

LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE DEL DONATORE DI RENE DA VIVENTE

Adattate dalle "Ad hoc Clinical Practice Guidelines" della "American Society of Transplant Physicians"

Adattamento a cura di M. Ciccarelli e C. Zoccali

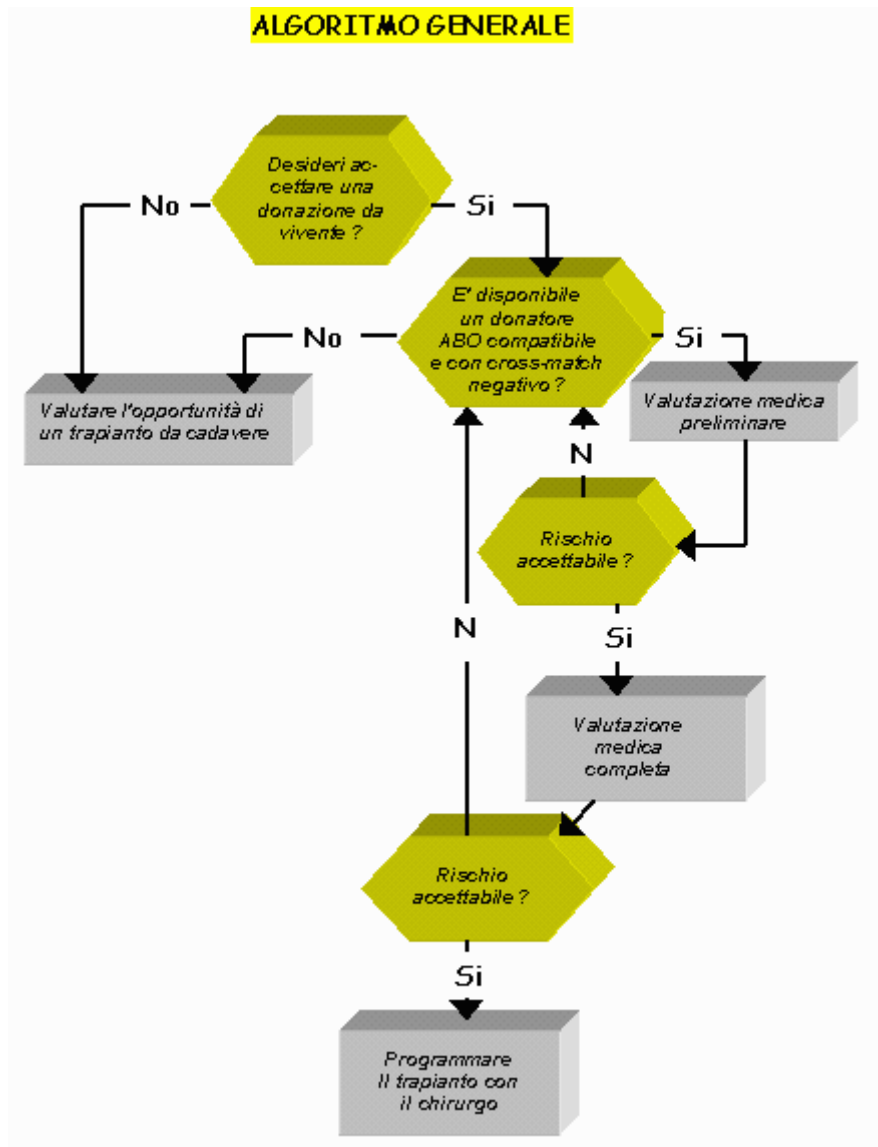
Queste linee guida sono state ideate per aiutare medici e pazienti nella valutazione di un potenziale donatore vivente di rene. Sebbene esse si propongano di essere esaustive non possono comprendere ogni possibile caso clinico: ogni singolo potenziale donatore è unico e non è possibile definire un processo di valutazione che consideri ogni possibile contingenza. Ragion per cui queste linee guida non dovranno essere applicate in maniera rigida né mai potranno sostituire un buon giudizio clinico.

La Società Italiana di Nefrologia approva e sostiene la pratica del trapianto da vivente. La S.I.N. raccomanda che il nefrologo informi la famiglia di ogni paziente in dialisi candidato al trapianto delle possibilità e dei risultati del trapianto da vivente; raccomanda inoltre la vigilanza e la denuncia all'Autorità Giudiziaria di casi di corruzione o di pressione indebita su eventuali donatori.

Poiché l'argomento trapianto è in rapida evoluzione, alcune sezioni di queste linee guida potrebbero divenire in breve tempo obsolete; pertanto riteniamo sia opportuno che esse vengano rivalutate ogni tre anni.

Il documento è suddiviso in sezioni: (1) un algoritmo generale dell'intero argomento con note; (2) un algoritmo dettagliato; (3) note per ogni tappa dell'algoritmo dettagliato; (4) bibliografia citata nelle note.

L'algoritmo è strutturato in tappe successive come suggerito dalle frecce. Gli esagoni gialli contengono domande specifiche che richiedono una risposta; i rettangoli grigi contengono azioni che vengono suggerite; i rettangoli verdi a bordi smussi includono le direzioni per muoversi attraverso le sezioni. Nessuna delle azioni suggerite nell'algoritmo dovrebbe essere tenuta in conto senza prima consultare le note corrispondenti. I numeri delle note corrispondono ai numeri degli argomenti dell'algoritmo.



Note all'algoritmo generale

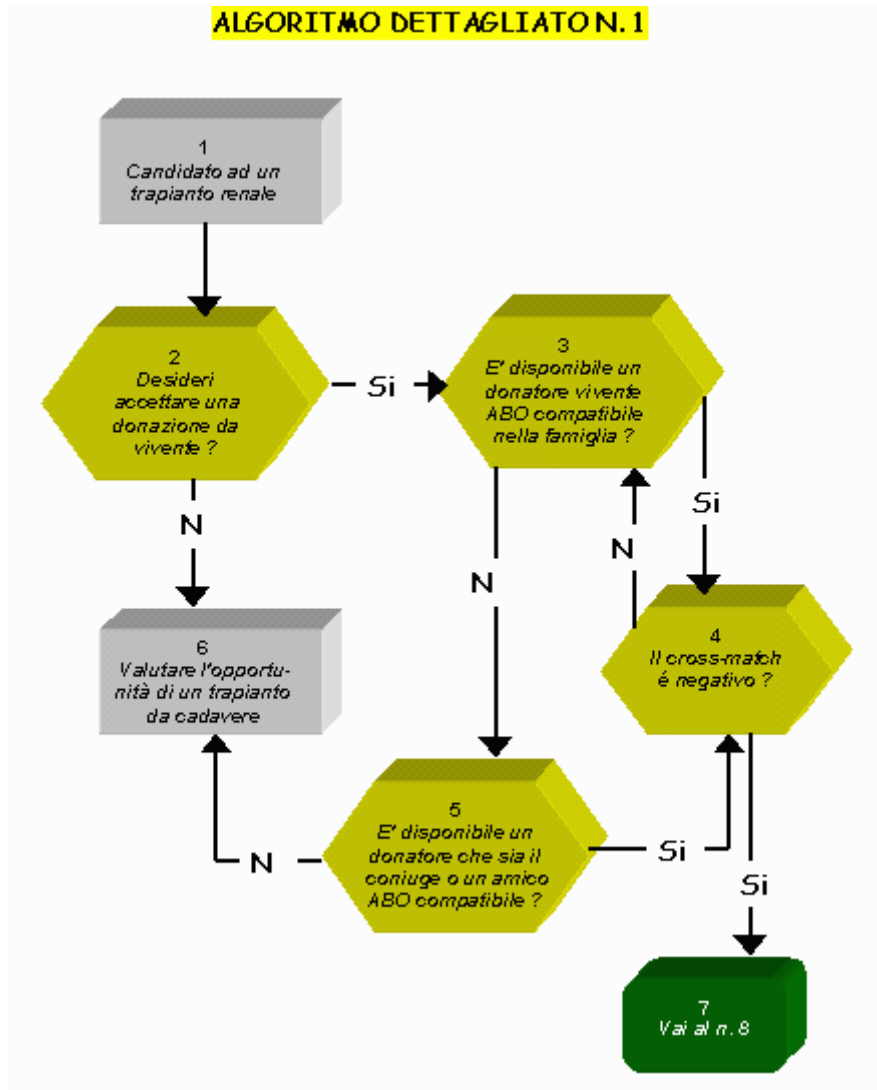
L'algoritmo generale è una visione d'insieme degli algoritmi più dettagliati che seguiranno. Essi invece riguardano ogni aspetto importante della valutazione di un potenziale donatore vivente.

Prima di tutto bisogna essere certi che il donatore desideri e sia idoneo alla donazione. La sequenza delle valutazioni è stata ordinata in modo da permettere che indagini costose ed invasive vengano effettuate solo dopo che altre indagini semplici abbiano già confermato l'idoneità alla donazione.

Il primo test è la determinazione del gruppo sanguigno. Se c'è incompatibilità tra donatore e ricevente non c'è necessità di proseguire: infatti la barriera dell'incompatibilità ABO è stata solo raramente scavalcata nel trapianto renale [1-3]; buona parte dei Centri inoltre effettua il cross-match subito dopo. Se donatore e ricevente sono ABO compatibili ed il cross-match è negativo, la valutazione del donatore viene estesa e completata. Alla fine, dopo aver sottoposto il donatore all'esame angiografico ed a un nuovo cross-match di conferma, si programmerà con il chirurgo l'intervento.

Il fine principale di tutto l'iter valutativo è quello di garantire la sicurezza ed il benessere del donatore vivente. Questo fine non dovrebbe mai essere compromesso dal desiderio di migliorare la salute del ricevente per quanto intenso ed altruistico questo desiderio possa essere. L'idoneità alla donazione da vivente dovrebbe essere concessa solo quando il donatore stesso ed il medico che effettua la valutazione, concordano sul fatto che i rischi siano stati adeguatamente definiti e siano accettabili.

Note per gli algoritmi dettagliati



1. Vedere Linee-guida per la valutazione del candidato al trapianto renale

2. Considerazioni etiche per l'uso di un donatore vivente

Il trapianto da donatore vivente presenta molti vantaggi: a) si può programmare in modo da ottimizzarne la riuscita; b) si può effettuare prima dell'inizio del trattamento sostitutivo; c) riduce i rischi di una ritardata ripresa della funzione renale; d) riduce i rischi di rigetto e, di conseguenza, i rischi degli effetti collaterali da farmaci; e) migliora la sopravvivenza del paziente e del trapianto a breve e lungo termine [4-6].

Il benessere fisico e psicologico del donatore è tuttavia di importanza vitale e deve essere valutato senza alcun riguardo alle necessità del ricevente.

I donatori dovrebbero essere accuratamente informati degli inconvenienti e dei rischi a breve termine delle indagini diagnostiche, del dolore e dei disagi correlati all'intervento e dei potenziali rischi socioeconomici (Sezione 8) e psicologici (Sezione 9). La morte per nefrectomia in un soggetto sano è un evento estremamente raro, le complicanze maggiori perioperatorie sono inusuali ed i rischi a lungo termine sono di

modesta entità (Sezioni 19 e 20). Sebbene i benefici per il donatore siano essenzialmente di natura psicologica, egli potrebbe trarre benefici dalla completa valutazione medica che precede la donazione. In ogni caso il più grande beneficio deriva dall'aumento dell'auto-stima che può persistere anche se il trapianto non riesce [14-18]. Sino a dodici anni dopo la nefrectomia il 97% dei donatori si dichiara pronto a riaffermare la propria decisione a donare l'organo [14].

In assenza di controindicazioni mediche, buona parte dei Centri considera basso il rischio per il donatore ed in ogni caso inferiore ai benefici per il donatore ed il ricevente [7,8,14,16].

In ogni caso il donatore dovrà essere ben informato e privo di qualsiasi coercizione [14,20]; è ovvio che donatore può essere solo chi è in grado di intendere e volere ed abbia raggiunto la maggiore età.

La donazione d'organo da vivente, per un ricevente che presenta un alto rischio di fallimento richiede un colloquio particolarmente approfondito con il donatore. ad esempio l'alto rischio di recidiva di alcune glomerulonefriti, una aspettativa di vita del ricevente breve a causa di malattie cardiovascolari, età avanzata o altre condizioni. Al contrario, la riduzione dei tempi d'attesa, i ridotti rischi di complicanze, i migliori risultati del trapianto ottenuti con un donatore vivente, dovrebbero essere tenuti in debito conto quando si valuta un ricevente ad alto rischio [21-23]. In queste circostanze le probabilità di successo in termini di longevità e qualità di vita dovrebbero essere valutate caso per caso dal team di trapianto insieme alla famiglia.

3. Esiste un donatore spontaneo imparentato ?

Il miglior donatore è di solito un parente diretto del ricevente [19,20,24,25]. Se il candidato al trapianto è fortunato nell'aver in famiglia più di un potenziale donatore, la selezione andrebbe effettuata prendendo in considerazione fattori medici e non-medici. Innanzitutto nel caso di più possibili donatori può venire in aiuto la tipizzazione tissutale (HLA): anche se l'immunosoppressione è stata di recente ancora migliorata, ci sono sostanziali vantaggi per il ricevente nel caso di trapianto con identico HLA e la migliore sopravvivenza del trapianto è assicurata in caso di fratello con HLA identico.

Possono verificarsi però dei casi in cui il parente con la tipizzazione più compatibile non è necessariamente il miglior donatore. In alcuni casi andranno tenute in considerazione alcuni fattori non-medici: la residenza (più o meno lontana) del donatore, il suo eventuale rischio occupazionale (attività che lo esponga ad eventuali traumi renali), le sue esigenze professionali, l'età, le sue responsabilità in qualità di genitore ed i problemi sociali ed emotivi della famiglia. La decisione finale circa la selezione del donatore deve essere presa dal team del trapianto insieme alla famiglia che dovrà essere necessariamente ben informata.

Una attenta ed approfondita anamnesi familiare è indispensabile per evitare di iniziare l'iter diagnostico su potenziale donatori che potrebbero rivelarsi inadatti a causa di una positività per diabete, ipertensione o nefropatie. In linea di massima tutti i potenziali donatori dovrebbero essere testati per la compatibilità ABO e tutti quelli compatibili ABO dovrebbero sottoporsi alla tipizzazione tissutale ed al cross-match.

Dopo aver effettuato la tipizzazione tissutale dovrebbe essere studiato per primo il potenziale donatore con migliore compatibilità. Tuttavia, poiché una buona compatibilità non è il solo determinante nella scelta del donatore, si potranno valutare altre opzioni. Ad esempio nel caso di un ricevente giovane il cui fratello ha in comune 2 alplotipi ed il genitore ne ha uno solo, alcuni team preferiscono scegliere il genitore perché quel ricevente potrebbe in futuro aver bisogno di un'altra donazione d'organo. Altri preferiscono scegliere il fratello con 2 alplotipi in comune, nella speranza di minimizzare le necessità di immunosoppressione. Tutte queste considerazioni dovrebbero essere discusse a fondo con il ricevente e la famiglia lasciando ad essi l'ultima risposta.

4. Esiste una compatibilità ABO ?

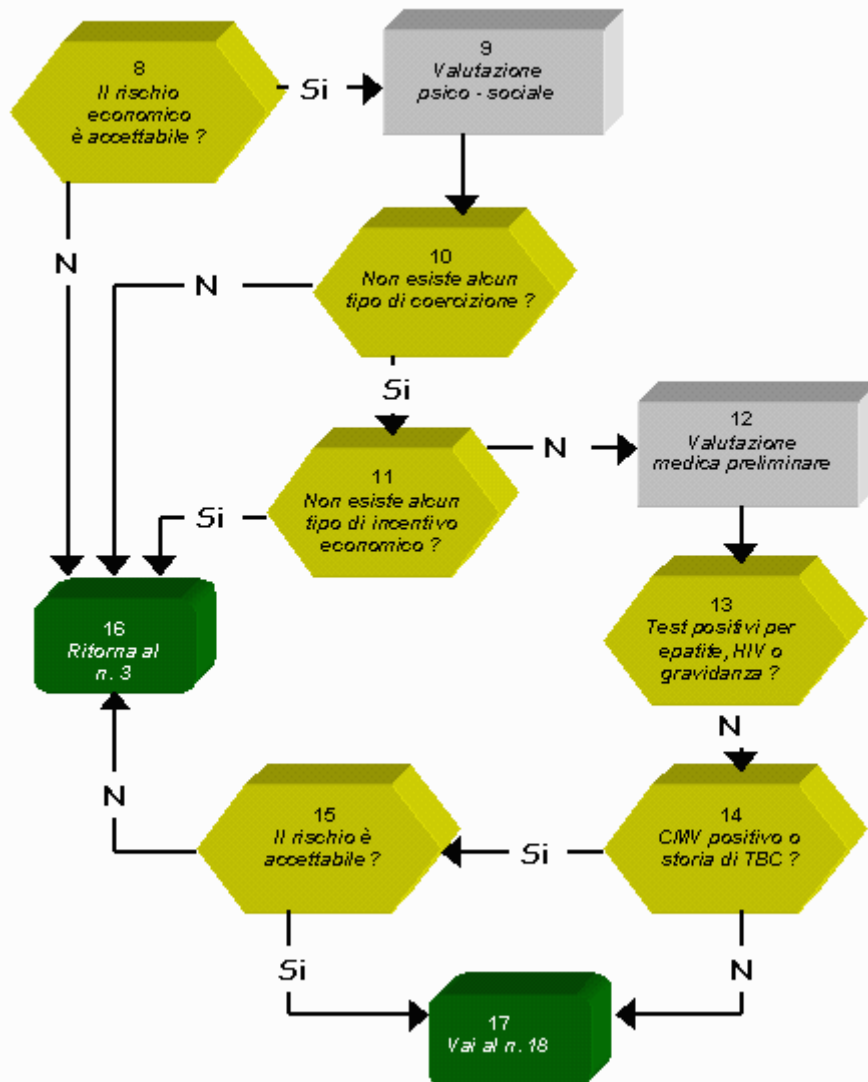
Il tentativo di ignorare l'incompatibilità ABO senza una manipolazione immunologica del ricevente allo scopo di eliminare gli iso-anticorpi anti-donatore, porta invariabilmente ad un rigetto iperacuto ed alla perdita dell'organo. Sono ben pochi [1-3] i trapianti riusciti usando plasmateresi o altre manovre per superare la

barriera dell'incompatibilità ABO e questi tentativi devono essere considerati puramente sperimentali. Tranne in casi di straordinaria necessità di ricevere un trapianto o nell'ambito di trial clinici appropriatamente ideati e condotti, il trapianto ABO incompatibile è perciò controindicato [26].

5. Chi può donare ?

C'è un consenso generale sul fatto che il miglior donatore è di solito un consanguineo stretto del ricevente [19,20,24,25,27,28]. Oggi, in assenza di un consanguineo, molti Centri accettano altri donatori come il coniuge, un parente, un genitore adottivo, un figlio adottivo o finanche un amico stretto [29]. Con il perfezionamento dell'immunosoppressione i risultati positivi (sopravvivenza dell'organo ad un anno > 90%) diventano sempre più frequenti utilizzando donatori non imparentati al ricevente anche senza badare alla compatibilità HLA [5,25,27,30,31]. Purtroppo buona parte dei medici è d'accordo sul fatto che in simili donazioni bisogna essere certi che, da parte del donatore, ci sia una motivazione forte e che perduri nel tempo [24,29,32]. La donazione tra coniugi, se esistono le condizioni psicologiche, cliniche e la necessaria motivazione, va senz'altro incoraggiata. Il commercio a fini di lucro di organi da donatori viventi è vietato in Italia e nei paesi occidentali. Le maggiori organizzazioni che si occupano di trapianti hanno assunto posizioni di intransigenza nei confronti di questi commerci [33].

N. 2



8. Il rischio economico è accettabile ?

Esistono potenziali rischi finanziari per il donatore [34] quindi egli deve esserne informato.

In un'indagine su donatori in nove Centri trapianto distribuiti negli U.S.A., 76.7% degli intervistati (536 soggetti) non aveva subito alcun danno economico dalla donazione di rene, al 20% ne era derivato un carico economico modesto, mentre il 3.2% si lamentava di un severo disagio economico [14]. I donatori dovrebbero anche essere informati del tempo che richiede l'iter diagnostico, l'ospedalizzazione e la convalescenza (Sezione 19); dovrebbero aver chiaro chi sostiene le eventuali spese di viaggio da e per il Centro trapianti. Un'indagine effettuata negli U.S.A. da alcune compagnie di assicurazione suggeriva che la donazione di rene non fa aumentare il premio [35], e che i problemi assicurativi post-donazione sono rari [14].

9. & 10. Valutazione psico-sociale

Idealmente il team del trapianto dovrebbe avere la collaborazione part-time di un assistente sociale, uno psicologo e/o uno psichiatra. In condizioni ideali questi operatori dovrebbero avere precedenti esperienze nel trattare con donatori d'organo e le loro famiglie, conoscendo così a fondo le problematiche ad essi connesse. In linea di massima ogni potenziale donatore dovrebbe essere valutato da ognuna delle figure professionali sopra citate. La legge italiana richiede un colloquio del potenziale donatore con un magistrato che dovrà verificare la reale spontaneità della donazione e l'assenza di condizionamenti esterni.

La valutazione psicologica dovrebbe precedere le altre per svelare eventuali disturbi psichiatrici silenti che potrebbero precludere alla donazione. In genere disturbi affettivi importanti, disturbi della personalità, una storia di farmaco-dipendenza o un significativo ritardo mentale dovrebbero essere svelati nel corso di un simile esame. Una patologia psichiatrica che possa richiedere l'uso di farmaci nefrotossici come il carbonato di litio, dovrebbe precludere ad una donazione. Nei soggetti con disordini affettivi uni o bi-polari si dovrebbero tenere bene in conto le potenziali conseguenze di una donazione. In molti Centri i soggetti con storia di tossicodipendenza o alcoolismo sono ritenuti idonei come donatori solo se dimostrano un periodo di astinenza superiore a sei mesi [29]. Ed ancora, un ritardo mentale tale da non permettere al donatore di ben comprendere i potenziali rischi della donazione, dovrebbe precludere la donazione stessa.

Il donatore dovrebbe essere informato sia che esiste la possibilità che il trapianto possa fallire sia che ci sono rischi psicologici associati alla donazione di rene ed un piccolo numero di donatori può sviluppare depressione psichica. Anche modesti cali dell'umore sono comuni nell'immediato periodo post-operatorio. Di solito però la depressione ed i problemi psicologici dopo la donazione sono di modesta entità [17,36,37]: infatti, in un vasto studio multicentrico, solo 1 donatore su 536 evidenziava problemi emozionali di tale entità da richiedere l'intervento dello psichiatra [14]. Ciò non-dimeno sono stati riportati rari casi di suicidio del donatore dopo il fallimento del trapianto [38].

La donazione può, almeno in teoria, avere effetti collaterali sul matrimonio: in uno studio su 371 donatori che si erano sposati al tempo della donazione, 27 (7.1%) erano divorziati o separati all'epoca del follow-up ed in 12 (44.4%) si verificava un fallimento del matrimonio entro un anno dalla donazione [14]. Sebbene nessuno dei donatori separati o divorziati indicasse la donazione come la sola ragione del fallimento del matrimonio, il 33.3% asseriva che essa era stata una delle tante. Rilevante è il fatto che i matrimoni falliti si verificassero più frequentemente nei soggetti che asserivano di aver subito pressioni a donare il rene da altri membri della famiglia [14]. Pur essendo doveroso che il nefrologo si assicuri che le motivazioni del donatore siano reali egli deve evitare un eccessivo paternalismo non scoraggiando donatori con basso rischio e con notevole determinazione alla donazione.

Buona parte dei donatori ha però effetti psicologici favorevoli dalla donazione. In un recente studio su donatori viventi in Norvegia, i punteggi riportati in test psicologici erano migliori tra 494 donatori rispetto alla popolazione generale [39]. In particolare i donatori affermavano che "la vita era degna di essere vissuta" e che si sentivano più "sereni" che "depressi". In maniera analoga in uno studio a lungo termine in donatori viventi, lo score del test di auto-stima di Rosemberg era più alto nella fase post che in quella pre-trapianto [40]. In uno studio su donatori viventi, il 97% di 536 soggetti, riaffermava la propria decisione a donare l'organo [14]; nello stesso studio il 41.9% dei trapiantati affermava che i rapporti con il donatore erano migliorati, il 56.6% che erano stati buoni e continuavano ad esserlo, mentre solo l'1.5% riportava un peggioramento nella qualità dei rapporti con il donatore [14].

Il secondo più importante scopo della valutazione psicologica è quello di svelare eventuali pressioni psico-sociali all'interno della famiglia che potrebbero influenzare la decisione a donare e potrebbero essere dannose per il donatore. In uno studio su 536 donatori, il 14.2% affermava di aver ricevuto alcune pressioni che tendevano ad influenzare la decisione a donare da parte di membri della famiglia [14].

La valutazione psico-sociale dovrebbe anche tentare di svelare le ragioni per cui un potenziale donatore non voglia donare l'organo, in specie quelle ragioni che egli intende tenere nascoste: tra queste potrebbe esserci la paura delle complicità della donazione, o quella che in famiglia qualche altro membro possa necessitare di una donazione di rene in futuro. Inoltre la decisione a non donare l'organo dovrebbe essere comunicata alla famiglia ed al ricevente nei modi che garantiscano la riservatezza espressa dal potenziale donatore: ad esempio "*il donatore non è clinicamente idoneo*"; il team del trapianto dovrà in ogni modo proteggere il potenziale donatore da specifiche domande opponendo in tutti i casi la necessità del segreto professionale.

Infine la valutazione psico-sociale dovrebbe preparare le basi per il follow-up post-trapianto. Dopo questo, le attenzioni della famiglia si concentrano sul ricevente ed i bisogni psicologici del donatore potrebbero così essere trascurati: per questo motivo bisognerebbe prevedere un supporto psicologico per il donatore nell'immediato periodo post-trapianto e successivamente. Non dovrebbe essere trascurata la possibilità che il donatore possa avere problemi psicologici in caso di insuccesso del trapianto ed in questo caso bisognerebbe assicurargli l'idoneo supporto psicologico.

11. Incentivi economici

Il team del trapianto deve controllare accuratamente che, dietro la scelta del donatore, non ci siano potenziali influenze di natura economica e deve rifiutare la donazione nel caso venga a sapere di forzature economiche o di altra natura sul donatore. Particolare attenzione bisogna dedicare ai casi in cui il donatore non è imparentato con il ricevente ed in specie quando tra i due possano esserci legami potenzialmente coercitivi come ad esempio quando il donatore è un dipendente del ricevente. In Italia oggi si accetta il trapianto tra coniugi, ma in genere i trapianti tra amici e soprattutto tra estranei è visto con diffidenza.

12. Valutazione medica preliminare

Nel corso della valutazione medica preliminare possono essere scoperte eventuali controindicazioni alla donazione; questo può evitare uno spreco successivo di tempo, denaro ed eventuali danni (fisici e psicologici) derivanti da altre indagini diagnostiche. Per evitare qualsivoglia conflitto di interesse e per preservare l'autonomia del donatore, la valutazione andrebbe effettuata da persone diverse da quelle che hanno la responsabilità della valutazione del ricevente [41]. La valutazione medica preliminare dovrebbe includere l'anamnesi ed un esame clinico. Nella prima, particolare attenzione riveste l'ipertensione, la nefrolitiasi, la proteinuria, l'edema e le infezioni renali. Un'ipertensione lieve o agevolmente controllabile con farmaci non rappresenta controindicazione assoluta se il donatore ha più di 40 anni, la presenza di ipertensione severa o di malattie renali potenzialmente evolutive preclude la strada alla donazione; anche la presenza di fattori di rischio cardiovascolare, diabete, neoplasia o malattie sistemiche rendono inutile qualsiasi altra successiva valutazione.

Un routinario esame obiettivo potrebbe svelare condizioni che precludono alla donazione. I dati antropometrici (altezza e peso) sono rilevanti al fine di valutare l'obesità ed i suoi eventuali rischi chirurgici; i valori di pressione arteriosa dovrebbero essere ottenuti in più di una occasione specie se è presente un'ipertensione borderline. Bisognerebbe inoltre valutare accuratamente tutti i segni clinici che possono indicare un rischio anestesilogico e chirurgico, (evidenza di malattia cronica polmonare e/o cardiovascolare). La valutazione medica preliminare dovrebbe inoltre escludere la presenza di nefropatie croniche o neoplasie che potrebbero mettere a rischio donatore e ricevente.

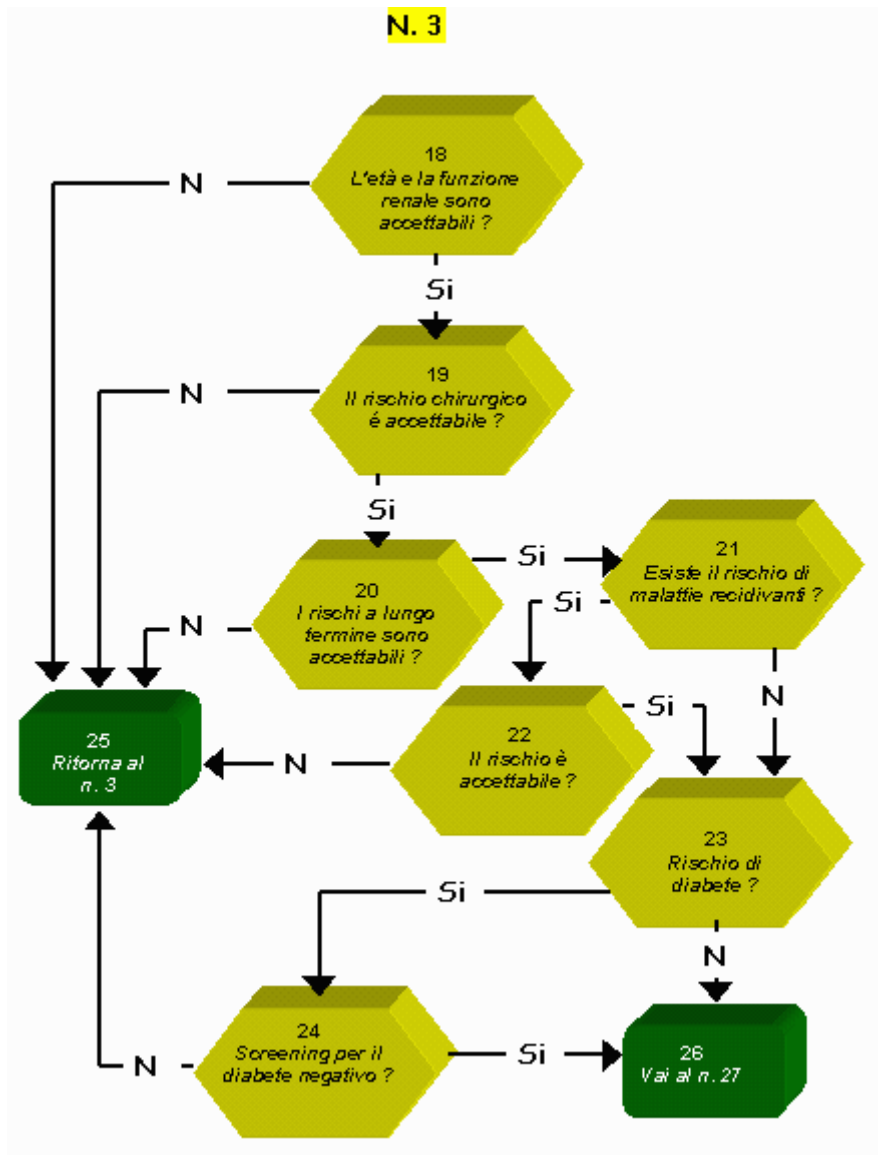
Non esistono molti dati circa l'intervallo di tempo che deve trascorrere tra la diagnosi e terapia di una neoplasia nel donatore e l'eventuale donazione stessa. Di sicuro il donatore dovrebbe non mostrare alcun segno di persistenza di una attiva neoplasia né dovrebbe essere un potenziale ricevente di una terapia antineoplastica. Il Transplant Tumor Registry di Cincinnati ha documentato numerosi casi in cui una neoplasia è stata trasmessa dal donatore di rene al ricevente [42]. In 19 di questi casi il donatore era un parente del ricevente ed era stato sottoposto a terapia antineoplastica nei cinque anni precedenti o gli era stato diagnosticato un tumore al tempo della donazione o aveva sviluppato una neoplasia entro 18 mesi dalla donazione [42]. Inoltre un potenziale donatore vivente imparentato con il ricevente, che ha come nefropatia di base un carcinoma renale bilaterale, è ad alto rischio di trasmettere un carcinoma renale familiare [43]. Un donatore con precedente tumore maligno può essere preso in considerazione solo se il tumore era stato rimosso o curato da almeno 5 anni senza successivi segni di metastasi o recidive.

13. Screening per HIV, epatiti virali e gravidanza

Sia l'HIV che i virus delle epatiti possono essere trasmessi attraverso il rene trapiantato [44-46] per cui, una evidenza di queste condizioni, deve essere considerata una controindicazione assoluta alla donazione; una possibile eccezione da valutare attentamente può essere il caso di donatore e ricevente, entrambi HCV positivi e con lo stesso genotipo virale. Le donne non dovrebbero essere sottoposte alla valutazione se gravide; non è tuttavia ben chiaro quanto tempo debba trascorrere dal parto.

14. & 15. Citomegalovirus e Tuberculosis

La valutazione medica preliminare dovrebbe includere lo studio dei titoli anticorpali IgG e IgM per il Citomegalovirus (CMV), perché il trapianto di un rene da donatore CMV-positivo è associato ad un alto rischio di malattia da CMV nel ricevente [47-49]. Tuttavia raramente la condizione anticorpale anti-CMV influenza la potenzialità a donare, ma se il donatore fosse CMV-positivo, sono indicate misure profilattiche nel ricevente. La valutazione per la tubercolosi dovrebbe includere un esame rxgrafico del torace ed uno skin-test (Mantoux o Tine-test): esiste infatti il rischio di trasmissione della tubercolosi con la donazione di rene [50,51]. La presenza di una tubercolosi in fase attiva costituisce controindicazione alla donazione d'organo.



18. Età del donatore e funzione renale

Le prime esperienze di trapianto di rene da donatore vivente imparentato mostrarono una sopravvivenza del paziente inferiore nei casi in cui il donatore era di età superiore a 51 anni [52]. Di recente alcuni studi hanno dimostrato che la sopravvivenza del paziente era simile nei casi in cui il donatore era di età compresa tra 55 e 60 anni o superiore a 60 anni [53,54]. Attualmente molti studi suggeriscono che la sopravvivenza dell'organo a breve termine (1 anno) [55-59] ed a lungo termine (5 anni) [56,58,59] è simile per i reni donati da soggetti più giovani confrontati con quelli più anziani. Tuttavia alcuni ricercatori hanno riportato una sopravvivenza dell'organo a lungo termine più breve nei trapianti da donatori viventi con età superiore a 60 anni [55,60]. In letteratura è ampiamente riportato che la funzione dei reni di donatori più anziani è ridotta

rispetto ai donatori più giovani, ma è in ogni caso stabile [56]; tuttavia alcuni studi confutano questa affermazione [58,61]. Una funzione renale più bassa nei reni di donatori più anziani non dovrebbe essere una sorpresa, a causa della nefrosclerosi che è aumentata nelle biopsie renali di base nei donatori più anziani (età media 57 anni) [62].

In genere bisognerebbe avvertire sia i donatori viventi di età avanzata che i riceventi, che la funzione dell'organo, anche in caso di riuscita del trapianto, potrebbe in parte essere compromessa in relazione all'età avanzata del donatore; tuttavia ciò non preclude alla donazione.

E' in ogni caso difficile definire un limite di età per la donazione da vivente. In un recente studio dei Centri trapianto aderenti all'UNOS (United Network for Organ Sharing), il 27% di essi non poneva limiti di età, il 6% usava come limite l'età di 55 anni, il 13% 60 anni, il 70% 70 anni, il 3% 75-80 anni e il 13% non adottava alcuna strategia di esclusione per limiti di età [29].

Per quanto riguarda le dimensioni dell'organo da trapiantare, laddove il rene sia troppo piccolo o abbia un ridotto numero di nefroni rispetto alle esigenze metaboliche del ricevente, ciò può portare al fallimento del trapianto [63]. Tuttavia attualmente non ci sono dati sufficienti per escludere un donatore vivente a causa delle dimensioni del rene più piccole di quelle che sono le dimensioni di un rene idoneo per il ricevente [64].

Per quanto riguarda la funzione renale è universalmente accettato che il donatore debba avere una funzione renale normale (corretta per sesso ed età). Per questa ragione il 58.8% dei Centri UNOS hanno stabilito l'esclusione dei donatori con una clearance della creatinina inferiore ad 80 ml/min/1.73 mq., il 21.2% quelli con una clearance inferiore a 60 ml/min./1.73 mq ed il 2.5% quelli con una clearance inferiore a 40 ml/min./1.73 mq, mentre il 10.6% dei Centri non escludeva alcun donatore sulla base della sola funzione renale [29]. D'altronde una non corretta raccolta delle urine, fattori dietetici e di altra natura potrebbero falsare l'esame, evidenziando una ridotta clearance della creatinina in soggetti con normale funzione renale; per tale motivo sarebbe auspicabile l'utilizzo di un'altra metodica per misurare il GFR. Anche i fattori dietetici dovrebbero essere presi in considerazione quando si valuta una clearance della creatinina: un basso introito proteico (0.3 g/Kg/die) può causare una riduzione della clearance dell'inulina di 9 ml/min. se comparata con quella di soggetti a dieta normoproteica (1.0 g/kg/die) [65]. A causa della facile influenzabilità della misurazione della funzione renale, è difficile porre un limite di funzione renale al di sotto del quale escludere potenziali donatori. Un atteggiamento prudentiale consiglierebbe l'esclusione di donatori con clearance della creatinina inferiore a 80 ml/min/1.73 m².

19. Rischio chirurgico

Il rischio connesso alla donazione di un rene include rischi perioperatori a breve termine e rischi legati alla condizione di monorene.

L'index dello stato fisico prodotto dalla American Society of Anesthesiologists (ASA) è lo strumento di valutazione dei rischi connessi alla chirurgia maggiore più utilizzato oggi [66]. I pazienti sono assegnati ad una di cinque classi:

- I. soggetto sano;
- II. lieve condizione di malattia senza limitazioni funzionali;
- III. grave condizione di malattia con ben definite limitazioni funzionali;
- IV. gravissima condizione di malattia, costante minaccia per la vita;
- V. attesa di decesso entro 24 ore.

Solitamente i soggetti potenziali donatori di rene cadono nella classe I° ed, occasionalmente, in classe II°. Studi effettuati hanno evidenziato che i tassi di rischio perioperatorio sono direttamente proporzionali alle classi ASA [67-69]. Il rischio complessivo di morte per i pazienti in classe II° è meno dello 0.5% [68,69].

Goldman e coll. hanno sviluppato un indice di valutazione dei rischi cardiovascolari connessi alla chirurgia maggiore [70]. Il punteggio è assegnato in base all'età, storia di infarto del miocardio, segni clinici di insufficienza cardiaca, aritmie, esami di laboratorio (ivi inclusi potassiemia, bicarbonatemia, azotemia e creatininemia) e tipo di intervento chirurgico. Sebbene alcuni ricercatori abbiano trovato che questo indice

predice le più importanti complicanze cardiache in corso di intervento chirurgico [71,72], altri autori non concordano [73-75]. Altri fattori di rischio facilmente evidenziabili come la malnutrizione [76,77], l'inadeguato controllo dell'ipertensione [78] ed il diabete [79], sono associati ad un alto rischio chirurgico e pertanto precludono la donazione d'organo.

Alcuni Centri Trapianto hanno studiato la morbilità e mortalità della donazione di rene da vivente. Sul data base Medline, pubblicando le stime sul rischio da donazione, Kasiske e coll. hanno analizzato 27 studi [80-106] per un totale di 3639 pazienti. Negli studi che descrivevano gli stessi pazienti in più di un report, venivano considerati i dati dello studio più recente. L'età media dei donatori era di 39 ± 5 anni (range da 31 a 51). In 12 (57%) dei 21 studi analizzati il più vecchio donatore aveva oltre 60 anni; in uno studio il più vecchio donatore aveva 80 anni [81]. In tutti questi studi c'erano solo due decessi (0.05% del totale) attribuibili all'intervento chirurgico [81,103]. Un paziente di 76 anni moriva per una epatite da alcol [81], mentre un altro per embolia polmonare [103]. Un altro studio attribuiva la morte ad un incidente automobilistico correlato con depressione ed alcoolismo derivanti da una donazione di rene tre anni prima (trapianto fallito) [100]. Un altro lavoro citava due decessi di donatori senza fornire dettagli o documentazione [92]. Per facilitare la comprensione di queste statistiche sarebbe utile dire che la possibilità di morire in un incidente automobilistico negli USA nel 1993 era dello 0.02% [107]. Per cui il rischio di morire per donazione di rene è dello stesso ordine di grandezza del rischio di morire per un incidente d'auto.

La morbilità per nefrectomia da donazione varia a secondo della definizione di "complicanze maggiori e minori". La frequenza media delle singole complicanze perioperatorie, le deviazioni standard e la massima frequenza di ciascuna complicazione, sono elencate in ordine di frequenza decrescente:

Complicanze	Media \pm DS	Max	Complicanze	Media \pm DS	Max
Polmonite o atelettasia	9.3 \pm 10.8%	35.4%	Versamento pleurico	0.9 \pm 1.8%	5.6%
Atelettasia polmonare	7.4 \pm 10.8%	34.7%	Ematoma intra-addomin.	0.5 \pm 1.2%	5.9%
Altre complicanze	5.3 \pm 6.8%	27.8%	Embolia polmonare	0.4 \pm 0.8%	3.0%
Infezione vie urinarie	5.3 \pm 6.3%	25%	Ernia della ferita	0.3 \pm 0.7%	3.0%
Infezione della ferita	4.3 \pm 5.5%	26.7%	Ematoma della ferita	0.3 \pm 0.7%	3.0%
Pneumotorace	3.1 \pm 4.1%	12.8%	Ascesso intra-addomin.	0.2 \pm 0.7%	3.3%
Polmonite	1.6 \pm 1.8%	6.7%	Trombosi ven. profonda	0.2 \pm 0.6%	3.0%
Ritenzione urinaria	1.0 \pm 2.2%	9.3%	Splenectomia	0.2 \pm 0.5%	2.3%
Ileo	1.0 \pm 2.1%	10%			

Nei 14 studi che riportavano la durata della degenza, questa variava notevolmente. La media (delle medie) era di 10.3 ± 3.6 giorni. La media più breve era di 6.4 ± 1.0 giorni (range da 4 a 9 giorni; N=115 donatori) [101], mentre la più lunga era di 18 giorni (range da 6 a 33 giorni; N=62 donatori) [96].

20. Rischio a lungo termine

Numerose esperienze suggeriscono che esiste un piccolo rischio medico a lungo termine associato con la donazione di rene. Poiché nel ratto l'ablazione estesa di massa renale può produrre una sclerosi glomerulare che provoca proteinuria, ipertensione ed insufficienza renale, molti Centri hanno valutato la funzione renale da 10 a 20 anni dopo la nefrectomia. In questi studi (nell'insieme 25 Centri) la funzione renale rimaneva stabile senza alcuna accelerazione del decremento del GFR correlato con l'età [108]. Un piccolo incremento della proteinuria o della microalbuminuria veniva osservato nel 6-30% dei donatori

[9,10,11,12,109-114]; inoltre alcuni studi riportavano un aumento dell'ipertensione [10,111,112,115-117], ma non altri [9,11,12,45,109,114]. Quando i fratelli venivano utilizzati come soggetti di controllo, non veniva osservato nessun incremento dell'ipertensione, [12,109], suggerendo che essa aveva una spiegazione familiare. Nel più recente studio nel quale venivano valutati 78 donatori 21-29 anni dopo la donazione, l'ipertensione e la proteinuria risultavano di frequenza simile nei donatori e nei loro fratelli e non veniva identificato alcun donatore con insufficienza renale [12].

Risultati simili sono stati ottenuti in studi che valutavano bambini ed adulti dopo nefrectomia unilaterale per altre ragioni, come un trauma [13] o un tumore [118]. In questi studi anche dopo un follow-up di 45 e 50 anni non si rilevava un'aumentata incidenza di ipertensione o insufficienza renale; in una minoranza compariva proteinuria senza compromissione della funzione renale. Una recente metaanalisi ha confermato la sicurezza a lungo termine della donazione di rene [119]. In questa metaanalisi venivano combinati i risultati di 48 studi sulla riduzione della massa renale che coinvolgevano 3124 pazienti e 1703 soggetti di controllo. I soggetti donatori d'organo erano il 61% di quelli studiati. Sebbene la nefrectomia unilaterale causava una caduta del GFR, non c'era decremento progressivo di questo valore nel tempo. Analogamente una riduzione del 50% della massa renale si associava ad una aumentata prevalenza di proteinuria, ma la prevalenza e il grado di proteinuria erano stabili nel tempo. Sebbene una riduzione del 50% della massa renale tendeva ad associarsi ad un piccolo incremento della pressione arteriosa sistolica, questo incremento non si traduceva in una aumentata prevalenza di ipertensione. Sebbene sia auspicabile un più lungo follow-up per confermare questi dati, i dati disponibili suggeriscono che il rischio a lungo termine della donazione di rene è basso.

Nonostante la grande quantità di dati sulla sicurezza della donazione renale, ci sono stati alcuni Case Reports di donatori che sviluppavano insufficienza renale grave [11,84,120,121]. In uno studio condotto dalla ASTP, 15 donatori sviluppavano insufficienza renale dopo donazione, 11 dei quali giungevano all'uremia [29]. Nessuno dei donatori aveva evidenza di malattia renale prima della donazione. L'incidenza di malattia renale/uremia in questi casi deve essere considerata nel contesto del numero dei casi attesi durante il periodo di osservazione [29].

21. & 22. Rischio di malattie recidivanti

Tre sono le più rilevanti domande circa le malattie recidivanti e la donazione di rene: (1) è giustificato ricorrere ad un rene da donatore vivente se il ricevente ha un alto rischio di recidiva della nefropatia? (2) esiste una maggiore probabilità che recidivi la nefropatia nel ricevente se viene trapiantato il rene di un donatore imparentato? (3) La stessa nefropatia che ha condotto all'uremia il ricevente potrebbe un giorno causare insufficienza renale nel donatore e la probabilità che ciò accada può essere aumentata dalla donazione stessa?

Quasi tutte le malattie che colpiscono il rene nativo possono recidivare nel rene trapiantato, con l'eccezione della sindrome di Alport, della tubulodisplasia policistica e della nefrite interstiziale cronica. La glomerulosclerosi focale (GSF) e l'ossalosi primitiva, recidivano frequentemente nel rene trapiantato [122,123]. Sebbene la precisa eziologia sia sconosciuta, esistono prove che alcuni fattori circolanti nel ricevente possano giocare un ruolo importante nella recidiva della GSF [123-125]. Infatti il rischio di ricorrenza della GSF con il primo trapianto renale oscilla tra il 30 ed il 50%. Nei pazienti che per recidiva della GSF hanno perso il primo trapianto, il rischio di recidiva nel secondo raggiunge il 60-80% [123,126-128]. Pertanto il trapianto da donatore vivente in questi pazienti dovrebbe essere utilizzato con estrema cautela.

Nel caso dell'ossalosi primitiva esiste un rischio di deposizione di ossalato nel rene se non si procede ad un contestuale trapianto di fegato. Il fegato è una fonte dell'enzima deficitario che porta all'accumulo di ossalato. Poiché in questi pazienti una riduzione della diuresi subito dopo il trapianto (es. un rigetto acuto) può portare ad una insufficienza dell'organo [129], è importante disporre di un donatore vivente di fegato e rene o un donatore vivente di rene che effettui la donazione dopo un trapianto di fegato da cadavere. Pertanto in tutti i pazienti con ossalosi primitiva, specie in quelli che si sottopongono al solo trapianto di rene, è opportuno un trapianto precoce prima che si sviluppi l'uremia per minimizzare gli effetti sulla funzione del rene trapiantato del rilascio dei depositi tissutali di ossalato [130]. Se il paziente giunge all'uremia il medico dovrebbe: 1) sottoporlo a terapia dialitica intensa prima e dopo il trapianto per ridurre i depositi di ossalato; 2) somministrargli piridossina ed ortofosfato per os [131]; 3) mantenere un flusso urinario elevato subito dopo il trapianto.

L'associazione tra elevato rischio di recidiva della malattia nel ricevente di rene da donatore vivente imparentato e specifiche nefropatie è stata notata per la nefropatia ad IgA e la glomerulonefrite membranosa [122]. La ragione di questa associazione non è ad oggi nota, ma può essere correlata ad una predisposizione genetica.

Nel caso della nefropatia ad IgA, sebbene siano state osservate recidive sino nell'80% dei riceventi di rene da donatore vivente imparentato [132], il rischio di perdere il rene è meno del 10% nel primo anno dopo il trapianto. Perciò in questo caso il trapianto da donatore vivente non è controindicato. Nel caso della glomerulonefrite membranosa, da alcuni autori è stata osservata la recidiva nel 50-60% dei trapianti di rene da donatore vivente imparentato con buona compatibilità, spesso entro i primi tre/quattro mesi dopo il trapianto [133-135]. Tuttavia poiché questa casistica è limitata come quantità, è difficile definire il rischio di recidiva in questo caso e quindi il trapianto non è controindicato. Ciò nondimeno il ricevente dovrebbe essere informato del rischio di recidiva della nefropatia.

Le malattie renali ereditarie, con l'esclusione della sindrome di Alport e la tubulodisplasia policistica possono anche essere presenti nel donatore di rene imparentato. Tra queste la nefropatia ad IgA, la sindrome uremico-emolitica, il lupus eritematoso sistemico e la cistinosi. Donatori imparentati, specie fratelli con identici aplotipi (con condivisione di un antigene B35), ad un uremico con nefropatia ad IgA, potrebbero presentare depositi mesangiali di IgA completamente silenti. Infatti, in un Centro che effettuava biopsie del rene da donatore vivente dopo la rivascolarizzazione, in 9 di 70 donatori (13%) si notavano depositi mesangiali di IgA all'immunofluorescenza e depositi mesangiali elettrondensi alla microscopia elettronica [136]. Sebbene questi riscontri non sembrano comportare gravi danni al donatore in seguito al prelievo di rene [137,138], sono noti solo pochi studi con un follow-up a lungo termine. E' anche vero che i depositi ad IgA trasmessi dal donatore, scompaiono, nel ricevente, in un periodo che va dal 12° [139] al 30° giorno [140] dopo il trapianto. Nel caso della sindrome uremico-emolitica, la possibile ereditarietà dell'anomalia della sintesi di una prostaciclina endoteliale (che potrebbe essere rilevante nella patogenesi della malattia [141]) dovrebbe essere discussa con donatore e ricevente. Riguardo al lupus, è stato osservato che alcuni familiari possono presentare un rischio elevato di sviluppare la malattia (specie maschi imparentati con maschi affetti) [142]. Sebbene il rischio sia relativamente modesto è prudente disporre di test diagnostici che escludano il lupus nei soggetti asintomatici che prevedono di divenire donatori d'organo ai loro parenti.

23. & 24. Diabete

Molti concordano sul fatto che il diabete aumenti i rischi di una anestesia generale e di un intervento chirurgico per cui un soggetto con diabete mellito non può essere accettato come donatore. Inoltre non è ben chiaro quali siano i rischi per un soggetto che dona un rene e che successivamente sviluppi un diabete: in particolare, avere un solo rene aumenta l'incidenza della velocità di progressione della nefropatia diabetica se il diabete è diagnosticato dopo la donazione ?

Esperimenti effettuati in topi con un modello sperimentale di diabete di tipo I°, suggeriscono che la nefrectomia monolaterale può accelerare lo sviluppo di una nefropatia diabetica [143,144], ma l'applicabilità di questi esperimenti all'uomo con diabete non è ancora nota. Il rischio di sviluppare diabete in futuro, per un potenziale donatore che non è chiaramente diabetico, potrebbe anche variare con l'età del donatore. Un donatore di 55 anni che sviluppi un diabete 10 anni dopo la donazione è probabilmente a rischio minore di sviluppare nefropatia diabetica di uno di 20 anni che sviluppi un diabete 10 anni dopo la donazione.

Il rischio teorico di accelerare la nefropatia diabetica a causa di una donazione d'organo in un paziente che non è ancora diabetico deve essere anche considerato alla luce del reale rischio di una falsa positività ai test di screening. Lo screening per il diabete va considerato in tutti i soggetti con ipertensione, iperlipidemia, età superiore ai 40 anni ed alle donne non gravide con una anamnesi di diabete gestazionale o con un figlio con peso alla nascita superiore a 4 kg [149]. Fin quando non ci saranno ulteriori dati, il medico, nel valutare un potenziale donatore, deve con cautela pesare questi argomenti e decidere quali test di screening siano appropriati per ogni soggetto. In ogni caso il rischio di diabete e le sue possibili conseguenze dovrebbero essere discusse con tutti i potenziali donatori.

Sebbene la trasmissione genetica del diabete sia ancora scarsamente definita, la presenza di familiarità dovrebbe identificare i soggetti che sono a rischio elevato di sviluppare diabete [145,146]. Nelle famiglie in cui ci siano soggetti con nefropatia diabetica, i fratelli di soggetti con diabete mellito insulino-dipendente (tipo

I°) ed i figli di genitori ipertesi, sono a rischio elevato per il diabete e sue complicanze microvascolari [145-148]. I fattori di rischio da soli non sono sufficientemente predittivi in un soggetto non diabetico e, in assenza di diabete clinico, la presenza di fattori di rischio non costituisce una controindicazione assoluta alla donazione.

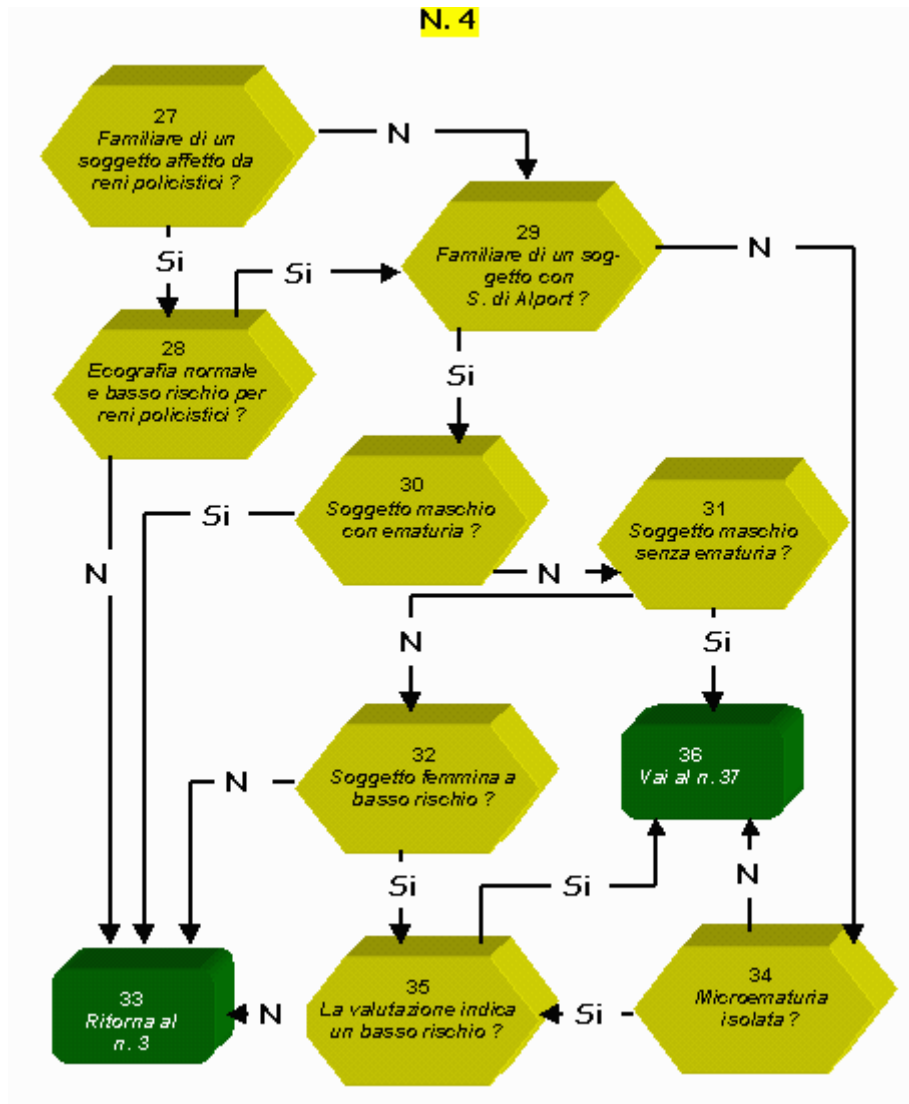
Esistono numerosi test biochimici ed ormonali per lo screening del diabete di tipo I°, ma, nella pratica clinica, la glicemia a digiuno ed il test di tolleranza al carico orale di glucosio rimangono gli standard. Il National Diabetes Data Group e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno adottato, come screening raccomandato per il diabete, la glicemia a digiuno ed il carico orale di 75 g di glucosio [150]. I livelli di Emoglobina A₁C sono utili per dimostrare un'iperglicemia datante da tempo, ma non particolarmente utili nello screening del diabete mellito. Sono stati identificati anche markers immunologici e genetici associati al diabete [151-158] ma essi non sono affidabili nell'identificare i soggetti a rischio per il diabete di tipo I° o per differenziare il tipo I° dal tipo II°.

Il carico orale di glucosio dà risultati falsamente positivi nel 4-10% della popolazione sana e non diabetica, a secondo dei criteri diagnostici utilizzati [159]. Meno del 3% dei soggetti con un test di tolleranza al carico orale di glucosio alterato o "diabete borderline", progredisce verso un chiaro diabete ogni anno. In molti casi lo stesso test alterato ritorna alla norma o rimane "borderline" [159-161]. Diversi casi di "diabete borderline" o "intolleranza al glucosio" sono spesso considerati nel "range elevato della norma" per evitare ansie ingiustificate al paziente. In casi selezionati test di screening con sensibilità e specificità elevate possono essere utili per valutare a fondo la potenziale intolleranza al glucosio [162].

Alcuni farmaci possono anche produrre iperglicemia: diuretici, estro-progestinici, antipsicotici, antidepressivi, litio carbonato, fenitoina, β-bloccanti e analgesici. Una ipoglicemia reattiva (glicemia inferiore a 50 mg/dl) durante o dopo un carico orale di glucosio, in genere è una risposta fisiologica.

I fattori di rischio per il diabete di tipo II° sono ben noti: età, obesità, anamnesi di diabete gestazionale ed anamnesi familiare positiva. L'esordio del diabete di tipo II° è difficile da accertare perché la malattia è frequentemente asintomatica e può essere presente nel soggetto già 10 anni prima che essa venga diagnosticata. In studi di screening, circa il 50% dei pazienti con diabete di tipo II° diagnosticati con il carico orale di glucosio, non sapevano di esserlo [163]. In passato si riteneva che l'intolleranza al glucosio fosse un'espressione dei processi di invecchiamento [164,165], ma oggi questa teoria non appare più verosimile [166].

Una intolleranza al glucosio si riscontra nel 2-3% di tutte le gravidanze, di solito alla 24-30° settimana di gestazione. Questo fenomeno è importante in quanto il 30-50% delle pazienti con diabete gestazionale transitorio, svilupperanno un diabete mellito entro 10 anni [167].



27. & 28. Rene policistico

L'incidenza del rene policistico è di 1 caso ogni 400-1000 nascite. La metà dei casi circa viene diagnosticata durante il corso della vita a significare che spesso il decorso della malattia è clinicamente silente [168]. Per effettuare uno screening efficace della malattia clinicamente silente è necessario conoscerne la genetica e la sua storia naturale.

Il gene ADPKD1, (acronimo per Adult Dominant Polycystic Kidney Disease) che codifica la policistina, è collocato sul cromosoma 16 ed una anomalia di questo gene è presente in gran parte (dall'86 al 96%) dei casi di ADPKD [169]. Una anomalia genetica sul cromosoma 4 (ADPKD2) è la causa dei rimanenti casi di malattia [170]. Sebbene sia stato descritto anche il gene ADPKD3, la sua collocazione cromosomica non è stata ancora identificata. Poiché le cisti si sviluppano lentamente nell'ADPKD, la diagnosi clinica nei soggetti di età inferiore ai 18 anni può essere difficile, ma a questa età non si può comunque divenire donatori d'organo. L'età in cui le cisti cominciano ad essere evidenti, tali da poter porre diagnosi, è in parte determinata dal difetto genetico; nel caso del gene ADPKD2, le cisti sono evidenti più tardi rispetto al gene ADPKD1 [171]. Per porre diagnosi è richiesta la presenza di un totale di 3-5 cisti distribuite bilateralmente, ma questo criterio può non essere valido nei soggetti più giovani nei quali le cisti non si sono ancora sviluppate, o nei soggetti anziani che mostrano una grande incidenza di cisti semplici acquisite. Pertanto i criteri possono essere ridefiniti in base all'età così come segue [172]:

1. nei pazienti con età inferiore a 30 anni la presenza di due cisti consente la diagnosi di rene policistico. Le cisti possono essere unilaterali o bilaterali. (Se la diagnosi viene posta solo con cisti bilaterali, potrebbe essere non riconosciuto l'11% dei casi di rene policistico);

2. tra 30 e 59 anni d'età devono essere presenti almeno due cisti in ogni rene;
3. al di sopra dei 60 anni d'età devono essere presenti almeno quattro cisti in ogni rene.

Nei pazienti con il gene ADPKD1, utilizzando i criteri sopra esposti, la specificità della diagnosi con l'ecografia è dell'85% nei pazienti di età inferiore a 10 anni, mentre raggiunge il 100% in quelli di età superiore ai 30 anni [173]. Un esame ecografico negativo in soggetti di età inferiore a 30 anni non esclude però il rene policistico a causa della possibilità di falsi negativi in questa fascia d'età; la TAC può abbassare questo limite di età sino a 20-25 anni.

Nei pazienti con ADPKD2 l'età media in cui diventano evidenti le cisti è talvolta più elevata e la progressione verso l'uremia è anche meno rapida rispetto ai soggetti con ADPKD1. Pertanto in un soggetto di 30 anni che non presenta il gene ADPKD1, una ecografia negativa non esclude la malattia, che potrebbe più tardi evidenziarsi.

E' infine possibile utilizzare per la diagnosi le sonde genetiche. Oggi è disponibile la sonda diretta per il gene ADPKD1 [174]. Pertanto una delle indicazioni per lo screening del gene ADPKD1 è proprio la valutazione di un eventuale donatore. I markers per i geni ADPKD 2 e 3 non sono ancora ben definiti, per cui una malattia non legata al gene ADPKD1 non è oggi identificabile utilizzando analisi genetiche.

In conclusione l'esame ecografico è di solito sufficiente a diagnosticare la ADPKD in soggetti di età superiore a 30 anni. Nei soggetti con età inferiore, ma solo fino al limite di 25 anni, la TAC permette di escludere la malattia. In soggetti al di sotto di 25 anni, l'analisi genetica per l'ADPKD1 dovrebbe essere presa in considerazione, ma solo se il test è disponibile.

29. & 32. Nefropatie ereditarie

Nelle famiglie con sindrome di Alport, i donatori viventi dovrebbero essere informati circa la possibilità di sviluppo della malattia. In molti familiari l'ereditarietà è legata al cromosoma X [175,176]. I maschi asintomatici non sono portatori della malattia e le femmine eterozigote possono sviluppare ematuria, ma raramente in queste ultime la malattia progredisce sino all'insufficienza renale. La trasmissione autosomica recessiva capita di rado: in questo caso le donne sono ammalate così come gli uomini e può esserci trasmissione da padre a figlio (non come nella malattia legata al cromosoma X) [177,178]. Sebbene una anamnesi familiare positiva è la norma, fino al 15% di casi di s. di Alport possono avere una storia familiare negativa: questi casi rappresentano una nuova mutazione nel genoma [179]. L'espressione clinica della malattia (ematuria, insufficienza renale progressiva ed ipoacusia neurogena) è sempre uguale indipendentemente dalle caratteristiche di ereditarietà, ma varia per epoca di comparsa e per severità [178,180]. Lo screening dei donatori impone di escludere ematuria, insufficienza renale, deficit uditivi e anomalie oculari come il lenticono anteriore, la cataratta e le lesioni retiniche. L'ematuria esordisce nei ragazzi sin dall'età di 5 anni; con il passare del tempo seguono l'ipertensione e l'insufficienza renale, raggiungendo di frequente l'uremia ad un'età che varia dai 15 ai 35 anni. La biopsia renale è diagnostica, ma nelle fasi precoci della malattia può mostrare solo un assottigliamento della membrana basale [181]. La tipica fissurazione della membrana basale è visibile negli uomini sin dall'età di 10 anni e, in oltre il 90% dei casi, sin dall'età di 30 anni [181].

I pazienti con nefrite ereditaria o i portatori dell'anomalia genetica, possono essere identificati utilizzando gli anticorpi monoclonali che evidenziano variazioni nella composizione delle catene di collagene nelle membrane basali [182,183] o ricorrendo all'analisi genetica [178,184, 185], permettendo così di distinguere varianti genetiche e differenziando i pazienti il cui quadro istologico si confonde con quello della malattia della membrana basale sottile [186].

In conclusione, *maschi imparentati senza ematuria* possono essere donatori idonei per pazienti con nefropatia ereditaria. *Femmine imparentate senza ematuria* potrebbero essere donatrici idonee, ma, se la stessa donna fosse portatrice del difetto genetico, potrebbe avere o generare un figlio con la malattia che potrebbe a sua volta avere necessità di un trapianto. Il test di genetica molecolare, se disponibile, può discriminare se una donna è portatrice del difetto. *Femmine imparentate con ematuria* ed altre evidenze di nefropatia non dovrebbero essere considerate idonee a donare. Meno chiaro è il caso di una femmina eterozigote portatrice dell'anomalia che ha un'ematuria asintomatica. Questa donna dovrebbe essere

d'accordo nell'accettare il rischio (che a tutt'oggi non è quantificabile) se il bisogno di donare è sentito con grande intensità.

Infine i potenziali donatori ed il ricevente dovrebbero essere informati che un ammalato di s. di Alport che riceve un rene da un soggetto senza s. di Alport, può sviluppare una malattia con anticorpi anti - membrana basale [187,188]. Quest'ultima può causare insufficienza renale [187,188].

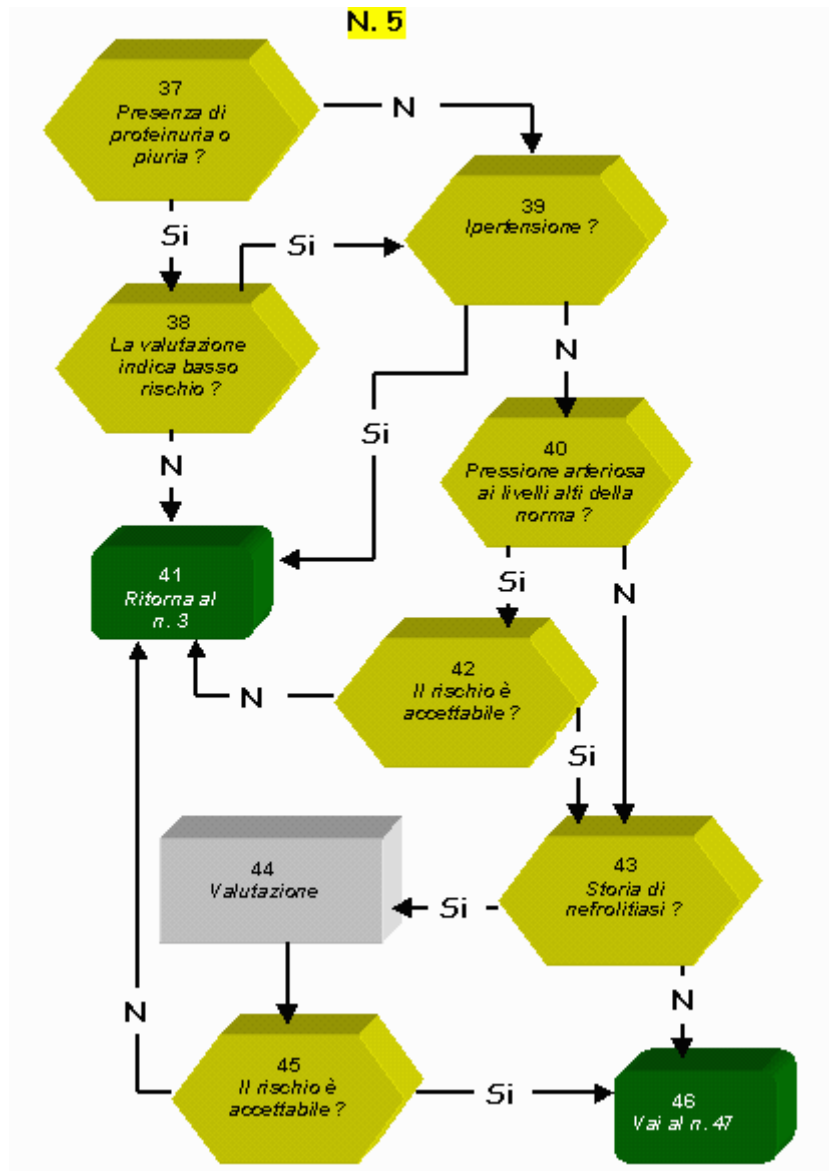
34. & 35. Microematuria isolata

La valutazione dell'ematuria microscopica in un potenziale donatore non dovrebbe essere differente a quella che si attua nella popolazione generale. Uno screening di routine con le strisce reattive standard spesso dà falsi positivi, ma i falsi negativi sono rari [189,190]. Perciò un risultato negativo è attendibile, mentre un risultato positivo dovrebbe essere confermato con l'esame del sedimento urinario. Le strisce reattive possono occasionalmente registrare la presenza di sangue nelle urine anche quando siano presenti solo due-tre eritrociti per campo microscopico. La fonte di una ematuria microscopica isolata può essere urologica o renale. Le neoplasie spesso causano ematuria. L'ematuria associata ad altri segni come la proteinuria, cilindri cellulari, insufficienza renale o ipertensione, è suggestiva di una malattia glomerulare, sebbene l'assenza di questi segni non la escluda. Le malattie glomerulari che più frequentemente causano ematuria includono la nefropatia IgA, la malattia delle membrane basali sottili o le nefriti ereditarie [191]. La febbre, l'esercizio fisico intenso, un trauma e le infezioni delle vie urinarie possono anche causare una transitoria ematuria.

Gli screening di massa dimostrano che la microematuria isolata è presente in oltre il 35% di giovani maschi [192] ed in oltre il 13% delle donne in periodo post-menopausale [193]. Spesso non è identificabile una precisa eziologia nei soggetti più giovani. In questi soggetti con microematuria isolata la letteratura consiglia un monitoraggio non invasivo ed un follow-up, dato il basso rischio di neoplasie se ecografia ed urografia sono normali. La biopsia renale e la cistoscopia di solito non sono necessarie.

La microematuria richiede un diverso approccio se il soggetto è di età compresa tra 40 e 50 anni, poiché è elevato il rischio di neoplasie [194,195]. Essi richiedono un periodico follow-up con citologia urinaria e ripetuti controlli cistoscopici e radiografici. A circa l'1% dei pazienti tra 40 e 50 anni con una valutazione iniziale negativa fu diagnosticata una neoplasia entro 3-4 anni [194]. Pertanto, nell'osservazione di un potenziale donatore con microematuria isolata asintomatica, l'età gioca un ruolo determinante.

La biopsia deve essere presa in considerazione se nessuna eziologia è supponibile in base alla storia clinica, l'esame fisico, i dati di laboratorio, gli esami radiografici o la cistoscopia. Circa il risultato dell'esame bioptico, non esistono studi su vasta scala nei donatori viventi con ematuria. In uno studio Egiziano su 37 donatori viventi con microematuria isolata, fu riscontrata una nefropatia progressiva in un'alta proporzione: 25 soggetti con nefropatia ereditaria, 5 con nefrolitiasi, 2 con cistite da Bilarzia, 3 con depositi isolati di C₃, uno con depositi glomerulari di IgA ed uno di IgM [196]. I potenziali donatori con microematuria asintomatica facevano parte del 12% delle famiglie che iniziavano la valutazione per la scelta del donatore vivente. Non è chiaro se questi risultati possano essere paragonabili agli Stati Uniti. Un recente studio dei Centri trapianto negli USA indicava che il 37% di essi era favorevole ad accettare donatori viventi con microematuria isolata se la valutazione urologica e la biopsia renale erano normali [29].



37. & 38. Proteinuria e piuria

La proteinuria dovrebbe essere dosata nelle 24 ore per ottenere un dato affidabile. Di solito quantità di proteine superiori a 150-200 mg/24 ore o di albumina superiori a 30 mg/24 ore, in assenza di infezione, sono da considerarsi patologiche [197] e ciò configura una controindicazione relativa alla donazione. Comunque, una modesta proteinuria ortostatica deve essere considerata benigna [198]. Per questa ragione alcuni Centri trapianto non escludono automaticamente un potenziale donatore con una proteinuria ortostatica [29].

La piuria, cioè la presenza di più di un leucocita per campo microscopico in un campione d'urine raccolto correttamente [197], può essere la spia di una malattia parenchimale renale causata da infezione cronica o da altre malattie tubulo-interstiziali. Prima di valutare un potenziale donatore che presenti piuria, la sua causa dovrebbe pertanto essere chiarita. Solo quando venisse stabilito che la piuria è il risultato di una causa reversibile, es. un'infezione delle vie urinarie non complicata, si dovrebbe procedere nella valutazione. Una storia di ricorrenti infezioni delle vie urinarie dovrebbe suggerire uno studio urologico, inclusa l'urografia e/o la cistoscopia, per escludere una patologia renale o urologica che potrebbe costituire una controindicazione alla donazione di rene.

39. & 42. Ipertensione

L'ipertensione, ovvero la pressione sistolica costantemente al di sopra di 140 mm Hg o la diastolica al di sopra di 90 mm Hg [199], costituisce, quanto meno, una controindicazione relativa alla donazione. Di per sé una storia familiare positiva per ipertensione non è una buona ragione per escludere un potenziale donatore. Non è chiaro se i soggetti con elevata pressione arteriosa ambulatoriale ma normotesi al proprio domicilio (ad es. l'ipertensione da camice bianco) siano ad elevato rischio per la donazione di rene [200]. E' anche poco chiaro il ruolo del monitoraggio della pressione arteriosa nello screening per l'ipertensione in casi limite; nella registrazione 24 ore la misurazione pressoria (il bracciale che si gonfia), non innesca la reazione d'allarme che si verifica in ambulatorio [201]. Le attuali raccomandazioni suggeriscono di considerare ai limiti alti della norma medie diurne da 135 a 145/90 mm Hg o medie delle 24 ore di 139/87 mm Hg [202]. Medie pressorie diurne al di sotto di 135/80 mm Hg denotano una normotensione e non si associano ad ipertrofia ventricolare sinistra. Evidenza ecocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra con medie pressorie delle 24 ore tra 135/80 e 145/90 mm Hg, indica la necessità di un trattamento farmacologico [203].

L'ipertensione è una delle più frequenti cause di inidoneità di potenziali donatori prima dell'angiografia [204]. Numerosi studi hanno delineato la storia naturale dell'ipertensione in soggetti che si sottoponevano a nefrectomia unilaterale. Molti di questi riportavano che c'era un modesto incremento (o nessun incremento) del rischio di ipertensione nei nefrectomizzati se confrontati con la popolazione generale o con soggetti di controllo comparabili per età [9,12,13,109]. Invece altri riportavano che l'incidenza di ipertensione successiva all'intervento era aumentata, specie nei pazienti con fattori di rischio prima della donazione o nei pazienti che avevano un'ipertensione borderline [10,112,115,116]. Ci sono alcune segnalazioni di donatori con ipertensione lieve o borderline che non hanno alcuna evidenza di aggravamento dell'ipertensione o complicazioni renali dopo la donazione [10,116].

In una recente meta-analisi di 48 studi che esaminavano gli effetti a lungo termine della riduzione di massa renale (nefrectomia unilaterale per donazione d'organo o altre ragioni), è stato rilevato un lieve incremento nella pressione sistolica [119]. Comunque, questo incremento non si traduceva in una aumentata prevalenza di ipertensione [119].

Nell'insieme questi studi suggeriscono (anche se in maniera non conclusiva) che donare un rene può peggiorare una ipertensione preesistente; pertanto è meglio escludere i potenziali donatori ipertesi. Meno chiaro è il caso di soggetti con ipertensione borderline o di soggetti con lievi ed occasionali aumenti della pressione arteriosa. La possibilità di un sia pur modesto rischio di ipertensione, richiede che un follow-up a lungo termine dei donatori includa il monitoraggio della pressione arteriosa ed un eventuale trattamento.

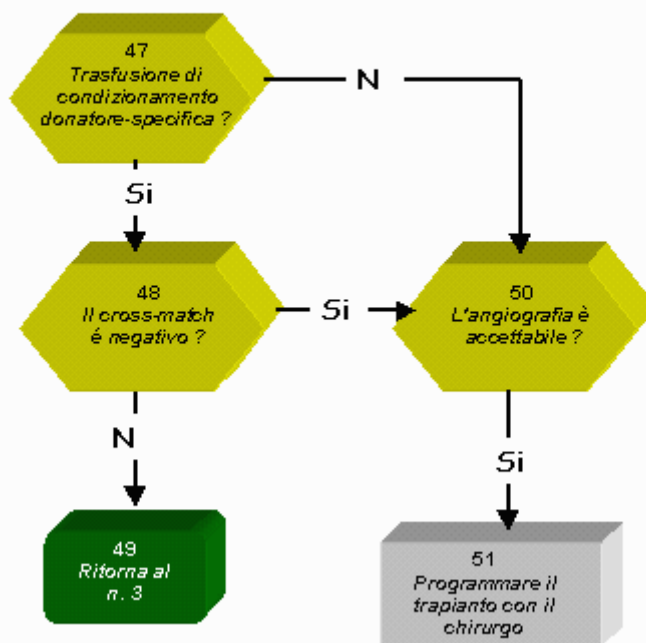
43. & 45. Nefrolitiasi

La nefrolitiasi è una controindicazione quantomeno relativa alla nefrectomia per donazione a causa del rischio futuro di litiasi recidivanti, ostruzioni ed infezioni del rene unico. La nefrolitiasi non mette a rischio solo il donatore: trapiantare un rene in cui sono presenti calcoli non evidenziati, mette a rischio anche il ricevente [205-207]. Studi epidemiologici indicano che i pazienti che hanno avuto un calcolo hanno un aumentata probabilità di formarne altri [208]. Per i calcoli di calcio, il 15% dei soggetti presenterà un secondo calcolo entro un anno, dal 35 al 50% entro 5 anni e dal 50 al 60% entro 10 anni [209,210]. Quando sono presenti calcoli asintomatici, i sintomi si svilupperanno in circa il 50% dei soggetti entro 5 anni [211]. In pazienti con gotta circa il 20% sviluppa nefrolitiasi e il rischio si correla con i livelli sierici di uricemia e l'iperuricuria [212]. I pazienti che hanno avuto calcolosi mista (acido urico ed ossalato di calcio) presentano un'alta frequenza di recidive [208]. I calcoli di struvite, specie quelli secondari ad infezioni, sono difficili da trattare, spesso facilitano la formazione di calcoli a stampo e danneggiano il rene per l'ostruzione e le infezioni secondarie [208]. I fratelli di pazienti con cistinuria, malattia ereditaria autosomica recessiva che comporta un'anomalia del trasporto intestinale e renale di aminoacidi, sono a rischio per acquisire la stessa malattia, inoltre gli eterozigoti hanno un rischio aumentato di formare calcoli di ossalato di calcio [208].

Una storia di nefrolitiasi non deve costituire una controindicazione assoluta alla donazione se, nella anamnesi del soggetto, c'è l'evidenza di un solo calcolo, se la formazione di calcoli è inattiva da oltre 10 anni e se la nefrolitiasi non è evidenziabile con le indagini radiografiche. Per essere certi che la nefrolitiasi non si riattivi in futuro, il donatore con nefrolitiasi inattiva dovrebbe essere accuratamente studiato circa i fattori di rischio ed eventuali anomalie metaboliche; e, se questo donatore fosse considerato idoneo, il follow-up dovrebbe includere lo studio periodico dei fattori di rischio ed un eventuale trattamento medico (incluse le raccomandazioni di evitare episodi di disidratazione).

Le calcificazioni renali ed ureterali sono diagnosticate grazie alle indagini radiografiche effettuate prima della donazione. La diagnosi differenziale delle calcificazioni intrarenali include le papille calcifiche, neoplasie, colesteatomi, granulomi e calcificazioni vascolari. La diretta addome o la fase urografica dell'angiografia possono però permettere di identificare calcoli intracaliceali o ureterali; l'ecografia è da considerarsi come primo approccio allo screening e dovrà essere seguita dall'urografia (effettuata eventualmente durante l'angiografia). Sebbene alcuni programmi di valutazione del donatore comprendono, nei riguardi della nefrolitiasi, una raccolta urinaria delle 24 ore [7], molti centri riservano questa solo ai soggetti con definiti fattori di rischio e una storia positiva (o una significativa storia familiare positiva). In soggetti con anomalie metaboliche tendenti a formare calcoli (gota, acidosi cronica, ecc.) o con storia positiva per calcoli, un campione di urine delle 24 ore dovrebbe sempre essere analizzato per valutare la presenza di anomalie quali un basso volume urinario, ipercalciuria, ipocitraturia, iperuricuria ed iperossaluria. Questi pazienti dovrebbe probabilmente essere esclusi dalla donazione. Non c'è in letteratura una grossa messe di dati circa la frequenza di inidoneità del donatore a causa di nefrolitiasi. In uno studio di 159 candidati alla donazione, 35 (22%) erano giudicati inidonei e altri 33 (21%) venivano giudicati idonei ma per essi non si giungeva ugualmente alla donazione: di questi 68 soggetti solo uno era escluso a causa di nefrolitiasi [204].

N. 6



47. & 48. Condizionamento con trasfusione di sangue del donatore

Alcuni riceventi, in seguito a questa procedura, sviluppano anticorpi citotossici, il che preclude al trapianto con l'organo di quel donatore. Pertanto alcuni Centri preferiscono effettuare l'angiografia solo dopo che il cross-match abbia dimostrato che le trasfusioni non hanno portato ad una sensibilizzazione in tal senso.

Una ulteriore discussione sull'utilizzo delle trasfusioni per condizionamento del ricevente può essere trovata nelle linee guida per la valutazione del ricevente.

50. Angiografia renale

In un potenziale donatore che sia stato sottoposto ad una valutazione esaustiva, l'arteriografia è utilizzata per definire lo stato della vascolarizzazione renale e per scoprire altre eventuali anomalie anatomiche che siano sfuggite durante le precedenti indagini di valutazione. Il fine più importante è assicurare che il donatore rimanga con un solo rene ma anatomicamente normale. Il rischio di tutte le complicanze connesse con l'angiografia è meno del 10% [213]. Buona parte di queste complicanze sono di rilevanza minore, ad esempio ematomi, sanguinamenti, cefalea e nausea [213]. Comunque il rischio di più serie complicanze, incluse trombosi, embolie periferiche, danni all'aorta ed alle arterie renali, specie nei potenziali donatori di rene, viene riportato intorno al 2% [214]. Sebbene i mezzi di contrasto iodati siano potenzialmente nefrotossici, l'insufficienza renale indotta da questi ultimi è evenienza rara in soggetti con normale funzione renale [215].

L'angiografia può essere tranquillamente effettuata in soggetti sani senza necessità di ricorrere al ricovero ospedaliero [216,217]. La procedura standard prevede l'inserimento di un catetere angiografico con arteriografia renale selettiva, ma alcuni Centri effettuano la sola aortografia [214,218]. Sebbene la valutazione della vascolarizzazione renale possa essere effettuata utilizzando la tecnica della sottrazione digitale di immagini (DSA) [219-222], la DSA intra-arteriosa [93,223] e l'angiografia con risonanza magnetica [224,225], tutte queste tecniche (con l'eccezione dell'angiografia con catetere standard e la DSA intra-arteriosa) hanno una sensibilità inadeguata per rivelare arterie renali multiple e/o accessorie. Il vantaggio della DSA intra-arteriosa sta nell'utilizzo di cateteri angiografici più piccoli e minori quantità di mezzo di contrasto [216]. Il principale svantaggio della DSA intra-arteriosa è la minore risoluzione spaziale rispetto a quella dell'angiografia renale [226]. La comparsa recente di tomografia computerizzata spirale al posto dell'angiografia nella valutazione dei donatori, appare essere promettente ma necessita di ulteriori studi prima di un suo utilizzo più vasto [227-229].

Se l'arteriografia è normale, spesso viene scelto il rene sinistro per la donazione perché la sua vena renale è più lunga [204]. Nelle donne in età fertile, viene preferito il rene destro perché il sinistro è maggiormente protetto dall'idronefrosi che può verificarsi in gravidanza [204]. Inoltre sono in genere scartati reni con arterie renali multiple, precoci biforcazioni arteriose o arterie renali brevi [204].

L'uso di reni con arterie renali multiple è associato ad un più alto rischio di fistola urinaria (a causa della compromissione della vascolarizzazione ureterale) [230,231] e necrosi tubulare acuta [231]. Tuttavia la sopravvivenza del paziente e dell'organo non differiscono in maniera significativa dai trapianti con singole arterie renali [231,232].

Talora la displasia fibromuscolare può essere presente nell'arteria renale di un donatore. La displasia fibromuscolare ha importanti implicazioni per il donatore e il ricevente. Per quest'ultimo, la resezione o il trimming del segmento interessato [233] con o senza la creazione di un patch di Teflon [232] può condurre ad un attecchimento efficace. Purtroppo la displasia fibromuscolare può recidivare nel rene trapiantato [233,234]. In un caso, confermato radiologicamente, la displasia fibromuscolare recidivante si presentava con grave ipertensione dopo il trapianto ed era trattata con successo con angioplastica percutanea [233]. Sia il donatore che il ricevente devono essere informati che la displasia fibromuscolare può causare complicanze al ricevente dopo il trapianto.

Una questione difficile da dirimere è se accettare o no un donatore con displasia fibromuscolare unilaterale, specie per assicurare la sicurezza del donatore. La storia naturale della displasia fibromuscolare dell'arteria renale non è ben definita. Molti dati sulla storia naturale sono basati su piccole serie di pazienti in cui l'anomalia è stata diagnosticata per l'ipertensione e/o grave riduzione della funzione renale [235-237]. In un'analisi retrospettiva di pazienti che erano stati sottoposti ad angiografia renale, la progressione della displasia fibromuscolare si verificava in un terzo dei casi [236]. Comunque una displasia fibromuscolare evidenziata in maniera occasionale in un potenziale donatore altrimenti asintomatico, dovrebbe probabilmente avere minore carattere di progressività. Allo stesso modo le probabilità che il rene normale controlaterale possa un giorno sviluppare la malattia dell'arteria renale sono più alte del normale, ma ciò non di meno ancora scarse. E' anche possibile che, rimuovendo un rene con una malattia dell'arteria renale, possano diminuire le probabilità che il donatore possa un giorno sviluppare ipertensione. Decidere se escludere o meno un donatore con displasia fibromuscolare unilaterale dell'arteria renale è difficile poiché le probabilità degli eventi appena discussi sono sconosciute.

Alcune anomalie angiografiche non necessariamente precludono il trapianto. Aneurismi dell'arteria renale sono stati notati occasionalmente durante l'arteriografia di un donatore e sono stati riportati attecchimenti efficaci dopo loro resezione con o senza creazione di un patch artificiale [232,238]. Reni piccoli (da 9.7 a

11.0 cm) confrontati con il controlaterale normale (da 12.0 a 15.5 cm) sono stati trapiantati con successo senza rischi per il donatore e il ricevente [239]. Inoltre ci sono prove che reni ipoplasici possano migliorare il proprio GFR ed il flusso plasmatico renale e possa verificarsi un aumento della massa renale dopo il trapianto [240]. Hanno avuto anche successo trapianti di reni piccoli con cicatrici al polo inferiore (da probabile nefropatia da reflusso) [241], o di reni con parziale o completa duplicazione della pelvi e degli ureteri [242], con cisti benigne [242], reni ectopici associati o meno a uretere breve [243] o idronefrosi di vario grado [238,244].

BIBLIOGRAFIA

1. Reding R, Squiffiet JP, Pirson Y, et al.: Living-related and unrelated donor kidney transplantation: Comparison between ABO-compatible and incompatible grafts. *Transplant Proc* 1987;19:1511-1513.
2. Alexandre GPJ, Squiffiet JP, De Bruyere M, et al.: Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987; 19: 4538-4542.
3. MacDonald AS, Belitsky P, Bitter-Scurmann H, Cohen A, Gorelick M, Gupta R: ABO-incompatible living related donor kidney transplantation: Report of two cases. *Transplant Proc* 1989;21:3362-3363.
4. United States Renal Data System. 1995 Annual Data Report. Bethesda, MD: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995.
5. Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS scientific renal transplant registry. In: Terasaki PI, Cecka JM, Eds. *Clinical Transplants 1993*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1994:1-18.
6. Ojo AO, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA, Leichtman AB: Relative impact of donor type on renal allograft survival in black and white recipients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:623-628.
7. Bay VJH, Hebert LA: The living donor in kidney transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 106:719 -727.
8. Jones J, Payne WD, Matas AJ: The living donor-Risks, benefits, and related concerns. *Transplant Rev* 1993;7: 115-128.
9. Anderson CF, Velosa JA, Frohnert PP, et al.: The risks of unilateral nephrectomy: Status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively. *Mayo Clin Proc* 1985;60: 367-374.
10. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM: Hypertension and proteinuria: Long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 1984;25:930-936.
11. Miller IJ, Suthanthiran M, Riggio RR, et al.: Impact of renal donation: Long-term clinical and biochemical follow-up of living donors in a single center. *Am J Med* 1985;79:201-208.
12. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ: 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992;340:807-810.
13. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW: Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993;43:1110-1115.
14. Smith MD, Kappell DF, Province MA, et al.: Living-related kidney donors: A multicenter study of donor education, socioeconomic adjustment, and rehabilitation. *Am J Kidney Dis* 1986;8:223-233.
15. Shaw LR, Miller JD, Slutsky AS, et al.: Ethics of lung transplantation with live donors. *Lancet* 1991;338: 678-681.
16. Simmons RG, Anderson CR: Related donors and recipients: Five to nine years post-transplant. *Transplant Proc* 1982; 14:9 -12.
17. Simmons RG, Kamstra-Hennen L: The living-related kidney donor: Psychological reactions when the kidney fails. *Dial Transplant* 1979;8:572-574.
18. John Paul II: Address of the Holy Father to the participants of the Society for Organ Sharing. *Transplant Proc* 1991;23:17-18.
19. Singer PA: A review of public policies to procure and distribute kidneys for transplantation. *Arch Intern Med* 1990; 150:523-527.
20. Task Force on Organ Transplantation. *Organ Transplantation: Issues and Recommendations*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1986.
21. Basadonna G, Matas AJ, Gillingham K, et al. Kidney transplantation in patients with Type I diabetes: 26 year experience at the University of Minnesota. In: Terasaki PI, Cecka JM, Eds. *Clinical Transplants 1992*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1993: 227-235.
22. Benedetti E, Matas A.J, Hakim N, et al.: Renal transplantation for patients 60 years or older: A single institution experience. *Ann Surg* 1994;220:445-460.
23. Schulak JA, Mayes JT, Johnston KH, Hricik DE: Kidney transplantation in patients aged sixty years and older. *Surgerv* 1990;108:726-733.

24. British Transplantation Society, Sells RA, Johnson RWG, Hutchinson I: Recommendations on the use of living kidney donors in the United Kingdom. *Br Med J* 1986;293:257-258.
25. Levey AS, Hou S, Bush HL Jr: Kidney transplantation from unrelated living donors: Time to reclaim a discarded opportunity. *N Engl J Med* 1986;314:914-916.
26. Alexandre GPJ, Latinne D, Carlier M, et al.: ABO-incompatibility and organ transplantation. *Transplant Rev* 1991;5:230-241.
27. Terasaki PI, Cecka JM, Giertson DW, Takemoto S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors *N Engl J Med* 1995;333: 333-336.
28. Souillou JP: Kidney transplantation from spousal donors. *N Engl J Med* 1995; 333:379-380.
29. Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, et al.: Evaluation of living renal donors: The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995;60:322-327.
30. Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, et al.: Living-unrelated renal transplantation: Results in 40 patients. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:499-503.
31. Sesso R, Klag MJ, Ancao MS, et al.: Kidney transplantation from living unrelated donors. *Ann Intern Med* 1992; 1 17:983-989.
32. Spital A: The ethics of unconventional living organ donation. *Clin Transpl* 1991;5: 322-326.
33. Program Committee, First International Congress on Ethics, Justice and Commerce in Transplantation: A Global View: Ethics, justice, and commerce in transplantation: The epilogue. *Transplant Proc* 1990;22: 1054.
34. Peters TG: Living kidney donation: Overcoming the financial disincentives. *Contemp Dial Nephrol* 1996; 22-24.
35. Spital A: Life insurance for kidney donors: An update. *Transplantation* 1988;45: 819-820.
36. Simmons RG, Klein SD, Simmons RL. Living related donors: Costs and gains. In: *Gift of Life: The Social and Psychological Impact of Organ Transplantation*. New York: John Wiley & Sons; 1977:153-197.
37. Gouge F, Moore J Jr, Bremer BA, McCauly CR, Johnson JP: The quality of life of donors, potential donors, and recipients of living-related donor renal transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:2409-2413.
38. Weizer N, Weizman A, Shapira Z, Yussim A, Munitz H: Suicide by related kidney donors following the recipients' death. *Psychother Psychosom* 1989;.51:216-219.
39. Westlie L, Fauchald P, Talseth T, Jakobsen A, Flatmark A: Quality of life in Norwegian kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1146-1150.
40. Simmons RG. Long-term reactions of renal recipients and donors. In: Levy NB, Ed. *Psychonephrology*. New York: Plenum; 1983:275-287.
41. The Council of The Transplantation Society: Commercialisation in transplantation: The problems and some guidelines for practice. *Lancet* 1985;2:715-716.
42. Penn I: Donor transmitted disease. *Transplant Proc* 1991;23:2629-2631.
43. Cohen EL: Familial bilateral renal cell carcinoma in a prospective living related donor. *Mt Sinai J Med* 1994; 61:70-71.
44. Pereira BJJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:454-460.
45. Pereira BJJ, Milford EL, Kirkman PL, et al.: Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992;327:910-915.
46. Kumar P, Pearson JE, Martiri DH, et al.: Transmission of human immunodeficiency virus by transplantation of a renal allograft, with development of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106:244-245.
47. Fryd DS, Peterson PK, Ferguson RM, Simmons RL, Balfour HH, Najarian JS: Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. *Transplantation* 1980; 30:436-439.
48. Lewis RM, Johnson PC, Golden D, Van Buren CT, Kerman RH, Kahan BD: The adverse impact of cytomegalovirus infection on clinical outcome in cyclosporine-prednisone treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1988;45:353-359.
49. Smiley ML, Wlodaver CG, Grossman RA, et al.: The role of pretransplant immunity in protection from cytomegalovirus disease following renal transplantation. *Transplantation* 1985;40:157-161.
50. Peters TG, Reiter CG, Boswell RL: Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984;38:514-516.
51. Lichtenstein IH, MacGreger RR: Mycobacterial infections in renal transplant recipients: Report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5:216-226.
52. Darmady EM: Transplantation and the ageing kidney. *Lancet* 1974;2:1046-1047.
53. Sumrani N, Delaney V, Ding ZK, et al.: Renal transplantation from elderly living donors. *Transplantation* 1991;51:305-309.

54. Haberal M, Sert S, Altuncan S, Gulay H, Hamaloglu E, Bulut O: Kidney transplantation from elderly living donors. *Int J Artif Organs* 1991; 14:335-337.
55. Pauchald P, Sodal G, Albrechtsen D, Leivestad T, Berg Ki, Flatmark A: The use of elderly living donors in renal transplantation. *Transpl Int* 1991;4:51-53.
56. Sumrani N, Daskalakis P, Miles AM, Hong JH, Sommer BG: The influence of donor age on function of renal allografts from live related donors. *Clin Nephrol* 1993; 39:260-264.
57. Kim YS, Kim SI, Suh JS, Park K: Use of elderly living related donors in renal transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:1325-1326.
58. Sakellariou G, Danillidis M, Alexopoulos E, Karagiannis A, Papadimitriou M: Does the donor age influence graft survival in renal transplantation? *Transplant Proc* 1987; 19:2071-2073.
59. Shmueli D, Nakache R, Lustig S, et al.: Renal transplant from live donors over 65 years old. *Transplant Proc* 1994;26:2139-2140.
60. Langle F, Sautner T, Grunberger T, et al.: Impact of donor age on graft function in living-related kidney transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:2725-2727.
61. Ivanovski N, Cakalaroski K, Masin G, Polenakvie M, Popov Z, Kolevski P: Medical risk and benefit in elderly living renal donors: Our experience. *Transplant Proc* 1991;23:2626.
62. Nyberg G, Hedman L, Blohmé I, Svalander C: Morphologic findings in baseline kidney biopsies from living related donors. *Transplant Proc* 1992;24:355-356.
63. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL: In renal transplantation, one size may not fit all [Published erratum appears in *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1038]. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:162-169.
64. Gaston RS, Hudson SL, Julian BA, et al.: Impact of donor/recipient size matching on outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:383-388.
65. Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M: The influence of dietary protein intake on specific renal function in man. *J Lab Clin Med* 1954;44:320-322.
66. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr: ASA physical status classifications: A study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49:239-243.
67. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB: Does anesthesia contribute to operative mortality? *JAMA* 1988;260: 2859-2863.
68. Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hili RC: A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesth Analg* 1970;49: 564-566.
69. Marx GF, Mateo CV, Orkin LR: Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology* 1973;39:54-58.
70. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al.: Multi factorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297:845-850.
71. Goldman L: Assessment of the patient with known or suspected ischaemic heart disease for non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1988;61:38-43.
72. Goldman L: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgery: Ten-year status report. *J Cardiothorac Anesth* 1987;1:237-244.
73. Jeffrey CC, Kunsman J, Cullen DJ, Brewster DC: A prospective evaluation of cardiac risk index. *Anesthesiology* 1983;58:462-464.
74. Carliner NH, Fisher ML, Plotnick GD, et al.: Routine preoperative exercise testing in patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985;56:51-58.
75. Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg VS, et al.: Cardiac prognosis in noncardiac geriatric surgery. *Ann Intern Med* 1985;103:832-837.
76. Meguid MM, Mughal MM, Meguid V, Terz JJ: Risk-benefit analysis of malnutrition and perioperative nutritional support: A review. *Nutr Int* 1987;3:25-34.
77. Hensle TW, Askanazi J: Metabolism and nutrition in the perioperative period. *J Urol* 1988; 139:229 - 239.
78. Goldman L, Caldera DL: Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979;50:285-292.
79. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT: Preoperative characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 1990;212:66-81.
80. Beekman GM, van Dorp WT, Van Es LA, et al.: Analysis of donor selection procedure in 139 living-related kidney donors and follow-up results for donors and recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:163-168.
81. Bennett AH, Harrison JH: Experience with living familial renal donors. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:894-898.
82. Blohmé I, Gäbel H, Brynner H: The living donor in renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 64 [Suppl]: 143-151.
83. Connor WT, Van Buren CT, Ployd M, Kahan BD: Anterior extraperitoneal donor nephrectomy. *J Urol* 1981; 126:443-447.

84. Dean S, Rudge CJ, Joyce M, Packham D, Bewick M: Live related renal transplantation: An analysis of 141 donors. *Transplant Proc* 1982;14:65-67.
85. DeMarco T, Amin M, Harty JI: Living donor nephrectomy: Factors influencing morbidity. *J Urol* 1982; 127:1082-1083.
86. Diethelm AG, Sterling WA, Aldrete JS, Shaw JF, Morgan JM: Retrospective analysis of 100 consecutive patients undergoing related living donor renal transplantation. *Ann Surg* 1976; 183:502-510.
87. Dunn JF, Richie RE, MacDonell RC Jr, Nylander WA Jr, Johnson HK, Sawyers JL: Living related kidney donors: A 14-year experience. *Ann Surg* 1986;203:637-643.
88. Eklund B, Eklund P, Lindfors O, Lindström BL: Living donor nephrectomy: Surgical aspects. *Scand J Urol Nephrol* 1981;64[Suppl]:157-161.
89. Farrell RM, Stubenbord WT, Riggio RR, Muecke EC: Living renal donor nephrectomy: Evaluation of 135 cases. *J Urol* 1973; 110:639-642.
90. Hoitsma AJ, Patti LC, Van Es LA, Koene RAP: Long-term follow-up of living kidney donors. *Neth J Med* 1985;28:226-230.
91. Jacobs SC, McLaughlin AP III, Halasz NH, Gittes RF: Live donor nephrectomy. *Urology* 1975;5:175-177.
92. Leary FJ, DeWeerd JH: Living donor nephrectomy. *J Urol* 1973;109:947-948.
93. Lowell JA, Taylor RJ: The evaluation of the living renal donor, surgical techniques and results. *Semin Urol* 1994; 12:102-107.
94. McLoughlin MG: Related living donor nephrectomy. *J Urol* 1976; 116:304.
95. Penn I, Halgrimson CG, Ogden D, Starzl TE: Use of living donors in kidney transplantation in man. *Arch Surg* 1970;101:226-231.
96. Ringdén O, Friman L, Lundgren G, Magnusson G: Living related kidney donors: Complications and long-term renal function. *Transplantation* 1978;25:221-223.
97. Ruiz R, Novick AC, Braun WE, Montague DK, Stewart BH: Transperitoneal live donor nephrectomy. *J Urol* 1980;123:819-821.
98. Schwarz A, Offermann G: Vorteile und Risiken der Nierentransplantation von verwandten Spendern. *Klin Wochenschr* 1989;67:929-935.
99. Smith PB III, Walton K, Lewis EL, Perdue GD Jr, Herndon G Jr: Operative morbidity among 40 living kidney donors. *J Surg Res* 1972;3:199-203.
100. Smith MJV: Living kidney donors. *J Urol* 1973;110: 158-161.
101. Stroom SB, Novick AC, Steinmuller DR, Graneto D: Flank donor nephrectomy: Efficacy in the donor and recipient. *J Urol* 1989; 141: 1099-1101.
102. Thomson NM, Scott DF, Marshall VC, Atkins RC: Living related renal transplantation: Experience in 22 cases. *Aust NZ J Surg* 1979;49:608-612.
103. Uehling DT, Malek GH, Wear JB: Complications of donor nephrectomy. *J Urol* 1974; 111: 745-746.
104. Weiland D, Sutherland DER, Chavers B, et al.: Information on 628 living-related kidney donors at a single institution, with long-term follow-up in 472 cases. *Transplant Proc* 1984; 16:5-7.
105. Weinstein SH, Navarre RJ Jr, Loening SA, Corry RJ: Experience with live donor nephrectomy. *J Urol* 1980; 124:321-323.
106. Yasumura T, Nakai I, Oka T, et al.: Experience with 247 living related donor nephrectomy cases at a single institution in Japan. *Jpn J Surg* 1988; 18:252-258.
107. US Department of Transportation. Traffic safety facts 1993: A compilation of motor vehicle crash data from the fatal accident reporting system and the general estimates system. In: 1993 Motor Vehicle Crash Data from FARS and GES. Washington, DC: US Department of Transportation; 1994:142-145.
108. Fotino S: The solitary kidney: A model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 88-98.
109. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK: Long-term renal function in kidney donors: A comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986;105:1-8.
110. Vincenti F, Amend WJC Jr, Kaysen G, et al.: Long-term renal function in kidney donors. *Transplantation* 1983; 36:626-629.
111. Mathillas Ö, Attman P-O, Aurell M, et al.: Proteinuria and renal function in kidney transplant donors 10-18 years after donor uninephrectomy. *Ups J Med Sci* 1985;90:37-42.
112. Watnick TJ, Jenkins RR, Rackoff P, Baumgarten A, Bia MJ: Microalbuminuria and hypertension in long-term renal donors. *Transplantation* 1988;45:59-65.
113. Chavers BM, Michael AF, Weiland D, Najarian JS, Mauer SM: Urinary albumin excretion in renal donors. *Am J Surg* 1985; 149:343-346.
114. Fehrman t, Widstam U, Lundgren G: Long term consequences of renal donation in humans. *Transplant Proc* 1986; 18:102-105.

115. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, et al.: Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 1986;29:1072-1076.
116. Torres VE, Offord KP, Anderson CF, et al.: Blood pressure determinants in living-related renal allograft donors and their recipients. *Kidney Int* 1987;31:1383-1390.
117. Tapson JS, Marshall SM, Tisdali SR, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DNS: Renal function and blood pressure after donor nephrectomy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1984;21:580-587.
118. Baudoin P, Provoost AP, Molenaar JC: Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis* 1993;21:603-611.
119. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995;48:814-819.
120. Tapson JS: End-stage renal failure after donor nephrectomy. *Nephron* 1986; 42:262-264.
121. Parfrey PS, Hollomby DJ, Gilmore NJ, Knaack J, Schur PH, Guttman RD: Glomerular sclerosis in a renal isograft and identical twin donor: A family study. *Transplantation* 1984;38:343-346.
122. Ramos EL, Tisher CC: Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994;24:142-154.
123. First MR: Living-related donor transplant should be performed with caution in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:S40-42.
124. Zimmerman SW: Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984;22:32-38.
125. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al.: Effect of plasma protein absorption on protein excretion in kidney transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:7-14.
126. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992;92:375-383.
127. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer M: Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int* 1986;30:S44-S50.
128. Stephanian E, Matas AJ, Mauer M, et al.: Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1992;53:755-757.
129. Scheinman JI: Primary hyperoxaluria: Therapeutic strategies for the 90's. *Kidney Int* 1991;40:389-399.
130. Watts RWE, Morgan SH, Danpure CJ, et al.: Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: Clinical report of nine cases. *Am J Med* 1995;90:179-188.
131. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH: Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1994;331:1553-1558.
132. Bachman U, Biava C, Amend W, et al.: The clinical course of IgA-nephropathy and Henoch-Schönlein purpura following renal transplantation. *Transplantation* 1986; 42:511-515.
133. Obermiller LE, Hoy WE, Eversole M, Sterling WA: Recurrent membranous glomerulonephritis in two renal transplants. *Transplantation* 1985;40:100-102.
134. First MR, Mendoza N, Maryniak RK, Weiss MA: Membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation* 1984;38:603-607.
135. Berger BE, Vincenti F, Biava C, Amend WJ, Feduska N, Salvatierra O: De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation* 1983;35:315-319.
136. Rosenberg HG, Martinez PS, Vaccarezza AS, Martinez LV: Morphological findings in 70 kidneys of living donors for renal transplant. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 619-624.
137. Tolkoﬀ-Rubin NE, Cosimi AB, Fuller T, Rubin RH, Colvin RB: IGA nephropathy in HLA-identical siblings. *Transplantation* 1978;26:430-433.
138. Brensilver JM, Mallat S, Scholes J, McCabe R: Recurrent IgA nephropathy in living-related donor transplantation: Recurrence or transmission of familial disease? *Am J Kidney Dis* 1988; 12:147-151.
139. Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA: Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation* 1982;33: 214-216.
140. Suganuma T, Morozumi K, Satoh K, et al.: Studies of IgA nephropathy in renal transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:2123-2127.
141. Remuzzi G, Marchesi D, Misiani R, Mecca G, de Gaetano G, Donati MB: Familial deficiency of a plasma factor stimulating vascular prostacyclin activity. *Thromb Res* 1979; 16:517-525.
142. Lahita RG, Chiorazzi N, Gibofsky A, Winchester RJ, Kunkel HG: Familial systemic lupus erythematosus in males. *Arthritis Rheum* 1983;26:39-44.

143. Steffes MW, Brown DM, Mauer SM: Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. *Diabetes* 1978;27:35-41.
144. O'Donnell MP, Kasiske BL, Daniels FX, Keane WF: Effects of nephron loss on glomerular hemodynamics and morphology in diabetic rats. *Diabetes* 1986;35: 1011-1015.
145. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, et al.: Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992;41:719-722.
146. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease: Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-1165.
147. Earle K, Biverti GC: Familial, hemodynamic and metabolic factors in the predisposition to diabetic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:434-437.
148. Cook JT, Hattersley AT, Levy JC, et al.: Distribution of type II diabetes in nuclear families. *Diabetes* 1993;42: 106-112.
149. The American Diabetes Association: Position statement of the American Diabetes Association: Screening for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12:588-590.
150. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1029-1057.
151. Froguel P, Velho G, Passa P, Cohen D: Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus: Lessons learned from family studies. *Diabetes & Metab* 1993; 19: 1-10.
152. Faustman D, Li XP, Lin HY, et al.: Linkage of faulty major histocompatibility complex class I to autoimmune diabetes. *Science* 1991;254:1756-1761.
153. Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK: Genetic heterogeneity, modes of inheritance, and risk estimates for a joint study of Caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1988;43:799-816.
154. Baisch JM, Weeks T, Giles R, Hoover M, Stastny P, Capra JD: Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1836-1841.
155. Faustman D, Eisenbarth G, Daley J, Breitmeyer J: Abnormal T-lymphocyte subsets in type I diabetes. *Diabetes* 1989;38:1462-1468.
156. Palmer JP, Asplin CM, Ciemons P, et al.: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983;222:1337-1339.
157. Eisenbarth GS: Type 1 diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986;314:1360-1368.
158. Palmer JP, McCulloch DK: Prediction and prevention of IDDM-1991. *Diabetes* 1991;40:943-947.
159. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H: The Bedford Survey: Ten-year mortality rates in newly diagnosed diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;22:79-84.
160. Kobberling J, Beminger D: Natural history of glucose tolerance in relatives of diabetic patients: Low prognostic value of the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 1980;3:21-26.
161. Sayegh HA, Jarrett RJ: Oral glucose tolerance tests and the diagnosis of diabetes: Results of a prospective study based on the Whitchall Survey. *Lancet* 1979;2:431-433.
162. Ziegler AG, Herskowitz RD, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS: Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:762-765.
163. Singer DE, Samet JH, Coley CM, Nathan DM: Screening for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 109: 639-649.
164. Andres R: Aging and diabetes. *Med Clin North Am* 1971;55:835-846.
165. Davidson MB: The effect of aging on carbohydrate metabolism: A review of the English literature and a practical approach to a diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 1979;28:688-705.
166. Zimmet P, Whitehouse S: The effect of age on glucose tolerance: Studies in a Micronesian population with a high prevalence of diabetes. *Diabetes* 1979;28: 617-623.
167. Oats JN, Beischer NA, Grant PT: The emergence of diabetes and impaired glucose tolerance in women who had gestational diabetes. In: Weiss PA, Coustan DR, Eds. *Gestational Diabetes*. New York: Springer-Verlag; 1988:199.
168. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D: Polycystic kidney disease re-evaluated: A population-based study. *Q J Med* 1991;79:477-485.
169. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J. et al.: The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1085-1090.
170. Peters DJ, Spruit L, Saris JJ, et al.: Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1993;5:359-362.
171. Waldherr R, Zerres K, All A, Enders H: Polycystic kidney disease in the fetus [Letter]. *Lancet* 1989;2:274-275.

172. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM: Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343:824-827.
173. Sedman A, Bell P, Mancojohnson M, et al.: Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: A longitudinal study. *Kidney Int* 1987;31:1000-1005.
174. The European Polycystic Kidney Disease Consortium: The PKD1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77:881-894.
175. Pliinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M: Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988;2:1005-1007.
176. Kashtan CE, Michael A: Alport syndrome: From bedside to genome to bedside. *Am J Kidney Dis* 1993;22: 627-640.
177. Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL, Shows TB: Molecular genetics of Alport syndrome. *Kidney Int* 1993; 43:38-44.
178. Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, et al.: Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 1994;8:77-81.
179. Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, et al.: Immunohistochemical study of alpha 1-5 chains of type IV collagen in hereditary nephritis. *Kidney Int* 1994;46: 1413-1421.
180. Grunfeld JP: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985;27:83-92.
181. Rumpelt HJ: Hereditary nephropathy (Alport's syndrome): Correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 1980;13:203-207.
182. Yoshioka K, Hino S, Takemura T, et al.: Type IV collagen alpha-5 chain: Normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1994;144:986-996.
183. Cheong HI, Kashtan CE, Kim Y, Kleppel MM, Michall AF: Immunohistologic studies of type IV collagen in anterior lens capsule of patients with Alport syndrome. *Lab Invest* 1994;70:553-557.
184. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, et al.: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 1990;248:1224-1227.
185. Antignac C, Knebelmann B, Drouot L, et al.: Deletions in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome: Characterization of the pathological transcripts in nonrenal cells; Correlation with disease expression. *J Clin Invest* 1994;93:1195-1207.
186. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, et al.: Thin-basement-membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320:1418.
187. Shah B, First MR, Mendoza NC, Clyne DH, Alexander JW, Weiss MA: Alport's Syndrome: Risk of glomerulonephritis induced by anti-glomerular-basement-membrane antibody after renal transplantation. *Nephron* 1988;50:34-38.
188. Kashtan CE, Butkowski R.J, Kleppel MM, First MR, Michael AF: Posttransplant anti-glomerular basement membrane nephritis is related males with Alport syndrome. *J Lab Clin Med* 1990; 116:508-515.
189. Mariani A.J, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A: The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including risk-benefit and cost-effective analysis. *J Urol* 1989;141: 350-355.
190. Schroder FH: Microscopic hematuria requires investigation. *Br Med J* 1994;309:70-72.
191. Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Harris KP, Walls J, Feehally J: Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med* 1994;87:329-335.
192. From P, Ribak J, Benbassat J: Significance of microhaematuria in young adults. *Br Med J* 1984;288:20-22.
193. Mohr DN, Offord KP, Melton J III: Asymptomatic microhematuria and urologic disease: A population-based study. *JAMA* 1986;256:224-229.
194. Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazake J: Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: A prospective study of 1034 patients. *J Urol* 1990; 144:99-101.
195. Sutton JM: Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1988; 148:2629.
196. Sobh MA, Moustafa FE, el-Din Saleh MA, Tawflk A, Ghoneim MA: Study of asymptomatic microscopic hematuria in potential living related kidney donors. *Nephron* 1993;65:190-195.
197. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, Ed. *The Kidney*. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.
198. Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR: Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: Results of a 20-year followup. *Ann Intern Med* 1982;97:516-519.
199. The Joint Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program: The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1993.

200. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Bland S, Laragh JH: How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-228.
201. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G: Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597-601.
202. Staessen JA, Fagard RH, Lijnen PJ, Thijs L, Van Hoof R, Amery AK: Mean and range of the ambulatory blood pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;67:723-727.
203. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, et al. Variability between current definitions of "normal" ambulatory blood pressure: Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992;20:555-562.
204. Riehle RA Jr, Steckler R, Naslund EB, Riggio R, Cheigh J, Stubenbord W: Selection criteria for the evaluation of living related renal donors. *J Urol* 1990;144:845-848.
205. Kar PM, Popili S, Hatch D: Renal transplantation: Donor with renal stone disease. *Clin Nephrol* 1994;42: 347-348.
206. van Gansbeke D, Zalcman M, Matos C, Simon J, Kinnaert P, Struyven J: Lithiasic complications of renal transplantation: The donor graft lithiasis concept. *Urol Radiol* 1985;7:157-160.
207. Lerut J, Lerut T, Gruwez JA, Michielsen P: Donor graft lithiasis-unusual complication of renal transplantation. *Urology* 1979;14:627-628.
208. Coe FL, Favus MJ. Nephrolithiasis. In: Brenner BM, Rector FC Jr, Eds. *The Kidney*. Boston: WB Saunders; 1991:1728-1767
209. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ: The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989;111: 1006-1009.
210. Sutherland JW, Parks JH, Coe PL: Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11:267-269.
211. Glowacki LS, Becroft ML, Cook RJ, et al.: The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol* 1992; 147: 319-321.
212. Riese RJ, Sakhaee K: Uric acid nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992; 148:765-771.
213. Adams PS, Roub VJL: Outpatient angiography and intervention radiology: Safety and cost benefits. *Radiology* 1984;151:81-82.
214. Sherwood T, Ruutu M, Chisholm GD: Renal angiography problems in live kidney donors. *Br J Radiol* 1978; 51:99-105.
215. Barrett BJ: Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:125-137.
216. Spencer W, Streem SB, Geisinger MA, et al.: Outpatient angiographic evaluation of living renal donors. *J Urol* 1988;140:1364-1366.
217. Wolfel DA, Lovett BP, Ortenburger AI, Johnson LS, Sommerville DL: Outpatient arteriography: Its safety and cost effectiveness. *Radiology* 1984; 153:363-364.
218. Strauser GD, Stables DP, Weil R III: Optimal technique of renal arteriography in living renal transplant donors. *Am J Roentgenology* 1978; 131:813- 816.
219. Rabe FE, Smith EJ, Yune HY, Klatte EC, Leapman SB, Filo RS: Limitations of digital subtraction angiography in evaluating potential renal donors. *Am J Roentgenol* 1983; 141:91-93.
220. Flechner SM, Sandler CM, Ben-Menachem Y, Van Buren CT, Kahan BD: Evaluation of living related kidney donors using digital subtraction angiography. *Cleveland Clin Q* 1984;51: 339-343.
221. McElroy J, Novick AC, Streem SB, et al.: A prospective analysis of the accuracy and cost-effectiveness of digital subtraction angiography for living-related renal donor evaluation. *Transplantation* 1986;42:23-27.
222. Clark RA, Alexander ES: Digital subtraction angiography of the renal arteries: Prospective comparison with conventional arteriography. *Invest Radiol* 1983;18:6-10.
223. Hiraga S, Tanaka K, Watanabe J, et al.: Living unrelated donor renal transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:1320-1322.
224. Meyers SP, Talagala SL, Totterman S, et al.: Evaluation of the renal arteries in kidney donors: Value of three-dimensional phase-contrast MR angiography with maximum-intensity-projection or surface rendering. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 117-121.
225. Debatin JF, Sostman HD, Knelson M, Argabright M, Spritzer CE: Renal magnetic resonance angiography in the preoperative detection of supernumerary renal arteries in potential kidney donors. *Invest Radiol* 1993; 28:882-889.
226. Derauf B, Goldberg ME: Angiographic assessment of potential renal transplant donors. *Radiol Clin North Am* 1987;25:261-265.
227. Rubin GD, Alfrey EJ, Dake MD, et al.: Assessment of living renal donors with spiral CT. *Radiology* 1995; 195: 457-462.
228. Alfrey EJ, Rubin GD, Kuo PC, et al.: The use of spiral computed tomography in the evaluation of living donors for kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 643-645.

229. Lindgren BW, Demos T, Marsan R, et al.: Renal computed tomography with 3-dimensional angiography and simultaneous measurement of plasma contrast clearance reduce the invasiveness and cost of evaluating living renal donor candidates. *Transplantation* 1996;61:219-223.
230. Hricko GM, Birtch AG, Bennett AH, Wilson RE: Factors responsible for urinary fistula in the renal transplant recipient. *Ann Surg* 1973; 178:609-615.
231. Roza AM, Perloff LJ, Najl A, Grossman RA, Barker CF: Living-related donors with bilateral multiple renal arteries: A twenty-year experience. *Transplantation* 1989; 47:397-399.
232. Rossi M, Alfani D, Berloco P, et al.: Bench surgery for multiple renal arteries in kidney transplantation from living donor. *Transplant Proc* 1991;23:2328-2329.
233. Linder R, Billing H, Tibell A, Tyden G, Groth C-G: Fibromuscular dysplasia in donor kidneys - experience with three cases. *Transpl Int* 1989;2:228-231.
234. Nghiem DD, Schulak JA, Bonsib SM, Ercolani L, Corry RJ: Fibromuscular dysplasia: An unusual cause of hypertension in the transplant recipient. *Transplant Proc* 1984; 16:555-558.
235. Liischer TF, Lie JT, Stanson AW, Houser OW, Hollier LH, Sheps SG: Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc* 1987;62:931-952.
236. Pohl MA, Novick AC: Natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease: Clinical implications. *Am J Kidney Dis* 1985;5: A120-A130.
237. Goncharenko V, Gerlock AJ Jr, Shaff MI, Hollifield JW: Progression of renal artery fibromuscular dysplasia in 42 patients as seen on angiography. *Radiology* 1981; 139:45-51.
238. Spanos PK, Simmons RL, Rattazzi LC, Goldberg ME, Najarian JS: The fate of kidney transplants from donors with minor renal abnormalities. *Surgery* 1974;76: 252-258.
239. Garcia VD, Keitel E, Garcia CD, et al.: Successful transplants using living donor kidneys with impaired function. *Transplant Proc* 1992;24:2750-2751.
240. Dandavino R, Beaudry C, Girard R, Bastien E, Pison C, Houde M: Growth response of an adult hypoplastic kidney transplanted in a living-related recipient. *Transplantation* 1985;40:723-724.
241. Gradus D, Ettenger RB, Fine PN: Successful renal transplantation of a poorly functioning HLA-identical kidney with reflux nephropathy. *Transplantation* 1987; 44: 578-579.
242. Waltzer WC, Engen DE, Stanson AW, Sterioff S, Zincke H: Use of radiographically abnormal kidneys in living-related donor renal transplantation. *Nephron* 1985; 39: 302-305.
243. Spanos PK, Weil R, Simmons PL, Najarian JS: Successful transplantation of ectopic kidneys from living related donors. *Am J Surg* 1976; 131:360-362.
244. Brandina L, Fraga AMA, Bergonse MRR, et al.: Kidney transplantation: The use of abnormal kidneys. *Nephron* 1983;35:78-81.