms of Henoch-Schönlein purpura	27 (5)	23 (5)	4 (5)
Autoimmune disease	22 (4)	18 (4)	4 (5)
Liver disease	7 (1)	7 (2)	0 (0)
Time from diagnosis to KF, mos	66 (15–135)	72 (17–143)	48 (12–96)
Time on dialysis, mos	17 (4–44)	19 (5–44)	11 (0–43)
<b>Type of dialysis</b>			
Hemodialysis	283 (56)	239 (57)	44 (54)
Peritoneal dialysis	94 (19)	87 (21)	7 (9)
Both	35 (7)	29 (7)	6 (7)
None (pre-emptive transplant)	92 (18)	67 (16)	25 (30)
First degree family member with kidney disease	11 (2)	11 (3)	0 (0)
<b>Number of prior transplants</b>			
None	434 (86)	362 (86)	72 (88)
1	63 (13)	55 (13)	8 (10)
2	7 (1)	5 (1)	2 (2)
PRA >50%	35 (8)	30 (8)	5 (7)
DSA at time of transplant	17 (4)	11 (3)	6 (8)
Deceased donor	279 (56)	238 (57)	41 (51)
Extended criteria donor (KDPI>85%)	48 (18)	42 (19)	6 (16)
Cold ischemia time, hours	16±7	16±7	16±6
Living donor	222 (44)	182 (43)	40 (49)
Living related donor	131 (60)	107 (60)	24 (62)
Donor age, years	49 (39–58)	50 (40–58)	49 (35–57)
HLA-A/B/DR mismatch	3.1±1.7	3.1±1.7	3.3±1.7
<b>Induction therapy</b>			
None	74 (15)	61 (15)	13 (16)
Basiliximab	203 (41)	171 (41)	32 (39)
Antithymocyte globulin	176 (35)	143 (34)	33 (40)
Daclizumab	39 (8)	38 (9)	1 (1)
Other	8 (2)	5 (1)	3 (4)
<b>Baseline immunosuppressive regimen</b>			
Tacrolimus + MMF + steroids	355 (71)	296 (70)	59 (73)
Cyclosporine + MMF + steroids	89 (18)	77 (18)	12 (15)
Tacrolimus + MMF	19 (4)	15 (4)	4 (5)
Other	40 (8)	34 (8)	6 (7)
Steroid free/ early steroid withdrawal	76 (15)	59 (14)	17 (21)

**Tab.6.** Caratteristiche dei pazienti con IgAN inseriti dello studio TANGO. I valori rappresentano frequenze (%), medie±SD, mediane [range interquartile] [84]



**Fig.7. Incidenza cumulativa della recidiva di IgAN post-trapianto. L'area colorata intorno alla curva rappresenta l'intervallo di confidenza del 95% [84]**

All'analisi univariata la recidiva era associata con l'età dialitica, l'età al trapianto, il trapianto in modalità pre-emptive, la presenza di DSA preformati e de novo e il tempo tra la diagnosi dell'IgAN nei reni nativi e la comparsa di ESRD (Tab.7).

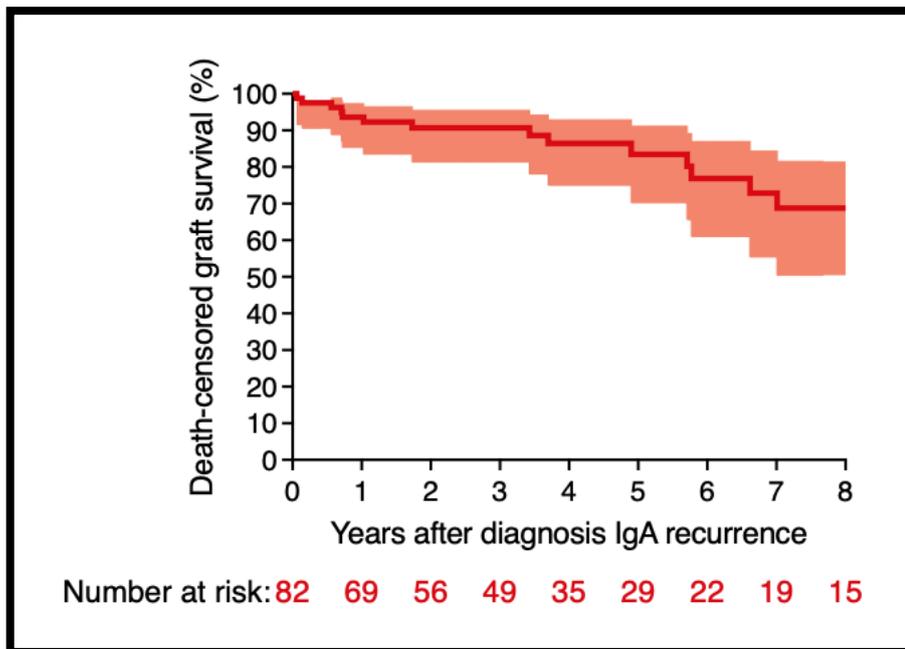
Il trapianto pre-emptive (HR 2.56; 95% CI, 1.59 to 4.17; P=0.001) e la presenza di DSA preformati (HR, 2.74; 95% CI, 1.22 to 6.14; P=0.01) rimanevano significativamente associati allo sviluppo di recidiva all'analisi multivariata. L'analisi univariata non ha mostrato associazioni significative tra recidiva e comparsa di infezioni virali (CMV o BKV) o neoplasia, nè con rigetto acuto, ma con la presenza di DSA de novo (HR, 6.65; 95% CI, 3.33-13.27; P=0.001).

Variable	Missing Values (%)	Total Number of Events	Unadjusted Analysis Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	Multivariable Analysis Hazard Ratio (95% Confidence Interval)
<b>Geographic location of center</b>	0 (0)			
Brazil		6	ref	ref
Europe		48	0.78 (0.33 to 1.84)	0.93 (0.37 to 2.36)
United States		28	0.96 (0.39 to 2.32)	0.91 (0.33 to 2.49)
Age at diagnosis IgA nephropathy, per 10 yrs	37 (7)	77	0.94 (0.79 to 1.12)	1.14 (0.78 to 1.67)
White race	79 <sup>a</sup> (16)	68	1.25 (0.61 to 2.54)	1.59 (0.70 to 3.62)
BMI, per kg/m <sup>2</sup>	0 (0)	82	0.96 (0.91 to 1.01)	0.96 (0.91 to 1.01)
Time on dialysis, per mo (log) <sup>b</sup>	10 (2)	82	0.84 (0.73 to 0.97)*	1.13 (0.84 to 1.53)
Age at transplantation, per 10 yrs	1 (0)	81	0.81 (0.68 to 0.96)*	0.79 (0.53 to 1.18)
Pre-emptive transplant	0 (0)	82	2.27 (1.41 to 3.57)*	3.45 (1.31 to 9.17)*
Living donor	3 (1)	81	1.34 (0.87 to 2.08)	1.03 (0.57 to 1.87)
Age donor, per 10 yrs	55 (11)	72	0.93 (0.79 to 1.10)	0.99 (0.82 to 1.21)
<b>HLA mismatch &gt;3</b>	68 (13)			
0		7	ref	ref
1-3		35	1.06 (0.47 to 2.39)	1.10 (0.45 to 2.65)
4-6		29	1.03 (0.46 to 2.33)	1.08 (0.43 to 2.69)
Presence of DSA at transplantation	43 (9)	73	3.11 (1.38 to 7.00)*	2.59 (1.09 to 6.19)*
<b>Induction</b>	8 (2)			
None		13	ref	ref
Basiliximab/caclizumab		33	0.83 (0.44 to 1.58)	0.97 (0.48 to 1.96)
ATG/alemtuzumab		34	1.21 (0.63 to 2.29)	1.12 (0.54 to 2.31)
IgA associated autoimmune diseases <sup>c</sup>	0 (0)	82	0.86 (0.40 to 1.88)	0.73 (0.32 to 1.64)
Immunosuppression with tacrolimus + MMF + steroids	1 (0)	81	1.28 (0.78 to 2.09)	1.20 (0.68 to 2.13)
Time to KF, per mo (log) <sup>b</sup>	32 (6)	80	0.88 (0.77 to 1.00)*	0.90 (0.75 to 1.08)
Steroid free/early steroid withdrawal	3 (1)	82	0.78 (0.37 to 1.64)	1.53 (0.80 to 2.90)

**Tab.7.** Analisi univariata e multivariata di Cox nei pazienti con recidiva di IgAN confrontati con quelli senza [84]

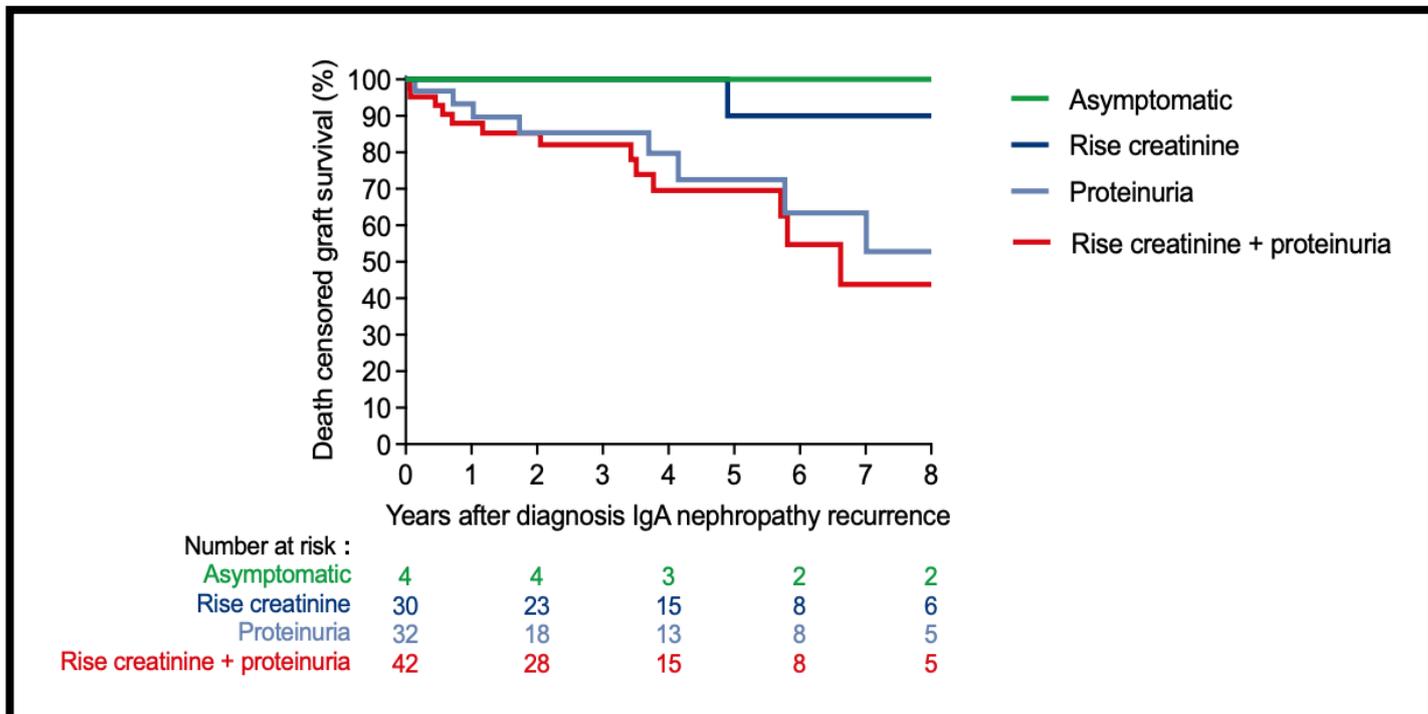
16 pazienti (20%) con recidiva hanno presentato perdita del graft rispetto a 49 pazienti (12%) senza recidiva. Nel primo gruppo la recidiva era la causa della perdita del graft in circa la metà dei casi, mentre nel secondo gruppo era prevalentemente dovuta a rigetto cronico.

L'hazard ratio (HR) per la perdita del graft, dopo la correzione per potenziali confondenti (mismatch HLA, DSA pre-trapianto, tipo di donatore ed età del donatore, trapianto pre-emptive), era di 3.69 (95% CI, 2.04 to 6.66; P=0.001) nei pazienti con recidiva rispetto ai pazienti senza recidiva. La curva di Kaplan-Meier mostra una sopravvivenza del graft a 8 anni dalla recidiva del 68%. (Fig.8).



**Fig.8.** Curva di Kaplan-Meier sulla del graft nei pazienti con recidiva di IgAN. L'area colorata intorno alla curva rappresenta l'intervallo di confidenza del 95% [84]

La presentazione clinica della recidiva era eterogenea: 30% dei pazienti aveva presentato proteinuria con o senza microematuria, 28% un peggioramento della funzione renale e 39% entrambi. I 4 pazienti la cui diagnosi di recidiva è stata effettuata dopo una biopsia di protocollo non avevano alterazioni laboratoristiche. I pazienti con proteinuria alla diagnosi avevano una maggiore probabilità di sviluppare perdita del graft (Fig.9).



**Fig.9.** Curve di Kaplan-Meier che confrontano la sopravvivenza del graft dei soli pazienti con recidiva, stratificati in base alla presentazione clinica alla recidiva [84]

Il 75% dei pazienti con recidiva ha avviato un trattamento nefroprotettivo con ACE-inibitori (ACE-i) o sartani. Inoltre, circa un quarto dei pazienti ha avviato una terapia immunosoppressiva con boli di steroide, il 10% ha incrementato la posologia dell'acido micofenolico, il 4% è stato trattato con ciclofosfamide, l'8% ha effettuato terapia per un concomitante rigetto. 11% dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento.

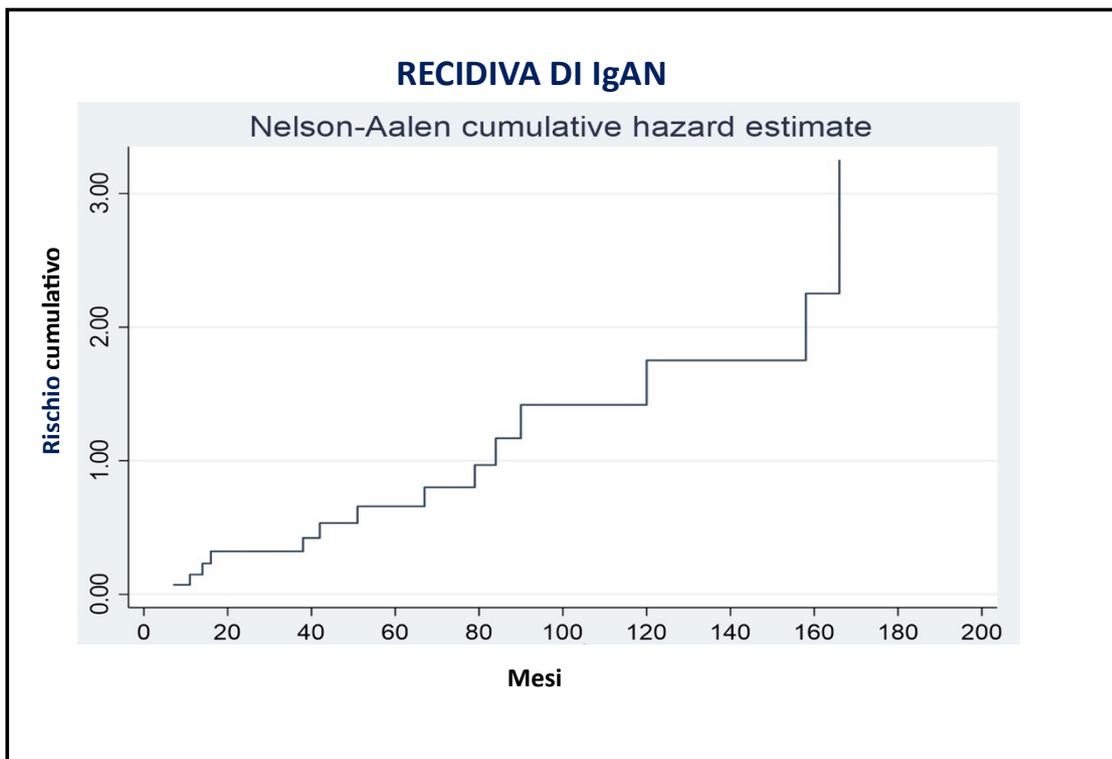
Nella successiva analisi, 110 pazienti sottoposti a trapianto renale presso il Nostro Centro tra il 2005 e il 2021, affetti da IgAN diagnosticata istologicamente nei reni nativi, sono stati inclusi nell'analisi. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tab.8.

I soggetti con recidiva, rispetto a quelli che non recidivavano, avevano un decorso più rapido della malattia nei reni nativi (tempo tra diagnosi istologica di IgAN ed ESRD, 77 mesi [13-139] vs. 141 mesi [58-231] rispettivamente,  $p=0.036$ ), una minore età alla diagnosi di ESRD ( $36.4 \pm 12.3$  anni vs.  $43.8 \pm 12.2$  anni rispettivamente,  $p=0.036$ ), una minore età al trapianto ( $39.9 \pm 13.3$  vs.  $48.7 \pm 12.1$  rispettivamente,  $p=0.014$ ).

	<b>Totale (n=110)</b>
Sesso maschile, %	82.7
Età al momento del trapianto, <i>anni</i>	47.5±12.6
Ritrapianto, %	10.0
Tipologia di trattamento sostitutivo prima del trapianto	
- Dialisi peritoneale, %	20.0
- Emodialisi + Dialisi peritoneale, %	14.5
- Emodialisi, %	56.3
Trapianto pre-emptive, %	9.1
Tipologia di donatore (cadavere vs vivente), %	70.9
Età donatore, <i>anni</i>	53.3±15.2
Terapia di induzione con ATG (vs BSX), %	22.7
Terapia di mantenimento	
- CNI + Antimetabolita + steroide, %	82.7
- CNI + mTORi + steroide, %	13.6
- Steroid free, %	0.9
- CNI + steroide, %	2.73
DGF	29.1
Rigetto (ABMR+ TCMR), %	10.9
Nadir creatinina entro i 3 mesi dal KT, <i>mg/dl</i>	1.53 ± 0.52
Proteinuria entro i 2 anni dal KT, <i>g/die</i>	0.41±0.49
Recidiva di IgAN, %	12.7
Graft loss, %	11.8
Decesso, %	8.2
VFG ultimo FU, ml/min	50.2±17.4
Mediana del FU, mesi	80.6 [47.7- 134.0]

**Tab.8.** Caratteristiche dei pazienti con IgAN del Centro Trapianti di Bologna

14 pazienti hanno presentato una recidiva della nefropatia dopo il trapianto (12.7%), che si è verificata ad un tempo mediano di circa 5 anni (59 mesi) dopo l'intervento (16-60 mesi). Nel 78,6% dei pazienti era presente una proteinuria  $> 1\text{g/die}$  al momento della recidiva e microematuria. È stato inoltre calcolato il rischio cumulativo di recidiva di IgAN nel tempo: a 120 mesi dal trapianto il rischio di recidiva è aumentato di 1,5 volte rispetto al tempo zero come mostrato in Fig.10.

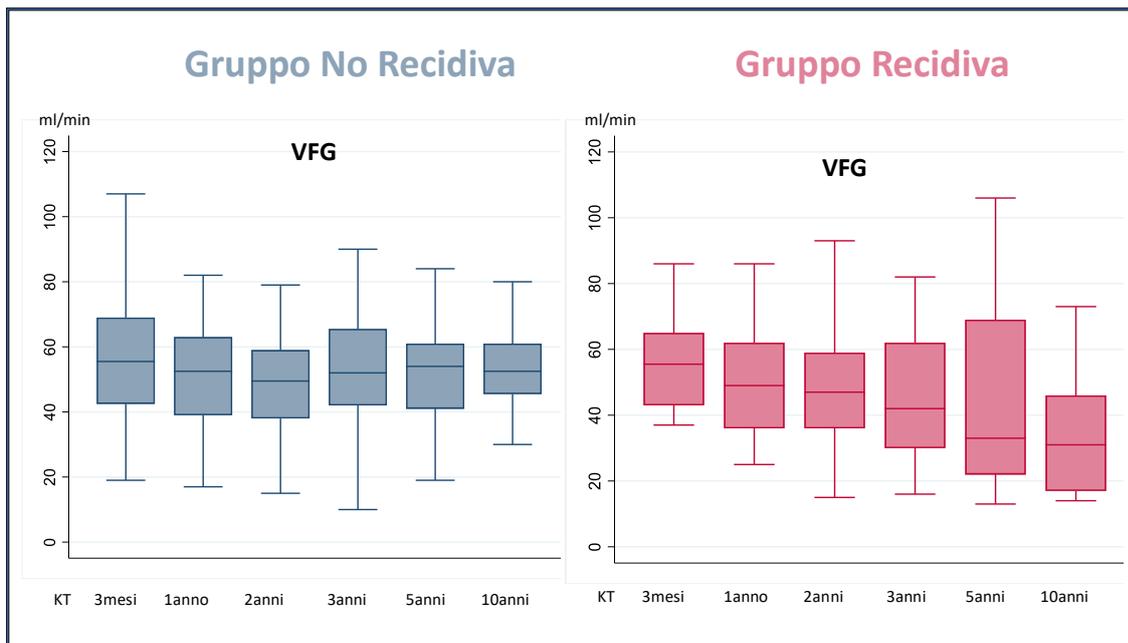


**Fig. 10.** Il rischio di recidiva di IgAN aumenta progressivamente con il tempo.

La mediana del follow-up è stata di circa 80 mesi senza differenze significative tra i due gruppi (Tab. 9). L'andamento della funzione renale tra il gruppo recidiva e il gruppo non recidiva ha mostrato una differenza statisticamente significativa nel trend del VFG tra i due gruppi ( $p=0,023$ ), con un peggioramento più repentino del VFG nel gruppo con recidiva a partire dal quinto anno dal trapianto (Fig. 11).

	<b>NR (n=96)</b>	<b>R (n=14)</b>	<b>p</b>
Mediana del FU, mesi	80.6 [44.0-135.7]	79.9 [72.3-127.3]	0.572
VFG più alto nei 3 mesi post-trapianto, ml/minl	56.4±19.6	56.8±16.5	0.947
Graft loss, %	8.3	35.7	0.010
VFG ultimo FU, ml/min	51.1±17.0	40.2 ±19.1	0.074
Decesso con graft funzionante, %	8.3	7.1	0.851

**Tab. 9.** Outcome del trapianto nei pazienti con e senza recidiva di IgAN

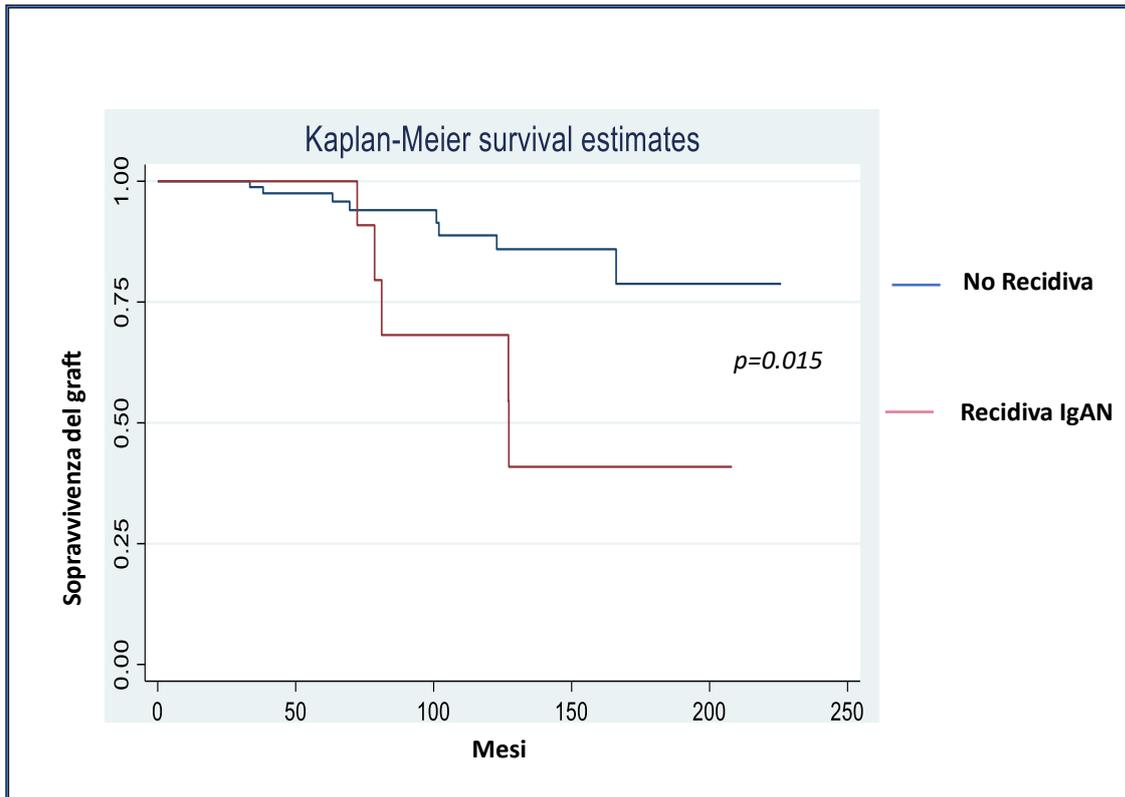


**Fig. 11.** Trend del VFG nel gruppo no recidiva e nel gruppo recidiva. Il gruppo con recidiva presenta una caduta maggiore del VFG nel tempo rispetto al gruppo senza recidiva ( $p=0.023$ ), ciò avviene in particolar modo a partire dal quinto anno post-trapianto.

Il valore della proteinuria nei primi due anni post-trapianto è risultato significativamente più alto nel gruppo con recidiva (proteinuria 24h  $0.89 \pm 1.02$  g/die vs  $0.33 \pm 0.30$  g/die,  $p=0,0003$ ). Il tasso di sopravvivenza del trapianto è risultato minore nei pazienti con recidiva: le curve di sopravvivenza di Kaplan- Meier mostrano come a 120 mesi dal trapianto, la sopravvivenza del graft sia del 67% nel gruppo con recidiva e dell'87% nel gruppo senza recidiva come mostrato in Fig.12.

La percentuale di *graft loss* registrata nel gruppo recidiva è risultata significativamente superiore rispetto a quella del gruppo non recidiva (35,7 % vs 8,3%,  $p=0,010$ ) come mostrato in Tab.9. Inoltre, all'analisi multivariata per la *graft loss*, comprendente anche il nadir della creatinina entro i 3 mesi dal trapianto ed il rigetto, l'evento recidiva di IgAN si è confermato un fattore predittivo di *graft loss* (HR 3.2, 95% 0,9-11,8), insieme al nadir della creatinina (HR 3.5, 95% 1.6-77) come mostrato in Tab.10.

Sono deceduti complessivamente 9 pazienti con graft funzionante, di cui 8 nel gruppo non recidiva e 1 nel gruppo recidiva (Tab.9).



**Fig. 12.** Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier nei due gruppi. Si nota come la percentuale di sopravvivenza del graft a lungo termine, sia inferiore nel gruppo con recidiva rispetto al gruppo senza recidiva (log rank test  $p=0,015$ ).

	Haz. Ratio	95% IC	<i>p</i>
IgAN Recurrence	3.2	0.9-11.8	0.07
Rigetto	1.3	0.3-6.1	0.695
Nadir creat entro 3 mesi dal tx	3.5	1.6-7-7	0.001

**Tab. 10.** Analisi multivariata per la graft loss.

Tutti i pazienti hanno avviato terapia con ACE-i o sartano dopo la diagnosi. 5 pazienti sono stati trattati con enhancement steroideo secondo il protocollo Pozzi, 3 pazienti con budesonide, un paziente ha effettuato la terapia per il concomitante rigetto acuto misto, 4 pazienti non hanno ricevuto ulteriore terapia immunosoppressiva. 8 pazienti hanno presentato una remissione completa e di questi nessuno ha presentato una graft loss. Quest'ultimo evento si è verificato in quei pazienti che non avevano ottenuto una remissione del quadro dopo la terapia o solo una remissione parziale.

## **MN**

194 pazienti sottoposti a trapianto di rene tra il 2005 e il 2020 nei Centri partecipanti al TANGO network con diagnosi di MN idiopatica nei reni nativi sono stati inclusi nel dataset RedCAP™.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono mostrate nella Tab.11.

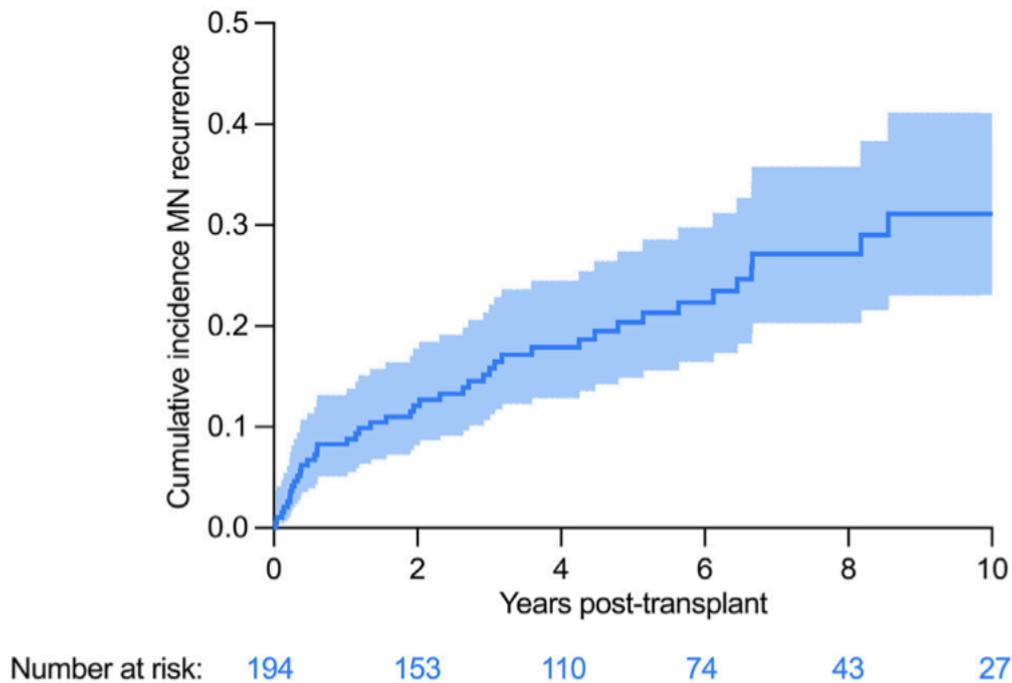
I pazienti inseriti nel dataset RedCAP del Centro Trapianti di Bologna sono 11.

43 pazienti hanno presentato una recidiva della nefropatia dopo il trapianto, che si è verificata ad un tempo mediano di 1.9 anni dopo l'intervento (IQR, 0.4-4.3 anni). La maggior parte delle diagnosi di recidiva è stata effettuata con biopsie per indicazione.

L'incidenza cumulativa della recidiva aumentava nel tempo, con un 31% a 10 anni (95% CI, 23-41) (Fig.13).

Characteristic	Overall cohort (n = 194)	No recurrence (n = 151)	Recurrence (n = 43)
Follow-up, y	5.9 [3.2-8.6]	5.1 [3.2-8.2]	7.1 [3.3-10.4]
Age at transplantation, y	54 [43-64]	52 [41-64]	56 [48-64]
Age at diagnosis, y	37 [26-51]	36 [24-48]	46 [33-53]
Male sex	142 (73)	109 (72)	33 (77)
<b>Race</b>			
Asian	5 (3)	5 (3)	0 (0)
Black	13 (7)	11 (7)	2 (5)
White	139 (72)	106 (70)	33 (77)
Mixed	5 (3)	4 (3)	1 (2)
BMI at transplantation	25.4 [22.5-29.2]	25.1 [22.1-29.2]	26.3 [24.3-29.1]
Time from diagnosis to ESKD, mo	95 [44-213]	116 [51-225]	65 [37-122]
Time on dialysis, mo	29 [14-60]	29 [14-59]	26 [14-60]
<b>Type of dialysis</b>			
Hemodialysis	133 (69)	99 (67)	34 (79)
Peritoneal dialysis	17 (9)	16 (11)	1 (2)
Both	11 (6)	11 (7)	0 (0)
None (pre-emptive transplant)	33 (16)	23 (15)	8 (19)
<b>Number of prior transplants</b>			
None	167 (86)	129 (85)	38 (88)
One or more transplant	27 (14)	22 (15)	5 (12)
DSA at time of transplant	14 (7)	13 (9)	1 (2)
Deceased donor	121 (62)	94 (62)	27 (63)
Extended criteria donor (KDPI >85%)	40 (33)	34 (36)	6 (22)
Cold ischemia time, h	17 ± 8	17 ± 8	16 ± 7
Living donor	73 (38)	57 (38)	16 (37)
Living related donor	37 (51)	27 (47)	10 (63)
Donor age, y	52 [42-61]	52 [42-61]	55 [43-61]
HLA-A/B/DR mismatch	3 [2-5]	3 [2-5]	3 [3-4]
<b>Induction therapy</b>			
None	14 (7)	9 (6)	5 (11)
Basiliximab	83 (42)	60 (40)	15 (35)
Anti-thymocyte globulin	75 (39)	64 (42)	19 (44)
Alemtuzumab	17 (9)	13 (9)	4 (9)
Daclizumab	5 (3)	5 (3)	0 (0)
<b>Baseline immunosuppressive regimen</b>			
Tacrolimus + MMF + steroids	135 (70)	110 (73)	25 (58)
Cyclosporine + MMF + steroids	12 (6)	9 (6)	3 (7)
Tacrolimus + MMF	19 (10)	12 (8)	7 (16)
Tacrolimus	16 (8)	13 (9)	3 (7)

**Tab.11.** Caratteristiche dei pazienti con MN inseriti dello studio TANGO. I valori rappresentano frequenze (%), medie±SD, mediane [range interquartile] [85]



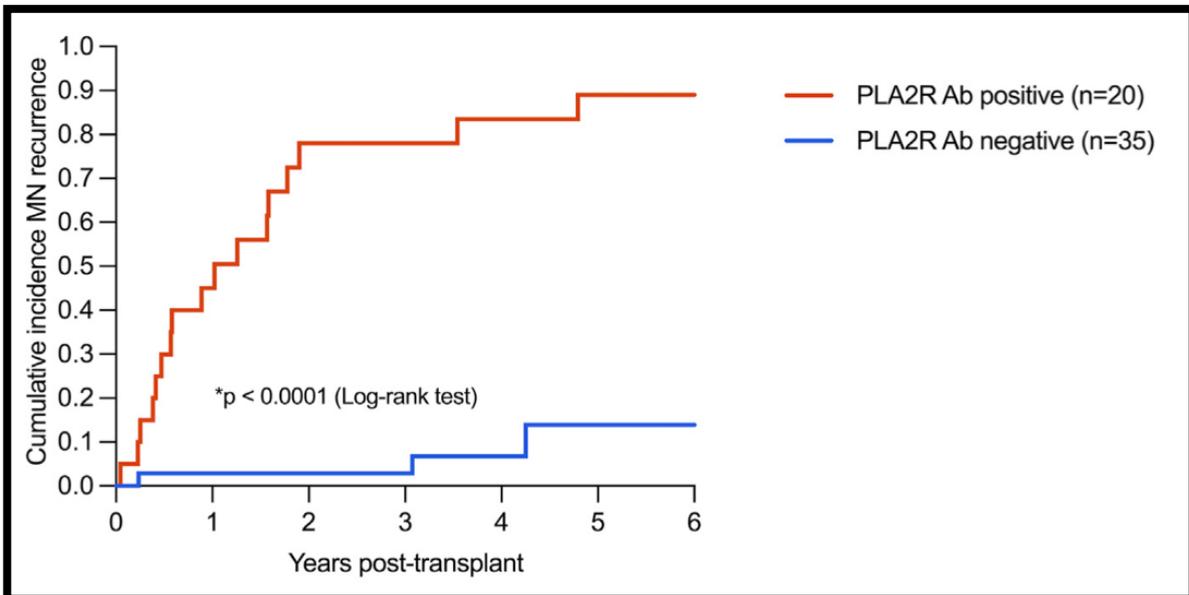
**Fig.13.** Incidenza cumulativa della recidiva di MN post-trapianto. L'area colorata intorno alla curva rappresenta l'intervallo di confidenza del 95% [85]

All'analisi univariata, la recidiva era associata ad una più rapida progressione verso l'ESRD dal momento della diagnosi della nefropatia nei reni nativi. Tale dato si confermava anche alla multivariata dopo la correzione per potenziali confondenti, con un HR di 0.55 per ogni 10 anni ((95% CI, 0.35-0.88). Non vi era invece associazione tra la recidiva e potenziali complicanze post trapianto (infezione da CMV, viremia da BKV, neoplasie, complicanze cardiovascolari, diabete mellito). Per 46 pazienti erano disponibili campioni di siero pre-trapianto, su cui è stato determinato il titolo degli anticorpi antiPLA2R. La positività di tali anticorpi era significativamente associata con la recidiva. (HR, 18.58; 95% CI, 5.37-64.27) (Fig.14).

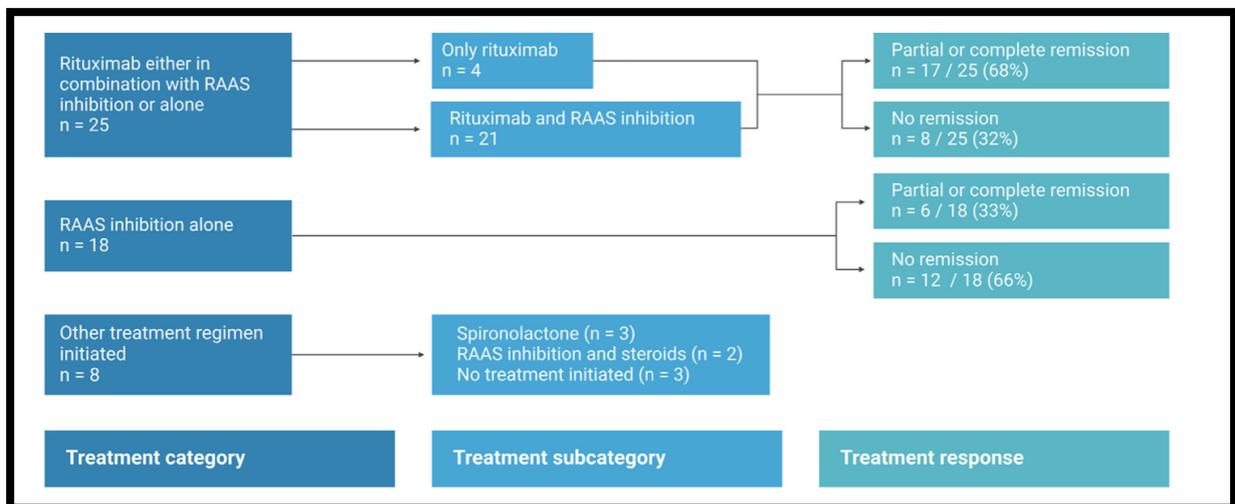
La sopravvivenza del graft non era differente tra chi recidivava e chi no così come l'incidenza di graft loss. Nei pazienti con recidiva, la graft loss era attribuita prevalentemente alla recidiva stessa. I pazienti con remissione completa dopo trattamento mostravano una sopravvivenza del graft migliore rispetto a chi non rispondeva alla terapia.

La maggior parte dei pazienti con recidiva veniva trattato con Ace-I o sartani da soli o in associazione con RTX in un quarto dei casi. I restanti 8 pazienti sono stati trattati con spironolattone, immunosoppressori diversi dal RTX o non hanno ricevuto alcun trattamento specifico (Fig.15). RTX con o senza ACE-I o sartani nel 68% dei casi ha determinato una

remissione parziale o completa del quadro, rispetto alla sola terapia con inibitori del RAAS in grado di indurre una remissione nel 33% dei casi.



**Fig.14.** Incidenza cumulativa della recidiva di MN in base alla presenza di anticorpi anti-PLA2R pre-trapianto [85]



**Fig.15.** Trattamento della recidiva di MN e outcome [85]

11 pazienti sottoposti a trapianto renale presso il Nostro Centro tra il 2005 e il 2021, affetti da MN diagnosticata istologicamente nei reni nativi, sono stati inclusi nella successiva analisi. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tab.12.

<b>Caratteristiche</b>	<b>Tutti (n=11)</b>	<b>Recidiva (n=1)</b>	<b>Non recidiva (n=10)</b>
<b>Età al trapianto, anni</b>	47	50	47
<b>Età di esordio nefropatia, anni</b>	34	40	31,5
<b>Maschi</b>	9(82%)	1(100%)	8(80%)
<b>Femmine</b>	2(18%)	0	2(100%)
<b>Età dialitica, anni</b>	51	40	48
<b>Donatore</b>			
- vivente	2(18%)	0	2(20%)
- cadavere	9(82%)	1(100%)	8(80%)
<b>Età del donatore, anni</b>	53	29	56,5
<b>Donatore marginale</b>	4(36%)	0	4
<b>Terapia di induzione</b>			
- basiliximab	10(91%)	1(100%)	9(90%)
- daclizumab	0	0	0
- eculizumab	0	0	0
- thymoglobuline	1(9%)	0	1(10%)
<b>Terapia di mantenimento</b>			
- steroidi+MMF+FK	4(36%)	1(100%)	3(30%)
- steroidi+mTORi+FK	4(36%)	0	4(40%)
- steroidi+MMF+ciclosporina	2(28%)	0	2(25%)

**Tab.12.** Caratteristiche dei pazienti con MN del Centro Trapianti di Bologna

I pazienti sono stati seguiti per un follow-up mediano di 72 mesi (12-180 mesi). Solo un paziente ha presentato una recidiva della nefropatia (9%), a 2 anni dal trapianto, che si è manifestata con la comparsa di proteinuria in range nefrosico. Il paziente è stato trattato con ACE-i e RTX con ottenimento di una remissione parziale. Vista la esigua numerosità campionaria non è stato possibile effettuare una analisi statistica dei dati.

## 5. DISCUSSIONE

Lo studio TANGO è il primo studio di coorte, internazionale, multicentrico sull'argomento della recidiva, a cui il nostro Centro Trapianti ha contribuito come unico Centro Trapianti in Italia. I primi risultati pubblicati hanno valutato l'incidenza, l'outcome e i potenziali fattori di rischio della recidiva di FSGS, IgAN e MN.

Per la FSGS idiopatica, la recidiva si è verificata nel 32% dei pazienti, con una conseguente perdita del graft nel 39%. Fattori di rischio per la recidiva sono stati identificati nella maggiore età al momento della diagnosi della nefropatia nei reni nativi, la razza caucasica, minore BMI al trapianto, nefrectomia dei reni nativi. Il regime di trattamento più spesso utilizzato per la recidiva era PEX in associazione o meno a RTX. L'analisi dei dati del nostro Centro ha mostrato un tasso di recidiva sovrapponibile, con un impatto prognostico negativo sull'outcome del graft e il regime di trattamento utilizzato per la recidiva era PEX in associazione o meno a RTX.

I dati presenti in Letteratura mostrano dei tassi di recidiva molto variabili. Piccoli studi riportano delle percentuali del 9-55% [7,8,17,18,21,26]. Francis *et al.*, che hanno analizzato i dati dell'ANZDATA, fanno emergere un tasso di recidiva del 10% circa [9]. In uno studio di Cormican *et al.*, in 38 pazienti trapiantati per FSGS primitiva dal 1982 al 2015 in Irlanda, l'incidenza di recidiva era più alta, intorno al 50% [86].

Tutti gli studi sono concordi nell'affermare che la comparsa di recidiva impatti negativamente sulla sopravvivenza del graft [7,8,86,87], con un rischio di perdita dell'organo di 2.5 volte superiore rispetto a chi non recidiva [32]. Dai dati dell'ANZDATA, la sopravvivenza dell'organo a 5 anni era del 52% nei pazienti con recidiva rispetto all'83% dei pazienti senza recidiva [9]. Inoltre Briganti *et al.* hanno mostrato che i pazienti con recidiva hanno un rischio due volte superiore di perdita del graft rispetto a pazienti trapiantati per altre nefropatie glomerulari [72]. Tutti questi lavori, tuttavia, sono monocentrici o hanno una ridotta numerosità campionaria per cui l'affidabilità dei risultati trovati è limitata. Anche gli studi di registro più numerosi possono avere il bias di una non corretta classificazione della nefropatia.

La giovane età all'esordio della nefropatia nei reni nativi è associato in vari studi ad un maggior rischio di recidiva [7,9,10,12,19,21,26,30], mentre lo studio TANGO dimostra il contrario. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che alcuni casi di FSGS in soggetti giovani, dove non sia stato effettuato un test genetico, siano in realtà forme genetiche che come noto più raramente recidivano.

Un minor BMI al momento del trapianto è risultato essere un fattore di rischio per recidiva; anche in questo caso, alcuni pazienti con BMI elevato potrebbero aver presentato in realtà una FSGS secondaria, di cui l'obesità è una causa nota, che è stata erroneamente classificata come idiopatica.

In maniera concorde con la Letteratura, anche in questo studio la nefrectomia dei reni nativi è associata ad un maggior rischio di recidiva [16,21].

Non esistono attualmente linee guida per il trattamento della recidiva di FSGS. È stata recentemente pubblicata una Consensus dove viene raccomandato il trattamento con PEX e RTX [45], che è quello maggiormente utilizzato anche nei pazienti del TANGO, con un tasso di remissione completa leggermente inferiore rispetto a quanto riportato in precedenti studi [47,88,89]. Nessun paziente dello studio è stato invece trattato con ciclosporina e.v. ad alte dosi, sebbene esistano delle evidenze in Letteratura che mostrano risultati favorevoli [44,47,90], probabilmente per il rischio di nefrotossicità di questo regime. A prescindere dalla terapia utilizzata, ottenere una remissione completa è associato ad una migliore sopravvivenza del graft.

Nei pazienti sottoposti a trapianto per IgAN, l'incidenza cumulativa di recidiva a 15 anni era del 23% e la diagnosi veniva effettuata, nella quasi totalità dei casi, con biopsia per indicazione clinica. La presenza di proteinuria dosabile al momento della diagnosi era associata ad un peggior outcome del trapianto e comunque i pazienti con recidiva avevano un rischio di 3.7 volte maggiore di perdita del graft rispetto a chi non recidivava. Il trapianto in modalità preemptive, la comparsa di DSA de novo o la presenza di DSA preformati erano fattori di rischio per la recidiva. La principale strategia terapeutica era l'inizio o il potenziamento di ACE-i o sartani.

Nell'analisi dei dati del nostro centro, l'incidenza di recidiva di IgAN è stata sovrapponibile (12,7%). I fattori di rischio emersi nei nostri pazienti sono il tempo minore tra la diagnosi di IgAN sui reni nativi ed il raggiungimento dell'ESRD e il raggiungimento dell'ESRD ad un'età più giovane, condizioni che denotano un fenotipo di malattia biologicamente più aggressivo [61,91]. In letteratura sono riportate percentuali variabili di recidiva di IgAN dal 10 al 60%. Il tasso di recidiva da noi trovato, ai limiti inferiori di questo intervallo, può essere spiegato dalla mancata esecuzione di biopsie protocollari nella maggior parte dei Centri del TANGO network, così come avviene nel nostro Centro Trapianti.

Considerando i fattori di rischio, lo studio TANGO ha trovato una significativa associazione tra la recidiva e il trapianto in modalità pre-emptive. In Letteratura non si evidenzia questo dato, probabilmente perché questa variabile non era solitamente inclusa negli studi precedenti. Nella coorte del TANGO, la maggior parte dei trapianti pre-emptive era da donatore vivente. Pertanto, visto che alcuni studi precedenti avevano trovato un'associazione tra donazione da vivente e recidiva della IgAN [53,91,92], è stato escluso che il tipo di donatore abbia avuto una influenza sulla associazione tra recidiva e trapianto pre-emptive. Perché il trapianto pre-emptive sia associato ad un maggior rischio di recidiva non è chiaro, si potrebbe ipotizzare che l'avvio del trattamento dialitico possa in qualche modo "spegnere" la malattia, anche se il tempo in dialisi non ha nessuna associazione con la recidiva. L'associazione tra DSA pre-trapianto e recidiva dovrebbe essere interpretata con cautela, in quanto questi pazienti probabilmente sono sottoposti ad un più intenso monitoraggio post-trapianto. Per l'associazione tra DSA de novo e la recidiva, i nostri risultati non possono essere conclusivi visto l'esiguo numero di pazienti con tali condizioni. Questa associazione potrebbe far ipotizzare una immunosoppressione insufficiente, anche se nella coorte non è stato dimostrato alcun effetto della terapia immunosoppressiva di induzione o mantenimento sulla recidiva. Alcuni studi precedenti hanno riportato un'associazione tra la sospensione precoce degli steroidi e la recidiva, così come la terapia di induzione con le Thymoglobuline, sebbene questi studi presentino differenze nei gruppi di confronto (inclusa l'immunosoppressione), nessuna analisi multivariata, differenze nelle pratiche biotiche o nella selezione dei pazienti [62,63,93,93]. Nella coorte del TANGO l'età del ricevente non è risultato un fattore di rischio, come invece è stato evidenziato nella analisi dei soli pazienti del Centro Trapianti di Bologna. Questo dato è in linea con i dati già presenti in letteratura che mostrano un maggior rischio di recidiva nei riceventi più giovani [61,95,96]. Nell'analisi dei dati del nostro Centro, inoltre, il valore della proteinuria nei primi due anni post-trapianto è risultato significativamente più alto nel gruppo con recidiva. Risultati simili sono stati riscontrati in un recente studio svizzero su 161 pazienti, che ha mostrato come i valori di proteinuria nei pazienti con recidiva di IgAN fossero superiori rispetto a quelli dei pazienti senza recidiva, ad ogni follow-up post-trapianto [97]. Ciò suggerisce come la proteinuria possa essere un indice affidabile di danno glomerulare, per cui un suo incremento seppur lieve, ma progressivo nel tempo, sia da considerare un segnale di allarme per la possibile recidiva di IgAN. Per quanto riguarda l'outcome del trapianto, i risultati dello studio TANGO sono concordi con la letteratura nell'affermare che la recidiva ha un impatto negativo sulla sopravvivenza del graft. L'analisi dei pazienti del nostro Centro ha mostrato che il gruppo recidiva aveva un deterioramento più rapido della funzione renale rispetto ai pazienti nel gruppo

senza recidiva; questo dato è particolarmente evidente a partire dal quinto anno post- trapianto. Jäger C. et al. hanno mostrato come a partire dal settimo anno dal trapianto, la creatinina nei pazienti con recidiva risulti significativamente più alta rispetto ai pazienti senza recidiva [97]; similmente anche uno studio cinese condotto da Choy Y. et al. su un'ampia coorte di pazienti trapiantati con IgAN, ha mostrato un peggioramento più repentino della funzione renale nei pazienti con recidiva, a partire dall'ottavo anno dal trapianto [98].

Non ci sono linee guida per il trattamento della recidiva. ACE-i o sartani sono stati i farmaci più usati nel gruppo recidiva anche se il loro utilizzo non è stato associato con una migliore sopravvivenza del graft. Sebbene non ci siano evidenze solide in letteratura, immunosoppressori aggiuntivi sono stati utilizzati in particolare boli di steroide ev o, nella nostra casistica, budesonide sulla scorta dei risultati positivi dello studio Nefigan sui reni nativi [99].

Nei pazienti sottoposti a trapianto per MN, l'incidenza cumulative di recidiva è stata del 31% a 10 anni post-trapianto. Una più rapida progression verso l'ESRD dopo la diagnosi nei reni nativi era associate ad un più alto rischio di recidiva dopo il trapianto, così come la presenza di anticorpi anti PLA2R. La terapia con RTX era associata ad un migliore tasso di remissione rispetto alla sola nefroprotezione con ACE-i o sartani. Gli studi presenti in Letteratura riportano un tasso di recidiva del 6-55%. Questa variabilità è dovuta alla ridotta numerosità campionaria, ai diversi criteri diagnostici applicati e alle differenti politiche biotiche, con tassi più elevati per quei centri in cui vengono eseguite le biopsie di protocollo [6,76,79,81,100-104]. Tra i fattori di rischio per la recidiva, i dati della Letteratura riportano proteinuria pre-trapianto in range nefrosico, tempi di attesa in Lista più brevi, etnia caucasica, età più elevata del ricevente al momento del trapianto, una durata più breve tra la diagnosi della malattia nei reni nativi e l'ESRD, regimi immunosoppressivi senza steroide [81,108,109]. La scoperta degli auto-anticorpi diretti contro gli antigeni podocitari ha permesso di comprendere la patogenesi della nella MN nei reni nativi e il titolo degli anticorpi antiPLA2R è utilizzato per la diagnosi ma anche per mojitore la risposta alla terapia e come predittore di recidiva [110-113]. Il ruolo del monitoraggio degli autoanticorpi nel trapianto renale è più controverso, con solo alcuni report che indicano come il titolo anticorpale possa aiutare a determinare o predire la recidiva [81-30]. I risultati dei 46 pazienti della coorte del TANGO confemra la forte correlazione tra la presenza degli anticorpi antiPLA2R prima del trapianto e la recidiva post-trapianto. Ulteriori studi sono necessari per stabilire se i pazienti in lista d'attesa con un titolo anticorpale elevato possano beneficiare di una terapia con RTX o una stretta sorveglianza con trattamento precoce

in caso di diagnosi di recidiva per minimizzare l'impatto della recidiva stessa sull'outcome del graft [6]. Il trattamento della recidiva si basa sui risultati dei trial clinici nei pazienti con MN idiopatica nei reni nativi. Nello studio TANGO, I pazienti trattati con RTX hanno mostrato una remissione della proteinuria maggiore rispetto ai soli ACE-i o sartani, supportandone l'utilizzo nella recidiva. Gli studi presenti in Letteratura che mostrano un effetto negative della recidiva sulla sopravvivenza del graft sono stati effettuati prima dell'introduzione del RTX [76-78]. Nella coorte del TANGO, che include tutti pazienti trapiantati dal 2005 in poi, la maggior parte delle recidive è stata trattata con ACEi/sartani e/o RTX, con elevati tassi di remissione dopo questa terapia. Questo probabilmente spiega perchè non è stata osservata una Maggiore incidenza di *graft failure* nel gruppo recidiva. Anche nella casistica del nostro Centro l'unico paziente con recidiva è stato trattato con RTX con remissione del Quadro.

I principali limiti di questo studio sono rappresentati dalla sua natura retrospettiva, che potrebbe aver portato a bias di selezione dei pazienti, dell'attribuzione dei dati mancati e dell'aggiustamento per potenziali confondenti. Inoltre i dati sono stati inseriti da ogni singolo Centro partecipante senza revisione da parte del centro coordinatore. La maggior parte dei centri non esegue biopsie di protocollo e questo può portare ad una mancata identificazione di tutti i casi di recidiva. Inoltre le biopsie, sia quelle dei reni nativi che quelle della recidiva, non vengono revisionate da un patologo dedicato del centro coordinatore, anche se vengono forniti i referti dettagliati stilati dal patologo locale. Alcune forme secondarie possono essere erroneamente classificate come forme primitive. In particolare per la IgAN, la presentazione clinica eterogenea della recidiva può essere simile a quella di altre condizioni come ad esempio la *transplant glomerulopathy*, per cui può esserci una sottodiagnosi dei vari casi.

La fase successiva prospettica potrà permettere la raccolta di materiale biologico e campioni biotici su cui studiare possibili marcatori precoci di recidiva e la risposta a nuovi trattamenti.

## 6. CONCLUSIONI

La recidiva di FSGS post trapianto si verifica in un terzo dei pazienti ed è associata ad un rischio di *graft loss* cinque volte superiore rispetto a chi non recidiva. La risposta al trattamento determina un migliore outcome ma si verifica in circa la metà dei casi. Fattori di rischio per la recidiva sono la minore età alla diagnosi della nefropatia nei reni nativi, l'etnia caucasica, il BMI, la nefrectomia dei reni nativi.

L'incidenza di IgAN aumenta all'aumentare del follow-up post trapianto e determina una maggiore incidenza di *graft loss*. Fattori di rischio per la recidiva sono il trapianto in modalità pre-emptive, la presenza di DSA preformati o de novo.

La MN idiopatica recidiva in circa un terzo dei pazienti sottoposti a trapianto renale. La presenza di anticorpi antiPLA2R si associa in maniera forte alla comparsa di recidiva. La terapia con RTX determina in molti casi la remissione completa del quadro, con un impatto minimo sulla sopravvivenza del graft.

La creazione di questa collaborazione internazionale, multicentrica è di fondamentale importanza per studiare le caratteristiche cliniche, demografiche, l'outcome e i meccanismi patogenetici di una condizione rara come quella della recidiva delle nefropatie glomerulari ma con un significativo impatto sulla storia naturale del trapianto. Il network del TANGO permette di superare i limiti degli studi monocentrici, aumentando la dimensione del campione di studio e garantendo una rappresentazione di tutte le etnie, fornendo quindi delle informazioni di *real life*.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Uffing A., Pérez-Sáez M.J., La Manna G., *et al.* A large, international study on post-transplant glomerular diseases: the TANGO project. *BMC Nephrol.* 2018; 19:229
2. Jiang S.H., Kennard A.L., Walters G.D. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol.* 2018; 19:344
3. Abbas F., El Kossi M., Jin J.K., *et al.* Recurrence of primary glomerulonephritis: Review of the current evidence. *World J Transplant.* 2017; 7(6): 301-316
4. Ponticelli C., Glasscock R.J. Posttransplant Recurrence of Primary Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5: 2363– 2372. 2010
5. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, *et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012 Feb;12(2):388-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
6. Cosio F.G., Cattran D.C. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017; 91(2):304-314
7. Moroni G., Gallelli B., Quaglini S., *et al.* Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 23: 208–216. 2010
8. Pardon A., Audard V., Caillard S., *et al.* Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1053–1059. 2006
9. Francis A., Trnka P, McTaggart S.J. Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 2041–2046. 2016.
10. Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, *et al.* Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: Analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 4: 21–28, 1990
11. Banfi G, Colturi C, Montagnino G, Ponticelli C: The recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporine. *Transplantation* 50: 594–596, 1990
12. Ingulli E, Tejani A: Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-transplantation in 42 allografts in children—a single-center experience. *Transplantation* 51: 401–405, 1991

13. Dantal J, Baatard R, Hourmant M, *et al.*: Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. A one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* 52: 827–831, 1991
14. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, *et al.*: Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 34: 1048–1055, 1999
15. Tejani A, Stablein DH: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: A special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 2[Suppl]: S258–S263, 1992
16. Odorico JS, Knechtle SJ, Rayhill SC, *et al.*: The influence of native nephrectomy on the incidence of recurrent disease following renal transplantation for primary glomerulonephritis. *Transplantation* 61: 228–234, 1996
17. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med* 92: 375–383, 1992
18. Choi KH, Kim SI, Yoon SY, *et al.*: Long-term outcome of kidney transplantation in adult recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Yonsei Med J* 42: 209–214, 2001
19. Hickson LJ, Gera M, Amer H, *et al.*: Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: Outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 87: 1232–1239, 2009
20. Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D., *et al.*: Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: A single center experience. *Pediatr Transplant* 12: 682–688, 2008
21. Sener A, Bella AJ, Nguan C, *et al.*: Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: Predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transplant* 23: 96–100, 2009
22. Schachter ME, Monahan M, Radhakrishnan J, *et al.*: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in the renal allograft: Single center experience in the era of modern immunosuppression. *Clin Nephrol* 74: 173–181, 2010
23. Canaud G, Dion D, Zuber J, *et al.*: Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: Course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 25: 1321–1328, 2010

24. Maas RJ, Deegens JK, van den Brand JA, Cornelissen EA, Wetzels JF: A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: Clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation. *BMC Nephrol* 14: 47, 2013
25. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, *et al.*: Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *Pediatr Nephrol* 33: 1773–1780, 2018
26. Sharief S, Mahesh S, Del Rio M, *et al.*: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft recipients: Role of human leukocyte antigen mismatching and other clinical variables. *Int J Nephrol* 2011: 506805, 2011
27. Hwang JH, Han SS, Huh W, *et al.*: Outcome of kidney allograft in patients with adulthood-onset focal segmental glomerulosclerosis: Comparison with childhood-onset FSGS. *Nephrol Dial Transplant* 27: 2559–2565, 2012
28. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, *et al.*: Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: Risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int* 92: 461–469, 2017
29. Jiang SH, Kennard AL, Walters GD: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol* 19: 344, 2018
30. Nehus EJ, Goebel JW, Succop PS, Abraham EC: Focal segmental glomerulosclerosis in children: Multivariate analysis indicates that donor type does not alter recurrence risk. *Transplantation* 96: 550–554, 2013
31. Choy B.Y., Chan T.M., Lai K.N. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 6(11):2535-42. 2006
32. Hariharan S., Adams M.B., Brennan D.C., Davis C.L., *et al.* Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation. A report from the Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation.* 68:635–641. 1999
33. Weber S., Gribouval O., Esquivel E.L., *et al.* NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int.* 66:571–579. 2004
34. Hamie L, Daoud G, Nemer G, *et al.* SuPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory diseases. *Postgrad Med J.* 2018;94:517–524.
35. Alachkar N, Li J, Matar D, *et al.* Monitoring suPAR levels in post-kidney transplant focal segmental glomerulosclerosis treated with therapeutic plasma exchange and rituximab. *BMC Nephrol.* 2018;19:361.

36. Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:2051–2059.
37. Savin VJ, Sharma M, Zhou J, *et al.* Multiple Targets for Novel Therapy of FSGS Associated with Circulating Permeability Factor. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6232616. doi: 10.1155/2017/6232616. Epub 2017 Aug 10
38. Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, et al. TNF  $\alpha$  pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and  $\beta_3$  integrin activation. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2217–2226.
39. Chung CF, Kitzler T, Kachurina N, et al. Intrinsic tumor necrosis factor- $\alpha$  pathway is activated in a subset of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *PLoS One.* 2019;14:e0216426.
40. Kacprzyk F, Chrzanowski W. Czynniki martwicy nowotworu (TNF) interleukina-6 (IL-6) w k??buszkowych zapaleniach nerek. *Pol Arch Med Wewn.* 1996;96:224–233.
41. Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1247606.
42. Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, *et al.* A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int.* 2024 Mar;105(3):608-617. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.022.
43. Vivarelli M, Colucci M. Anti-nephrin antibodies in recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: closer to discovering the Holy Grail?, *Kidney International*, Volume 105, Issue 3, 2024, Pages 440-442, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.12.015>
44. Rudnicki M. FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. *Biomed Res Int.* 2016:3295618-2016
45. Raina R, Jothi S, Haffner D, *et al.* Post-transplant recurrence of focal segmental glomerular sclerosis: consensus statements. *Kidney Int.* 2024 Mar;105(3):450-463. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.017
46. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, *et al.* The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol.* 2016 Jul 29;17(1):104. doi: 10.1186/s12882-016-0322-7
47. Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant.* 2009;9:1081–1086

48. Canaud G., Delville M., Legendre C. Recurrence of Focal and Segmental Glomerulosclerosis After Transplantation. *Transplantation*. 100: 284–287. 2016
49. Reiser J., von Gersdorff G., Loos M., et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 113: 1390–1397. 2004
50. Yu C.C., Fornoni A., Weins A., et al. Abatacept in B7-1- positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med*. 369:2416– 2423. 2013
51. Shah Y., Almeshari K., Aleid H., et al. Successful Treatment With Abatacept in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation* 1: 178-180. 2019
52. Johnson R.J., Feehally J., Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia. Elsevier. 2015. Fifth edition
53. Han SS *et al*. Impact of recurrent disease and chronic allograft nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy. *Transplant International*, vol. 23, no. 2, pp. 169–175, Feb. 2010, doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00966.x
54. Berger J, Noël L.H., Nabarra B., Recurrence of mesangial IgA nephropathy after renal transplantation. *Contrib Nephrol*, vol. 40, 1984, doi: 10.1159/000409749
55. Floege J., Gröne H.J. Recurrent IgA nephropathy in the renal allograft: not a benign condition. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(5):1070-1073
56. Moroni G., Longhi S., Quaglini S., et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28:1305-1314
57. Lionaki S., Panagiotellis K., Melexopoulou C., *et al*. The clinical course of IgA nephropathy after kidney transplantation and its management. *Transpl Rev*. 2017; 31:106-114
58. Floege J., Barbour S.J., Cattran D.C., *et al*. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2010; 95:268-280
59. Knoppova B., Reily C., Maillard N., *et al*. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2016; 7:117
60. Zagkotsis G., Vourlakou C., Paraskevopoulos A., *et al*. Recurrence of crescentic IgA nephropathy after renal transplantation. *CEN Case Rep*. 2018; 7:268-273
61. Avasare R.S., Rosenstiel P.E., Zaky Z.S., *et al*. Predicting Post-transplant Recurrence of IgA Nephropathy: The Importance of Crescents. *Am J Nephrol*. 2017; 45:99- 106

62. Clayton P., McDonald S., Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011; 11:1645-1649
63. Leeaphorn N., Garg N., Khankin E.V., *et al.* Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid- withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int.* 2018; 31:175-186
64. Berthoux F., El Deeb S., Mariat C., *et al.* Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. *Transplantation.* 2008; 85:1505-1507
65. Berthoux F., Suzuki H., Mohey H., *et al.* Prognostic Value of Serum Biomarkers of Autoimmunity for Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28:1943–1950
66. Garnier AS., Duveau A., Demiselle J., *et al.* Early post-transplant serum IgA level is associated with IgA nephropathy recurrence after kidney transplantation. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0196101
67. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
68. Courtney A.E., McNamee P.T., Nelson W.E., *et al.* Does angiotensin blockade influence graft outcome in renal transplant recipients with IgA nephropathy? *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 21, no. 12, 2006, doi: 10.1093/ndt/gfl506.
69. Kennoki T., Ishida H., Yamaguchi Y., *et al.* Proteinuria-reducing effects of tonsillectomy alone in IgA nephropathy recurring after kidney transplantation. *Transplantation*, vol. 88, no. 7, 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e3181b75374.
70. Hotta K. *et al.* Tonsillectomy ameliorates histological damage of recurrent immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation. *Nephrology*, vol. 18, no. 12, 2013, doi: 10.1111/nep.12151.
71. Messina M, di Vico MC, Ariaudo C, *et al.* Treatment protocol with pulse and oral steroids for IgA Nephropathy after kidney transplantation. *J Nephrol.* 2016 Aug;29(4):575-83. doi: 10.1007/s40620-016-0314-5
72. Lopez-Martinez M. *et al.* Enteric Budesonide in Transplant and Native IgA Nephropathy: Real-World Clinical Practice. *Transplant International*, vol. 35, 2022, doi: 10.3389/ti.2022.10693.

73. Chancharoenthana W. *et al.* Rituximab for recurrent IgA nephropathy in kidney transplantation: A report of three cases and proposed mechanisms. *Nephrology*, vol. 22, no. 1, 2017, doi: 10.1111/nep.12722.
74. Leon J., Pérez-Sáez M.J., Batal I., *et al.* Membranous Nephropathy Post-Transplantation: An Update of the Pathophysiology and Management. *Transplantation*. 2019. doi: 10.1097/TP.0000000000002758. [Epub ahead of print]
75. Schwarz A., Krause P.H., Offerman G., *et al.* Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation*. 1994; 58:650-654
76. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, et al. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am J Transplant*. 2008;8(6):1318–1322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02237.x>.
77. Rodriguez EF, Cosio FG, Nasr SH, et al. The pathology and clinical features of early recurrent membranous glomerulonephritis. *Am J Transplant*. 2012;12(4):1029–1038. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03903.x>
78. Jiang SH, Kennard AL, Walters GD. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):344. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1135-7>.
79. Briganti E.M., Russ G.R., McNeil J., *et al.* Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002; 347:103109
80. Beck L.H. Jr, Bonegio R.G., Lambeau G., *et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009; 361(1):11- 21
81. Grupper A., Cornell L., Fervenza F., *et al.* Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. *Transplantation*. 2016; 100(12):2710–2716
82. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1): 36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>.
83. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, *et al.* Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Feb 7;15(2):247-256. doi: 10.2215/CJN.08970719

84. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, *et al.* Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Aug;16(8):1247-1255. doi: 10.2215/CJN.00910121
85. Hullekes F, Uffing A, Verhoeff R, *et al.* Recurrence of membranous nephropathy after kidney transplantation: A multicenter retrospective cohort study. *Am J Transplant.* 2024 Jun;24(6):1016-1026. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.036
86. Cormican S, Kennedy C, O'Kelly P, *et al.* Renal transplant outcomes in primary FSGS compared with other recipients and risk factors for recurrence: A national review of the Irish Transplant Registry. *Clin Transplant.* 2018 Jan;32(1). doi: 10.1111/ctr.13152
87. Abbott KC, Sawyers E, Oliver J.D., *et al.* Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 37, no. 2, pp. 366–373, 2001
88. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, *et al.* Rituximab for re- currence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Clinical outcomes. *Transplantation* 101: 649–656, 2017
89. Alasfar S, Matar D, Montgomery RA, *et al.* Rituximab and therapeutic plasma exchange in recurrent focal segmental glomerulosclerosis postkidney transplantation. *Transplantation* 102: e115–e120, 2018
90. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G: Recent progress in the patho physiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant* 13: 266–274, 2013
91. Wang A.Y.M., *et al.* Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 38, no. 3, 2001, doi: 10.1053/ajkd.2001.26885
92. Freese P, Svalander C, *et al.*: Clinical risk factors for recurrence of IgA nephropathy. *Clin Transplant* 13: 313–317, 1999
93. Von Visger JR, Gunay Y, Andreoni KA, *et al.* The risk of recurrent IgA nephropathy in a steroid-free protocol and other modifying immunosuppression. *Clin Transplant* 28: 845–854, 2014
94. Di Vico MC, Messina M, Fop F, *et al.*: Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation and steroid withdrawal. *Clin Transplant* 32: e13207, 2018
95. Maixnerova D. *et al.* Outcome of 313 Czech Patients With IgA Nephropathy After Renal Transplantation. *Front Immunol*, vol. 12, Sep. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.726215.

96. Park W. Y., Kim Y., Paek J. H., *et al.* Clinical significance of serum galactose-deficient immunoglobulin a1 for detection of recurrent immunoglobulin a nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*, vol. 40, no. 2, 2021, doi: 10.23876/j.krcp.20.183.
97. Jäger C *et al.* Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation: experience from the Swiss transplant cohort study. *BMC Nephrol*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12882-022-02802-x.
98. Choy B. Y., Chan T. M., Lo T. M., *et al.* Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 18, no. 11, pp. 2399–2404, Nov. 2003, doi: 10.1093/ndt/gfg373.
99. Fellström BC, Barratt J, Cook H, *et al.* NEFIGAN Trial Investigators. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2117-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30550-0
100. Yang WL, Bose B, Zhang L, *et al.* Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranous nephropathy: a cohort study using the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221531>.
101. Chung EYM, Blazek K, Teixeira-Pinto A, *et al.* Predictive models for recurrent membranous nephropathy after kidney transplantation. *Transplant Direct*. 2022;8(9):e1357. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001357>.
102. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, *et al.* Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):843–851. <https://doi.org/10.1681/asn.2008050454>.
103. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant*. 2009;9(12):2800–2807. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02851.x>.
104. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, *et al.* Long-term outcome of renal transplantation in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis (MN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10): 3408–3415. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq223>.
105. Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, *et al.* Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney

- transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(5):790–797.  
<https://doi.org/10.2215/cjn.04120609>.
106. Seitz-Polski B, Payre C, Ambrosetti D, et al. Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti- PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(12):2334–2342. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu252>.
107. Quintana LF, Blasco M, Seras M, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody levels predict the risk of posttransplantation recurrence of membranous nephropathy. *Transplantation*. 2015;99(8):1709–1714.  
<https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000630>.
108. Gupta G, Fattah H, Ayalon R, et al. Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(4):461–469. <https://doi.org/10.1111/ctr.12711>.
109. Batal I, Vasilescu ER, Dadhania DM, et al. Association of HLA typing and alloimmunity with posttransplantation membranous nephropathy: a multicenter case series. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):374–383. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.009>.
110. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, et al. Phospholipase A2 receptor 1 epitope spreading at baseline predicts reduced likelihood of remission of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):401–408.  
<https://doi.org/10.1681/asn.2017070734>.
111. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1357–1366. <https://doi.org/10.1681/asn.2013040430>.
112. Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, et al. Detection of PLA2R autoantibodies before the diagnosis of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(1):208–217. <https://doi.org/10.1681/asn.2019050538>.
113. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*. 2019;95(2):429–438. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.021>.