



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Λοιμώξεις στη μεταμόσχευση νεφρού

ΤΣΟΓΙΑ ΕΥΘΥΜΙΑ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Τριμελής επιτροπή:

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ζαρογιάννης Σωτήριος, Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Δεκέμβριος, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Title: Infections in kidney transplantation

TSOGIA EYTHIMIA

Examination, committee:

Stefanidis Ioannis (supervisor), Professor of Medicine-Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, stefanid@uth.gr

Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, teleftheriadis@yahoo.com

Zarogiannis Sotirios, Professor of Physiology, Department of Medicine, University of Thessaly, szarog@med.uth.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί σήμερα την πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Παρά τις σημαντικές προόδους στις χειρουργικές τεχνικές και την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, οι λοιμώξεις παραμένουν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους λήπτες μοσχευμάτων. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα πιο πρόσφατα δεδομένα σχετικά με το φάσμα των λοιμώξεων που εμφανίζονται σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν δερματικές, αναπνευστικές, ενδοκοιλιακές και νευρολογικές εκδηλώσεις, με ιδιαίτερη έμφαση στις ιογενείς λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ιό Epstein-Barr (EBV), ερπητοϊούς και πολυομαϊούς. Ο ιός BK μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νεφροπάθεια στο 2-8% των ληπτών, ενώ ο EBV σχετίζεται με την ανάπτυξη μετα-μεταμοσχευτικής λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (PTLD). Οι ιοί της ηπατίτιδας (HBV, HCV) επηρεάζουν σημαντικά τη μακροπρόθεσμη έκβαση, ενώ οι λοιμώξεις που προέρχονται από τον δότη (DDIs), αν και σπάνιες (1%), σχετίζονται με υψηλή θνητότητα (40%). Η διαχείριση των λοιμώξεων απαιτεί εξισορρόπηση μεταξύ επαρκούς ανοσοκαταστολής και αποτελεσματικής αντιμετώπισης των παθογόνων. Η έγκαιρη διάγνωση, η προληπτική θεραπεία και η τακτική παρακολούθηση είναι κρίσιμες για τη βέλτιστη έκβαση. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντικών φαρμάκων άμεσης δράσης και της στοχευμένης ανοσοθεραπείας, προσφέρουν ελπιδοφόρες προοπτικές για την αντιμετώπιση αυτών των σύνθετων λοιμώξεων.

Λέξεις Κλειδιά: μεταμόσχευση νεφρού, λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, ανοσοκαταστολή, επιπλοκές μεταμόσχευσης

ABSTRACT

Kidney transplantation is currently the most effective treatment option for patients with end-stage renal disease. Despite significant advances in surgical techniques and immunosuppressive therapy, infections remain a major cause of morbidity and mortality in transplant recipients. This review summarizes the most recent data on the spectrum of infections occurring in patients after kidney transplantation. Infections include cutaneous, respiratory, intra-abdominal and neurological manifestations, with particular emphasis on viral infections from cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), herpesviruses and polyomaviruses. BK virus can cause severe nephropathy in 2-8% of recipients, while EBV is associated with the development of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Hepatitis viruses (HBV, HCV) significantly affect long-term outcome, while donor-derived infections (DDIs), although rare (1%), are associated with high mortality (40%). Management of infections requires a balance between adequate immunosuppression and effective pathogen control. Early diagnosis, preventive treatment and regular follow-up are critical for optimal outcome. Newer therapeutic approaches, including direct-acting antiviral drugs and targeted immunotherapy, offer promising prospects for the treatment of these complex infections.

Keywords: kidney transplantation, infections, viral infections, immunosuppression, transplantation complications

Περιεχόμενα

<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	6
<u>1. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ</u>	8
<u>1.1 Ιστορική Αναδρομή Μεταμόσχευσης νεφρού</u>	8
<u>1.2 Ανατομία και φυσιολογία νεφρών</u>	9
<u>1.2 Επιλογή Ασθενή – Δέκτη μεταμόσχευσης</u>	11
<u>1.3 Επιλογή δότη οργάνου</u>	14
<u>1.4 Καταλληλότητα για μεταμόσχευση και διατήρηση του μοσχεύματος</u>	16
<u>1.5 Χειρουργική Τεχνική και Θεραπεία των ασθενών (δότη και δέκτη)</u>	17
<u>1.7 Επιπλοκές μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού</u>	19
<u>1.8 Απόρριψη Μοσχεύματος</u>	21
<u>2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</u>	22
<u>3. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΣΤΕΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ</u>	23
<u>4. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ</u>	28
<u>4.1 Τύποι Λοιμώξεων</u>	28
<u>4.1.1. Βακτηριαμία</u>	28
<u>4.1.2 Πνευμονία</u>	29
<u>4.1.3 Ενδοκοιλιακές και γαστρεντερικές λοιμώξεις</u>	31
<u>4.1.4 Ηπατίτιδα</u>	32
<u>4.1.5 Λοιμώξεις του νευρικού συστήματος</u>	35
<u>4.2 Ειδικά προβλήματα λοιμώξεων σε λήπτες μοσχευμάτων</u>	38
<u>4.2.1 Ερπητοιοί</u>	38
<u>4.2.2 Κυτταρομεγαλοϊός</u>	40
<u>4.2.3 Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος</u>	42
<u>4.2.4 Ιός Πολυόμα (Polyoma Virus)</u>	44
<u>4.2.5 Ανθρώπινος Ιός Έρπη 8 (Kaposi Sarcoma Herpes Virus)</u>	46
<u>4.2.6 Λεμφοϋπερπλαστική νόσος και λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr</u>	47
<u>4.2.7 Ιός του Δυτικού Νείλου</u>	49
<u>4.2.8 Λοιμώξεις που προέρχονται από το δότη του μοσχεύματος</u>	50
<u>4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	51
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	54

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού έχει αναδειχθεί ως μια από τις σημαντικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, με σημαντικές προόδους στις χειρουργικές τεχνικές και τα ανοσοκατασταλτικά φαρμακολογικά σχήματα να συμβάλλουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Μόνο το 2020, πραγματοποιήθηκαν 17.600 μεταμοσχεύσεις νεφρού στις Ηνωμένες Πολιτείες, αντικατοπτρίζοντας την αυξανόμενη επικράτηση αυτής της διαδικασίας (Yamagata, 2023). Ενώ οι σύγχρονες πρακτικές μεταμόσχευσης έχουν βελτιώσει δραματικά τα ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος και των ασθενών, οι λοιμώξεις παραμένουν μια ιδιαίτερα σημαντική πρόκληση στη μετεγχειρητική φροντίδα, αποτελώντας τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των ληπτών με λειτουργικά μοσχεύματα, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Agrawal, 2022). Η πολυπλοκότητα της διαχείρισης των μετεγχειρητικών λοιμώξεων πηγάζει από την αναγκαία εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η οποία δημιουργεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της πρόληψης της απόρριψης οργάνων και της διατήρησης επαρκούς ανοσολογικής λειτουργίας. Αυτή η ανοσοκατεσταλμένη κατάσταση εκθέτει τους λήπτες σε πολλαπλούς κινδύνους λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων των παθογόνων που προέρχονται από τον δότη, των νοσοκομειακών λοιμώξεων, των λοιμώξεων της κοινότητας και της επανενεργοποίησης λανθανόντων οργανισμών. Μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 70% των ληπτών μοσχεύματος νεφρού εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης εντός των πρώτων τριών ετών μετά τη μεταμόσχευση, υπογραμμίζοντας το μέγεθος αυτής της κλινικής πρόκλησης (Pontrelli, 2020, Hartzell, 2020).

Έχουν εντοπιστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την ευαισθησία των ασθενών στις μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Σε αυτούς τους παράγοντες, περιλαμβάνονται χαρακτηριστικά του λήπτη όπως η ηλικία (≤ 18 ή ≥ 50 ετών), το γυναικείο φύλο, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης και υποκείμενες παθήσεις όπως ο συστηματικός ερυθρεματοειδής λύκος (ΣΕΛ) ή ο σακχαρώδης διαβήτης ως πρωταρχική αιτία της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον δότη παίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που αφορούν οριακούς δότες, δωρεά μετά από καρδιακό θάνατο και θετική

κατάσταση κυτταρομεγαλοϊού (CMV+) (Alangarden, 2006). Επίσης, ο γηράσκων πληθυσμός παρουσιάζει πρόσθετες πολυπλοκότητες στη διαχείριση των λοιμωδών νόσων μετά τη μεταμόσχευση. Με τους ηλικιωμένους να αποτελούν σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων ESRD και περίπου το 20,8% των μεταμοσχεύσεων νεφρού να πραγματοποιείται σε λήπτες ηλικίας ≥ 65 ετών, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό. Παρά τους αυξημένους κινδύνους που σχετίζονται με την ανοσοκαταστολή σε ηλικιωμένους λήπτες, η μεταμόσχευση νεφρού συνεχίζει να επιδεικνύει οφέλη θνησιμότητας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες σε σύγκριση με τη συντηρητική αιμοκάθαρση, με μελέτες να δείχνουν 68% μείωση της συνολικής θνησιμότητας και 61% χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας ειδικά σε λήπτες ηλικίας 60-74 ετών (Knoll, 2013, Kim, 2020, Danovitch, 2007).

Το πεδίο των λοιμωδών νόσων στις μεταμοσχεύσεις έχει εξελιχθεί σημαντικά από την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού. Οι σύγχρονες προσεγγίσεις στην πρόληψη και διαχείριση των λοιμώξεων ενσωματώνουν ολοκληρωμένο προ-μεταμοσχευτικό έλεγχο τόσο των δοτών όσο και των ληπτών, στρατηγικά πρωτόκολλα εμβολιασμού και στοχευμένη αντιμικροβιακή προφύλαξη. Αυτές οι παρεμβάσεις έχουν συμβάλει επιτυχώς στην καθυστέρηση και μείωση της συχνότητας των μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Ωστόσο, η επιμονή των επιπλοκών που σχετίζονται με λοιμώξεις υπογραμμίζει την ανάγκη για συνεχή επαγρύπνηση και πρόοδο στις στρατηγικές πρόληψης (Agrawal, 2020).

Η κατανόηση του χρονοδιαγράμματος και των μοτίβων των λοιμωδών επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι καθοριστική για τη βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, συγκεκριμένοι τύποι λοιμώξεων τείνουν να εμφανίζονται σε χαρακτηριστικά χρονικά σημεία μετά τη μεταμόσχευση, επηρεαζόμενοι από παράγοντες όπως ο βαθμός ανοσοκαταστολής, οι εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και τα πρωτόκολλα προφύλαξης. Αυτή η χρονική συσχέτιση, παρέχει ένα πλαίσιο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση κινδύνου και καθοδηγεί την εφαρμογή προληπτικών μέτρων καθ' όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου (Fishman, 2017, Fiorentino, 2019).

Με βάση τα προαναφερθέντα, γίνεται αντιληπτή η σημασία που δίνεται στη βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη μελέτη των λοιμώξεων γύρω από τη διαδικασία της μεταμόσχευσης νεφρού. Ωστόσο, αποτελεί επιστημονικό κενό, το γεγονός ότι

δεν υπάρχει πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η οποία να συνοψίζει τα πιο πρόσφατα δεδομένα από τις σχετικές επιστημονικές δημοσιεύσεις. Με βάση το συγκεκριμένο επιστημονικό κενό, ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εύρεση των πιο πρόσφατων δεδομένων της βιβλιογραφίας σχετικά με τις λοιμώξεις στη μεταμόσχευση νεφρού.

1. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

1.1 Ιστορική Αναδρομή Μεταμόσχευσης νεφρού

Στο σύγχρονο ιατρικό πεδίο, η μεταμόσχευση νεφρού αναδεικνύεται ως η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Ανάμεσα στις διάφορες μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, η νεφρική μεταμόσχευση κατέχει την πρώτη θέση τόσο σε συχνότητα όσο και σε ποσοστά επιτυχίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη μεταφορά ενός υγιούς νεφρού, είτε από ζώντα είτε από αποβιώσαντα δότη, σε έναν ασθενή με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία, με στόχο την αποκατάσταση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Η σημαντική εξέλιξη που έχει υποστεί το πεδίο των μεταμοσχεύσεων νεφρού τα τελευταία πενήντα χρόνια, από την πρώτη επιτυχή επέμβαση του Dr. Joseph Murray το 1954, έχει οδηγήσει σε εντυπωσιακή βελτίωση των αποτελεσμάτων (Hatzinger, 2016). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση απολαμβάνουν σημαντικά καλύτερη ποιότητα ζωής και προσδόκιμο επιβίωσης, με εκτιμώμενο όφελος δέκα επιπλέον έτη ζωής, συγκριτικά με όσους παραμένουν στη θεραπευτική παρέμβαση της αιμοκάθαρσης. Η επιτυχία αυτής της θεραπευτικής μεθόδου στηρίζεται ουσιαστικά στη δωρεά οργάνων, μια πράξη υψηλού ανθρωπισμού και κοινωνικής αλληλεγγύης, που προσφέρει νέες προοπτικές ζωής στους πάσχοντες συνανθρώπους που νοσούν. Οι σύγχρονες εξελίξεις στην ανοσολογία και τον τομέα της ιατρικής που σχετίζεται με τις μεταμοσχεύσεις, έχουν διευρύνει σημαντικά τα κριτήρια επιλογής τόσο των δοτών όσο και των ληπτών, καθιστώντας τη μεταμόσχευση νεφρού μια ευρέως αποδεκτή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή (Colaneri, 2014, Garcia, 2012).

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί ορόσημο της ιατρικής του 20ού αιώνα, σηματοδοτώντας μια επαναστατική εξέλιξη στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας. Πριν την καθιέρωσή της, οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονταν κυρίως σε μηχανικές μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Σήμερα, η μεταμόσχευση νεφρού δεν αποτελεί απλώς μια αποδεκτή θεραπευτική επιλογή, αλλά ζωτική αναγκαιότητα για πολλούς ασθενείς, προσφέροντας σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής και την κοινωνική επανένταξή τους (Colaneri, 2014). Οι πρώτες πειραματικές προσπάθειες μεταμόσχευσης έλαβαν χώρα στη Γαλλία και τη Γερμανία μεταξύ του χρονικού διαστήματος 1906-1923, χρησιμοποιώντας όργανα από θηλαστικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, χωρίς όμως να σημειωθεί επιτυχία. Το πρώτο πραγματικό ορόσημο στην ιστορία των μεταμοσχεύσεων ήρθε το 1954, όταν ο χειρουργός Murray και ο νεφρολόγος Merrill πραγματοποίησαν την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση μεταξύ διδύμων, με τον λήπτη να επιβιώνει για περισσότερες από δύο δεκαετίες. Επίσης, καθοριστική υπήρξε και η συμβολή του Sir Peter Medawar το 1944, ο οποίος αναγνώρισε την απόρριψη ως ανοσολογικό φαινόμενο, στρέφοντας τις αντίστοιχες ερευνητικές προσπάθειες προς την ανοσοκαταστολή. Η επαναστατική ανακάλυψη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στο Πανεπιστήμιο του Κολοράντο το 1962 άνοιξε νέους ορίζοντες στον τομέα των μεταμοσχεύσεων. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις, η ιστοσυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη παραμένει ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες στις μετομοσχεύσεις, καθώς ακόμη και τα πιο προηγμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα δεν μπορούν να αποτρέψουν πλήρως την οξεία αντίδραση απόρριψης του μοσχεύματος από προϋπάρχοντα αντισώματα (Lemone, 2014).

1.2 Ανατομία και φυσιολογία νεφρών

Οι νεφροί είναι ένα από τα ζεύγη οπισθοπεριτοναϊκών οργάνων στο σώμα. Το διάφραγμα εφάπτεται με τους νεφρούς άνω και οπίσθια, μαζί με τη 12η πλευρά. Ο δεξιός νεφρός συνορεύει με τη δεξιά κολική καμπή, το ήπαρ (ηπατονεφρικός σύνδεσμος), το δωδεκαδάκτυλο και την κεφαλή του παγκρέατος πρόσθια. Ο αριστερός νεφρός συνορεύει με τη σπληνική καμπή του κόλου, τα σπληνικά αγγεία και το πάγκρεας προσθιοάνω. Ο αριστερός νεφρός επίσης σχετίζεται με τον σπλήνα, ο οποίος είναι προσθιοέσω και συνδέεται μέσω του σπληνονεφρικού συνδέσμου. Κατώτερα και οπίσθια, και οι δύο νεφροί βρίσκονται

πάνω και δίπλα στον ψοίτη μυ έσω. Ο άνω πόλος και των δύο νεφρών περιλαμβάνει τα επινεφρίδια. Και οι δύο νεφροί περιβάλλονται από την περινεφρική περιτονία, γνωστή με τον όρο περιτονία του Gerota (Moinuddin, 2015).

Στην κλασική ανατομική θέση, οι πυλαίες δομές του νεφρού οργανώνονται από πρόσθια προς οπίσθια με την ακόλουθη σειρά: νεφρική φλέβα, νεφρική αρτηρία και ουρητήρας/νεφρική πύελος. Οι νεφρικές αρτηρίες εκφύονται απευθείας από την αορτή πλάγια, ακριβώς κάτω από την έκφυση της άνω μεσεντέριας αρτηρίας για να τροφοδοτήσουν κάθε νεφρό. Η δεξιά νεφρική αρτηρία διέρχεται πίσω από την κάτω κοίλη φλέβα. Η νεφρική αρτηρία στη συνέχεια διαιρείται στους πρόσθιους και οπίσθιους κλάδους της. Ο πρόσθιος κλάδος παρέχει το 75% του αίματος στον νεφρό και ο οπίσθιος κλάδος παρέχει το 25%. Οι αρτηριακοί κλάδοι διαιρούνται σε τμήματα· ο πρόσθιος κλάδος διαιρείται σε τέσσερα τμήματα: κορυφαίο, άνω, μέσο και κάτω, και ο οπίσθιος κλάδος γίνεται ο οπίσθιος τμηματικός κλάδος. Οι τμηματικές αρτηρίες είναι τελικές αρτηρίες και έτσι δεν παρουσιάζουν παράπλευρη κυκλοφορία. Συνεπώς, το παρέγχυμα που τροφοδοτούν είναι επιρρεπές σε ισχαιμική βλάβη σε περίπτωση που τραυματιστούν/αποφραχθούν. Τέλος, η περαιτέρω διακλάδωση των τμηματικών αρτηριών δίνει γένεση στις μεσολοβίες αρτηρίες, στη συνέχεια στις τοξοειδείς αρτηρίες και τελικά στις μεσολοβίδες αρτηρίες (Moinuddin, 2015).

Η νεφρική φλέβα βρίσκεται συνηθέστερα πρόσθια της νεφρικής αρτηρίας. Παρόμοια με την αρτηριακή κατανομή, τα τριχοειδή του φλεβικού πλέγματος συνενώνονται σε τοξοειδείς φλέβες, οι οποίες στη συνέχεια εκβάλλουν στις μεσολοβίδες φλέβες, στελέχη και τελικά στη νεφρική φλέβα. Η δεξιά νεφρική φλέβα είναι συχνά βραχεία δεδομένης της σύστοιχης θέσης της κάτω κοίλης φλέβας, εκβάλλει απευθείας στην κοίλη και δεν διαιρείται σε μικρότερες φλέβες. Η αριστερή νεφρική φλέβα πορεύεται πρόσθια της αορτής για να φτάσει στην κάτω κοίλη φλέβα. Ως εκ τούτου, είναι 2 έως 3 φορές μακρύτερη από τη δεξιά νεφρική φλέβα. Σε αντίθεση με τη δεξιά νεφρική φλέβα, η αριστερή νεφρική φλέβα έχει πολλές διακλαδώσεις και πιο συγκεκριμένα τις: γοναδική φλέβα, επινεφριδιακή φλέβα, κάτω φρενική, οσφυϊκή και παρασπονδυλικές φλέβες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η άνω μεσεντέρια αρτηρία, μπορεί να εντοπιστεί πρόσθια και άνω της αριστερής νεφρικής φλέβας καθώς διασταυρώνεται με την αορτή. Ο αριστερός νεφρός προτιμάται στη δωρεά από ζώντες δότες

λόγω του επιπλέον μήκους του, το οποίο τείνει να κάνει την αναστόμωση τεχνικά ευκολότερη κατά τη χειρουργική επέμβαση της μεταμόσχευσης (Mahadevan, 2019).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (ESRD – End Stage Renal Disease) παρουσιάζει ραγδαία αύξηση, με τον σακχαρώδη διαβήτη και την υπέρταση να αποτελούν τις συχνότερες αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας. Οι λοιπές αιτίες της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) και της ESRD κατηγοριοποιούνται σε προνεφρικές (χρόνια ή οξεία ισχαιμία), ενδονεφρικές (σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση) και μετανεφρικές (νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, απόφραξη) (Abbasi, 2010). Οι ασθενείς που φτάνουν στο στάδιο 4 της χρόνιας νεφρικής νόσου, με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR – Glomerular Filtration Rate) κάτω από 30 mL/min/1.73 m², χρειάζονται τακτική παρακολούθηση από εξειδικευμένο νεφρολόγο και ενημέρωση σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης. Ελλείψει αντενδείξεων για μεταμόσχευση, ο νεφρολόγος θα παραπέμψει τον ασθενή σε μεταμοσχευτικό κέντρο, εκτός από την έναρξη των απαραίτητων παρεμβάσεων για πιθανή έναρξη αιμοκάθαρσης. Είναι σαφές από τα δεδομένα της κλινικής πρακτικής ότι υπάρχει όφελος επιβίωσης για τους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού έναντι εκείνων που παραμένουν σε αιμοκάθαρση. Αντίθετα, το χρονικό διάστημα στο οποίο ένας ασθενής παραμένει σε αιμοκάθαρση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χειρότερη έκβαση στους ασθενείς με ESRD (Meier – Krisesche, 2001). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι προτεραιότητα για μεταμόσχευση δίνεται σε παιδιά και νέους, καθώς και σε ασθενείς με δυσκολία προσαρμογής στην αιμοκάθαρση ή ανεπαρκή αρτηριοφλεβική επικοινωνία (Wolfe, 1999).

Απόλυτες αντενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού αποτελούν η αδυναμία ανοχής χειρουργείου λόγω σοβαρής καρδιακής ή πνευμονικής νόσου, ενεργός κακοήθεια, ενεργός λοίμωξη, ενεργός χρήση ουσιών και μη ελεγχόμενη ψυχιατρική νόσος. Οι σχετικές αντενδείξεις ποικίλλουν ανάλογα με το υγειονομικό σύστημα και τη γεωγραφική περιοχή στην οποία διαμένει ο ασθενής περιλαμβάνοντας νοσογόνο παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$), ιστορικό μη συμμόρφωσης με το πρόγραμμα αιμοκάθαρσης ή φαρμακευτικής αγωγής, ευθραυστότητα και περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης (Abramowicz, 2015).

1.2 Επιλογή Ασθενή – Δέκτη μεταμόσχευσης

Οι περισσότεροι ασθενείς με ESRD έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες και επιπλοκές οι οποίες προκύπτουν σαν επακόλουθο της νεφρικής νόσου. Ως εκ τούτου, ελέγχονται προσεκτικά για την ικανότητά τους να ανεχθούν τη χειρουργική επέμβαση και την επακόλουθη ανοσοκαταστολή που συνοδεύει τη μεταμοσχευτική χειρουργική. Στις επόμενες παραγράφους ακολουθεί μια περίληψη της αξιολόγησης των συννοσηρών καταστάσεων οι οποίες πρέπει να εκτιμηθούν πριν ληφθεί η απόφαση για την επιλογή του ασθενή για την καταλληλότητα της μεταμόσχευσης:

Καρδιαγγειακή Νόσος: Οι περισσότεροι ασθενείς με ESRD απαιτούν προσεκτική καρδιαγγειακή αξιολόγηση με μη επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις για όσους βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ή έχουν σχετικά συμπτώματα. Για παράδειγμα, το υπερηχοκαρδιογράφημα κόπωσης με δοβουταμίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει ανώτερη ακρίβεια στην πρόβλεψη περιεγχειρητικών καρδιακών συμβαμάτων. Η συγκεκριμένη αξιολόγηση είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού η κύρια αιτία θανάτου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι η καρδιαγγειακή νόσος. Επομένως, εάν οι μη επεμβατικές εξετάσεις είναι θετικές, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβληθούν σε καρδιακή επαναγγείωση πριν τη μεταμοσχευτική χειρουργική (Pillmore, 2010).

Αγγειακή Εγκεφαλική Νόσος: Κάθε ασθενής με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συμπεριλαμβανομένου παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, θα πρέπει να αξιολογείται για πιθανή νόσο καρωτίδων, εάν δεν έχει ήδη γίνει αυτή η διαγνωστική εξέταση. Επιπλέον, οποιοδήποτε ιστορικό πολυκυστικής νεφρικής νόσου και συνοδών συμπτωμάτων απαιτεί μαγνητική αγγειογραφία για έλεγχο ανευρυσμάτων. Εξίσου σημαντική είναι και η αξιολόγηση μέσω ψηλάφησης των μηριαίων και ποδικών σφίξεων. Περαιτέρω απεικόνιση (υπερηχογράφημα duplex & CT) και πιθανή παραπομπή σε αγγειοχειρουργό θα πρέπει να εξετάζονται σε περίπτωση ανωμαλιών στην εξέταση περιφερικών σφύξεων, ιστορικό ενδεικτικό PVD, και ανησυχίες σχετικά με επαρκή λαγόνια αρτηριακή ροή, την προοριζόμενη θέση εμφύτευσης. Οποιαδήποτε επαναγγείωση κρίνεται απαραίτητη θα πρέπει ιδανικά να πραγματοποιείται πριν τη μεταμόσχευση (Coleman, 2014).

Ευθραυστότητα: Υπάρχουν διάφορα τεστ ευθραυστότητας για να καθοριστεί η καταλληλότητα των υποψηφίων για μεταμόσχευση οι οποίοι είναι μεγαλύτερης ηλικίας. Το τεστ ευθραυστότητας είναι μια σύντομη δοκιμασία φυσικής απόδοσης από την οποία

υπολογίζεται μια αντικειμενική βαθμολογία. Τα κριτήρια ευθραυστότητας Fried μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, και οι τομείς τους περιλαμβάνουν ακούσια απώλεια βάρους, αυτο-αναφερόμενη εξάντληση, αδυναμία (δύναμη λαβής), αργή ταχύτητα βάδισης και χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Αυτές οι κλίμακες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στον ηλικιωμένο πληθυσμό, ιδιαίτερα σε εκείνους τους πιθανούς λήπτες άνω των 60 ετών (McAdams, 2015).

Γαστρεντερική Νόσος: Οποιοσδήποτε ασθενής έχει οικογενειακό ή προσωπικό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή είναι σε ηλικία άνω των 50 ετών θα πρέπει να υποβάλλεται σε κολonosκόπηση ελέγχου σύμφωνα με τις συστάσεις κατά USPSTF. Οποιοσδήποτε με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατική νόσο θα πρέπει να συμβουλευτεί ηπατολόγο για πιθανή εξέταση συνδυασμένης μεταμόσχευσης ήπατος-νεφρού (Segall, 2016).

Αιματολογική Διαταραχή: Ασθενείς με ιστορικό θρομβώσεων θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανές υπερπηκτικές διαταραχές που μπορεί να απαιτούν θεραπεία με αντιπηκτικά. Για εκείνους με αιμορραγική διάθεση, θα πρέπει να γίνεται πλήρης έλεγχος πηκτικότητας (Luna, 2010).

Λοιμώξεις: Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ενεργός λοίμωξη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού. Τα περισσότερα κέντρα θα στείλουν ένα ολοκληρωμένο πάνελ ορολογικών εξετάσεων για έλεγχο πολλών ιογενών λοιμώξεων και φυματίωσης, κλπ. Οι εμβολιασμοί θα πρέπει επίσης να είναι ενημερωμένοι (Segall, 2016).

Κακοήθεια: Τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα απαιτούν μια περίοδο στην οποία ο ασθενής είναι ελεύθερος από κακοήθειες με διάρκεια από 2 έως 5 έτη, ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετεγχειρητικής υποτροπής/μετάστασης που ενισχύεται από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Farrugia, 2014).

Πνευμονική Νόσος: Για ασθενείς υψηλότερου κινδύνου όπως αυτοί που βρίσκονται υπό αιμοκάθαρση για παρατεταμένη χρονική περίοδο, αυτοί με καρδιακή δυσλειτουργία, γνωστή διάγνωση ΧΑΠ ή ιστορικό εκτεταμένης χρήσης καπνού, αποφρακτική υπνική άπνοια, ή ιστορικό πνευμονικής εμβολής θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο πνευμονικής λειτουργίας και πιθανώς υπερηχοκαρδιογράφημα για αποκλεισμό πνευμονικής υπέρτασης.

Για εκείνους που έχουν σοβαρή πνευμονική υπέρταση, συνιστάται προεγχειρητική θεραπεία και αντιμετώπιση με αγγειοδιασταλτικά πριν τη μεταμοσχευτική χειρουργική, επιπρόσθετα με την έγκριση πνευμονολόγου (Bollenbecker, 2022).

1.3 Επιλογή δότη οργάνου

Η διαθεσιμότητα νεφρικών μοσχευμάτων αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση μεταμοσχεύσεων, με τα μοσχεύματα να προέρχονται είτε από ζώντες είτε από πτωματικούς δότες. Στην περίπτωση του πτωματικού δότη, απαιτείται το άτομο να ήταν προηγουμένως υγιές και ο θάνατός του να οφείλεται σε εγκεφαλική βλάβη. Καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία της μεταμόσχευσης είναι ο χρόνος ισχαιμίας, δηλαδή το διάστημα μεταξύ της διακοπής της αιματικής ροής του δότη και της επαναγγείωσης του μοσχεύματος στον λήπτη. Αυτό το χρονικό διάστημα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερο για τη βέλτιστη λειτουργία του μοσχεύματος. Παρά τις σημαντικές προόδους στη χειρουργική τεχνική, τη συντήρηση μοσχευμάτων, την ανοσοκατασταλτική θεραπεία και την τεχνολογία αναζωογόνησης και υποστήριξης της ζωής, η συμμετοχή δωρητών παραμένει περιορισμένη, με ποσοστό μόλις 15-20% (Lemone, 2014).

Αναφορικά με τα κριτήρια επιλογής πτωματικού δότη, νεφροί από άτομα άνω των 55 ετών ή νεογνά συνήθως δεν προτιμώνται λόγω των περιορισμών που εντοπίζονται στη βέλτιστη λειτουργική τους ικανότητα. Ωστόσο, νεφροί από παιδιά άνω των 10 μηνών μπορούν να αποτελέσουν κατάλληλα μοσχεύματα λόγω της αξιοσημείωτης ικανότητάς τους για μετεγχειρητική υπερτροφία και προσαρμογή στις ανάγκες του λήπτη (Metzger, 2003). Απαραίτητες προϋποθέσεις είναι τόσο η επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου όσο και η νόμιμη συγκατάθεση για δωρεά οργάνων, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία σε κάθε χώρα. Από την άλλη πλευρά, αποκλείονται αυστηρά δότες στους οποίους εντοπίζονται γενικευμένες λοιμώξεις, κακοήθειες (με εξαίρεση τους πρωτοπαθείς εγκεφαλικούς όγκους), καθώς και άτομα με παθήσεις που ενδέχεται να έχουν επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, όπως μη ελεγχόμενη υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης ή ερυθματώδης λύκος (Widjiks, 2001).

Η διαδικασία ελέγχου του μοσχεύματος είναι εξαιρετικά λεπτομερής και περιλαμβάνει εκτενή αξιολόγηση όλων των ζωτικών οργάνων και συστημάτων.

Συγκεκριμένα, διενεργείται ενδεδειγμένος έλεγχος της καρδιακής, πνευμονικής, νεφρικής, ηπατικής και παγκρεατικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, αιμοκαλλιέργειες, καλλιέργεια πτυέλων, έλεγχος ηλεκτρολυτών και πλήρης βιοχημικός έλεγχος. Η συμβατότητα των αντιγόνων HLA, ιδιαίτερα στη θέση HLA-DR, αποτελεί σημαντικό παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει την μακροπρόθεσμη επιβίωση του μοσχεύματος, αν και η σημασία της συμβατότητας στις θέσεις A και B είναι λιγότερο κρίσιμη για τις πτωματικές μεταμοσχεύσεις (Delmonico, 2007).

Για την κατανομή των νεφρών από πτωματικούς δότες, το Ενιαίο Δίκτυο για τη Διανομή Οργάνων (UNOS) έχει θεσπίσει από το 1986 ένα ολοκληρωμένο σύστημα κατανομής οργάνων. Το συγκεκριμένο σύστημα λειτουργεί με εθνικές, περιφερειακές και τοπικές λίστες στις οποίες υπάρχει συγκεκριμένη ιεράρχηση, χρησιμοποιώντας εξειδικευμένο λογισμικό που συνδυάζει πολλαπλούς παράγοντες για την επιλογή του καταλληλότερου λήπτη. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την ομάδα αίματος, τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, το μέγεθος του οργάνου και την προτεραιότητα με βάση ιατρικά κριτήρια όπως είναι η κατάσταση του ασθενή. Συνυπολογίζονται επίσης ο χρόνος αναμονής στη λίστα και η γεωγραφική απόσταση μεταξύ του κέντρου δωρεάς και του κέντρου μεταμόσχευσης. Ιδιαίτερη προτεραιότητα δίνεται σε υποψηφίους με απόλυτη ιστοσυμβατότητα (η οποία ορίζεται σαν η ύπαρξη έξι κοινών ανθρώπινων αντιγόνων) και συμβατή ομάδα αίματος, ανεξάρτητα από γεωγραφικούς περιορισμούς (Morris, 2008).

Όσον αφορά τους ζώντες δότες, συνήθως πρόκειται για στενούς συγγενείς του λήπτη, όπως αδέρφια, γονείς ή σε ορισμένες περιπτώσεις πιο μακρινοί συγγενείς. Οι υποψήφιοι δότες πρέπει να πληρούν αυστηρά κριτήρια καταλληλότητας: ηλικία μεταξύ 18 και 65 ετών, σταθερή αρτηριακή πίεση (συστολική 120mmHg, διαστολική 80mmHg), και απουσία σημαντικών παθήσεων. Αποκλείονται άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, μικροσκοπική αιματοουρία, συστηματικές νόσους, νεφρολιθίαση, παθολογική λευκωματοουρία, παθολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης, παχυσαρκία, ψυχικές διαταραχές, ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας και θετική δοκιμασία για HIV (Davis, 2005).

Αναλυτικότερα, η αξιολόγηση του ζώντα δότη πραγματοποιείται σε δύο διακριτές φάσεις. Η πρώτη φάση ξεκινά με την επιβεβαίωση της εθελοντικής πρόθεσης δωρεάς και περιλαμβάνει εκτενείς εργαστηριακές εξετάσεις. Στις εξετάσεις αυτές περιλαμβάνεται η

γενική αίματος, έλεγχος ABO και HLA, ανίχνευση λεμφοκυτταροτοξικών αντισωμάτων, η εξέταση σε βιοχημικούς δείκτες και ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα B, C και HIV. Επιπλέον, διενεργείται πλήρης κλινική εξέταση, λήψη ιατρικού ιστορικού, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος και εξειδικευμένες απεικονιστικές εξετάσεις όπως υπερηχογράφημα, σπινθηρογράφημα νεφρών και ενδοφλέβια πυελογραφία. Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει νοσοκομειακή εισαγωγή για επανέλεγχο των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων, διενέργεια διασταύρωσης λεμφοκυττάρων (Cross-Match) και λεπτομερή νεφραγγειογραφία για τον πλήρη προεγχειρητικό σχεδιασμό (Nemati, 2014).

1.4 Καταλληλότητα για μεταμόσχευση και διατήρηση του μοσχεύματος

Η αξιολόγηση της καταλληλότητας για μεταμόσχευση νεφρού βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη σειρά ιατρικών εξετάσεων. Το λεπτομερές πρωτόκολλο περιλαμβάνει εκτενή κλινική εξέταση, πλήρη αιματολογικό έλεγχο και ενδεδειγμένη απεικονιστική εξέταση καρδιάς, πνευμόνων, και σε ορισμένες περιπτώσεις, στομάχου και ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, οι καθοριστικοί παράγοντες για την καταλληλότητα της μεταμόσχευσης είναι η ομάδα αίματος και η ιστοσυμβατότητα, καθώς αυτοί καθορίζουν την πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της επέμβασης. Ο προσδιορισμός της ομάδας αίματος δότη και λήπτη είναι θεμελιώδους σημασίας πριν από οποιαδήποτε μεταμόσχευση και πρέπει να πραγματοποιείται με απόλυτη ακρίβεια. Ακολουθώντας τις ίδιες αρχές με τις μεταγίσεις αίματος, η ασυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη καθιστά τη μεταμόσχευση ανέφικτη και δυνητικά επικίνδυνη. Προσδιορίζονται λεπτομερώς οι βασικές ομάδες αίματος (A, B, AB, 0) και ο παράγοντας Rhesus(D) μέσω ταυτοποίησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε περιπτώσεις ασυμβατότητας μεταξύ ζώντος δότη και λήπτη, απαιτείται περαιτέρω νεφρολογική αξιολόγηση και διερεύνηση εναλλακτικών επιλογών (Glander, 2010).

Η διασταύρωση HLA (crossmatch) αποτελεί μία ιδιαίτερα σημαντική δοκιμασία που διεξάγεται πριν από τη μεταμόσχευση, λειτουργώντας ως μικρογραφία "εξωσωματικής" μεταμόσχευσης. Η εξέταση αυτή αξιολογεί με ακρίβεια την πιθανότητα απόρριψης και προβλέπει το βαθμό αποδοχής του μοσχεύματος από τον οργανισμό του λήπτη. Θετικό crossmatch υποδηλώνει επιθετική ανοσολογική απόκριση και πιθανή απόρριψη, ενώ αρνητικό αποτέλεσμα υποδεικνύει απουσία επιβλαβών αντισωμάτων και αυξημένη

πιθανότητα επιτυχούς μεταμόσχευσης. Για εξοικονόμηση πολύτιμου χρόνου και με σκοπό τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας, κάθε διαθέσιμο μόσχευμα ελέγχεται ταυτόχρονα με δύο ή τρεις υποψήφιους λήπτες, επιτρέποντας την άμεση μετάβαση στον επόμενο υποψήφιο σε περίπτωση ασυμβατότητας (Glander, 2010).

Επιπρόσθετα, η διατήρηση του νεφρικού μοσχεύματος αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό στάδιο της μεταμοσχευτικής διαδικασίας και αυτός είναι και ο λόγος ο οποίος απαιτεί εξειδικευμένη προσέγγιση. Το χρονικό παράθυρο 24-48 ωρών είναι τις περισσότερες φορές επαρκές για τη διανομή των οργάνων στα κέντρα μεταμόσχευσης, την προετοιμασία του λήπτη και την ολοκλήρωση των απαραίτητων ελέγχων. Στη σύγχρονη κλινική έχουν αναπτυχθεί δύο αποτελεσματικές μέθοδοι διατήρησης: η χρήση διαλύματος UW (ViaSpan) και η ψυχρή συντήρηση. Το διάλυμα UW, που χρησιμοποιείται ευρέως για διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, της καρδιάς, των πνευμόνων και του παγκρέατος, περιέχει ειδικούς παράγοντες που αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά το υποθερμικό κυτταρικό οίδημα μέσω ταχείας ψύξης και συστηματικής έκπλυσης του προς μεταμόσχευση οργάνου. Η διατήρηση του μοσχεύματος με μέθοδο της υποθερμίας περιορίζεται συνήθως στις 24 ώρες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις "θερμής ισχαιμίας" του νεφρικού μίσχου (Gaston, 2001).

Η εναλλακτική μέθοδος ψυχρής συντήρησης, που περιλαμβάνει συνεχή έγχυση πρωτεϊνικού διαλύματος με ηλεκτρολυτική σύσταση παρόμοια του πλάσματος, προσφέρει το πλεονέκτημα παρατεταμένης διατήρησης και επιτρέπει τη λεπτομερή αξιολόγηση του μοσχεύματος. Τα αυστηρά κριτήρια καταλληλότητας απαιτούν διάρκεια "θερμής" ισχαιμίας μικρότερη της μίας ώρας, επίπεδα κρεατινίνης ορού του δότη κάτω του διπλάσιου του φυσιολογικού κατά τη νεφρεκτομή, και επαρκή διάχυση του διαλύματος συντήρησης στο νεφρικό παρέγχυμα. Όλες αυτές οι προαναφερθείσες προϋποθέσεις διασφαλίζουν τη βέλτιστη ποιότητα του μοσχεύματος και μεγιστοποιούν τις πιθανότητες επιτυχούς μεταμόσχευσης (Tingle, 2019).

1.5 Χειρουργική Τεχνική και Θεραπεία των ασθενών (δότη και δέκτη)

Η χειρουργική μεταμόσχευση νεφρού περιλαμβάνει σε όλες τις περιπτώσεις δύο επεμβάσεις, μία για τον δότη και μία για τον λήπτη. Η μέθοδος χειρουργικής επέμβασης

διαφοροποιείται ανάλογα με το αν ο δότης είναι πτωματικός ή ζωντανός, με κάθε περίπτωση να απαιτεί διαφορετική προσέγγιση και τεχνική. Η επιτυχία της επέμβασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την προσεκτική επιλογή της χειρουργικής μεθόδου και την εμπειρία της εκάστοτε χειρουργικής ομάδας. Στην περίπτωση ζώντος δότη, η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με ελάχιστα επεμβατική προσέγγιση (λαπαροσκοπική ή ρομποτική) είτε με την κλασική ανοιχτή μέθοδο. Η λαπαροσκοπική μέθοδος, που προτιμάται συχνότερα, περιλαμβάνει μικρές τομές στην κοιλιακή χώρα και χρήση ειδικής κάμερας για την καθοδήγηση της επέμβασης. Αυτή η τεχνική προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο, μικρότερες ουλές, μειωμένο κίνδυνο λοιμώξεων και ταχύτερη ανάρρωση. Η διαδικασία διαρκεί περίπου 3-4 ώρες και απαιτεί την προηγούμενη εκούσια και πληροφορημένη συγκατάθεση του δότη, καθώς και εκτενή προεγχειρητικό έλεγχο (Kakaei, 2013).

Στην λαπαροσκοπική τεχνική, η πρόσβαση γίνεται στον ενδοπεριτοναϊκό χώρο για την τοποθέτηση των θυρών. Για τον αριστερό νεφρό, ο ουρητήρας και η γοναδική φλέβα εντοπίζονται στο χείλος της πυέλου, αφού το αριστερό κόλον απελευθερωθεί προσεκτικά από τις περιτοναϊκές του προσφύσεις. Στη συνέχεια, αναγνωρίζονται και απομονώνονται με ιδιαίτερη προσοχή η νεφρική φλέβα και αρτηρία. Ο επινεφρικός αδένας διαχωρίζεται προσεκτικά από τον άνω πόλο του νεφρού και η επινεφριδιακή φλέβα διαιρείται. Η επιμελής παρασκευή των αγγειακών στελεχών είναι κρίσιμη για την επιτυχία της επέμβασης. Για την εξαγωγή του νεφρού δημιουργείται μια ελαφρώς μεγαλύτερη τομή, συχνά τύπου Pfannenstiel, που προσφέρει το πλεονέκτημα καλύτερου αισθητικού αποτελέσματος (Rosales, 2010). Αντίστοιχα, στην ανοιχτή χειρουργική τεχνική όπου το μόσχευμα προέρχεται από ζώντα δότη, πραγματοποιείται υποπλεύρια τομή και εκτίθεται ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος. Ο ουρητήρας παρακολουθείται προσεκτικά μέχρι τα λαγόνια αγγεία και τελικά διαιρείται εκεί πριν την εξαγωγή, διασφαλίζοντας επαρκές μήκος για την αναστόμωση. Ο νεφρός απομονώνεται στο αγγειακό του μίσχο με ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση της ακεραιότητας των αγγείων και, όταν η ομάδα του λήπτη είναι έτοιμη, η νεφρική αρτηρία και φλέβα διατέμνονται με ειδική τεχνική για τη διασφάλιση κατάλληλου μήκους για την αναστόμωση (Pein, 2020).

Στην περίπτωση που το μόσχευμα προέρχεται από πτωματικό δότη, η νεφρεκτομή πραγματοποιείται μέσω στείρας λαπαροτομής, όπου τα αγγειακά στελέχη και τμήμα του ουρητήρα διατηρούνται σε ειδικό διάλυμα συντήρησης μέχρι τη μεταμόσχευση. Ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας είναι κρίσιμος παράγοντας για την επιτυχία της μεταμόσχευσης και πρέπει να διατηρείται στο ελάχιστο δυνατό. Η εμφύτευση στον λήπτη γίνεται με ανοιχτή τεχνική, όπου ο νεφρός τοποθετείται ετεροτοπικά στην πύελο. Συνήθως επιλέγεται ο δεξιός λαγόνιος βόθρος, καθώς αυτή η θέση διευκολύνει την αναστόμωση του ουρητήρα και των νεφρικών αγγείων και επιτρέπει την ευκολότερη ψηλάφηση του νεφρού για μετεγχειρητική παρακολούθηση. Τα αγγεία αναστομώνονται με τα έξω λαγόνια αγγεία μέσω ειδικής μικροχειρουργικής τεχνικής ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος θρόμβωσης, και ο ουρητήρας με την ουροδόχο κύστη με μία τεχνική η οποία έχει σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου διαφυγής ούρων. Η προσπέλαση στα λαγόνια αγγεία γίνεται κατά προτίμηση οπισθοπεριτοναϊκά, με το περιτόναιο να έλκεται προς τα έσω (Karmarkar, 2012). Πριν την επέμβαση, τοποθετείται φλεβική γραμμή για τη χορήγηση φαρμάκων, υγρών και την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η επέμβαση διαρκεί συνήθως 2-3 ώρες, με συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών και της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς. Μετεγχειρητικά, τοποθετείται προσωρινά ουροκαθετήρας για περίπου πέντε ημέρες για την παρακολούθηση της διούρησης και της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, τοποθετούνται ένα ή δύο παροχετεύσεις στο χειρουργικό τραύμα για την αποστράγγιση των υγρών, οι οποίες αφαιρούνται συνήθως μετά από 1-4 ημέρες, ανάλογα με την ποσότητα και την ποιότητα του παροχετευόμενου υγρού (Karmakar, 2012).

Μετά την επέμβαση, ο ασθενής μεταφέρεται αρχικά στη μονάδα ανάνηψης όπου παρακολουθείται στενά για αιμοδυναμική σταθερότητα, επαρκή διούρηση και σημεία άμεσης μετεγχειρητικής επιπλοκής. Στη συνέχεια, μετά τη σταθεροποίησή του, μεταφέρεται σε ειδικά σχεδιασμένη μονάδα του κέντρου μεταμοσχεύσεων ή στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης. Η μετεγχειρητική θεραπεία διαρκεί συνήθως μία έως δύο ημέρες, με ιδιαίτερη προσοχή στη διαχείριση του πόνου, ο οποίος είναι συχνά εντονότερος στους δότες συγκριτικά με τους λήπτες. Οι δότες λαμβάνουν ειδική νοσηλευτική φροντίδα που περιλαμβάνει και ψυχολογική υποστήριξη για την αποδοχή της απώλειας ενός οργάνου, καθώς και εκπαίδευση για τη μετέπειτα προσαρμογή του τρόπου ζωής τους (Baker, 2011, Baker, 2017).

1.7 Επιπλοκές μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού

Οι επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση νεφρού διακρίνονται με βάση το χρόνο στον οποίο εμφανίζονται σε πρώιμες (εντός των πρώτων δύο μηνών) και όψιμες (μετά τους δύο μήνες), καθώς και σε ανοσολογικές και μη ανοσολογικές. Οι ανοσολογικές επιπλοκές χαρακτηρίζονται από την απόρριψη του μοσχεύματος λόγω της ανοσολογικής αντίδρασης του λήπτη στα αντιγόνα του δότη. Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των επιπλοκών είναι καθοριστική για την επιβίωση του μοσχεύματος και την έκβαση της μεταμόσχευσης. Διακρίνονται τέσσερις τύποι απόρριψης, καθένας με διαφορετικά χαρακτηριστικά και χρόνο εμφάνισης. Η υπεροξεία απόρριψη εκδηλώνεται άμεσα μετά την αναστόμωση ως εκρηκτική ανοσοβιολογική αντίδραση, απαιτώντας άμεση παρέμβαση. Η επιταχυνόμενη απόρριψη εμφανίζεται μεταξύ 5ης και 10ης μετεγχειρητικής ημέρας λόγω προϋπάρχουσας ευαισθητοποίησης στα αντιγόνα του δότη. Η οξεία απόρριψη χαρακτηρίζεται από αιφνίδια μείωση της νεφρικής λειτουργίας τον πρώτο μήνα, ενώ η χρόνια απόρριψη αναπτύσσεται βραδέως μήνες ή χρόνια μετά την επέμβαση, συχνά ως αποτέλεσμα σταδιακής διαταραχής της ανοσιακής ανοχής του μοσχεύματος (Reyna-Sepulveda, 2018).

Οι μη ανοσολογικές επιπλοκές διαφέρουν ανάλογα με τη χρονική περίοδο εμφάνισής τους. Στην πρώιμη φάση περιλαμβάνουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, θρόμβωση αγγείων, απόφραξη ουρητήρα, αιμορραγία και ρήξη μοσχεύματος, καταστάσεις που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Στην όψιμη φάση μπορεί να εμφανιστούν αρτηριακή υπέρταση, αρτηριοσκλήρυνση, στένωση νεφρικής αρτηρίας και κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, επιπλοκές που απαιτούν συστηματική παρακολούθηση και θεραπεία (Reyna-Sepulveda, 2018). Η μεταμόσχευση απαιτεί δια βίου ανοσοκατασταλτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης. Τα σύγχρονα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν μειώσει σημαντικά αρχικά τη συχνότητα εμφάνισης αλλά και τη σοβαρότητα της οξείας απόρριψης, παρουσιάζοντας ηπιότερες παρενέργειες σε σύγκριση με παλαιότερα σκευάσματα. Ο συνδυασμός τους επιλέγεται προσεκτικά για τη βελτιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, λαμβάνοντας υπόψη τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς (Cohen-Bucay, 2019).

Οι παρενέργειες της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας διακρίνονται σε ήπιες και σοβαρές. Στις ήπιες, οι οποίες είναι τις περισσότερες φορές δοσοεξαρτώμενες και

αναστρέψιμες, υπερλαμβάνονται οίδημα προσώπου και σώματος, αύξηση όρεξης και βάρους, διακυμάνσεις διάθεσης, ακμή, μυϊκή αδυναμία, τρόμος χειρών, γαστρεντερικές διαταραχές και στοματικές επιπλοκές. Οι σοβαρότερες παρενέργειες περιλαμβάνουν υπέρταση, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και κακοηθειών (ιδιαίτερα δερματικού καρκίνου), διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων, αιματολογικές διαταραχές, νεφρική βλάβη και οστεοπόρωση (Silkensen, 2000). Η τακτική επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς και τους υπόλοιπους επαγγελματίες υγείας είναι απαραίτητη για την ορθή διαχείριση της θεραπείας. Οι επαγγελματίες υγείας παρέχουν λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με το χρόνο και τον τρόπο λήψης των φαρμάκων, την αναγνώριση και αντιμετώπιση παρενεργειών, τη σωστή φύλαξη των σκευασμάτων και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή τροφές. Οι ασθενείς δεν πρέπει να τροποποιούν την αγωγή χωρίς ιατρική συμβουλή και οφείλουν να ενημερώνουν κάθε επαγγελματία υγείας, συμπεριλαμβανομένων των οδοντιάτρων, για την κατάσταση της μεταμόσχευσής τους. Η συμμόρφωση με τη θεραπεία και η τακτική παρακολούθηση είναι καθοριστικοί παράγοντες για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία της μεταμόσχευσης (Silkensen, 2000).

1.8 Απόρριψη Μοσχεύματος

Η απόρριψη μοσχεύματος συνδέεται άμεσα με τη γενετική ταυτότητα των ιστών, η οποία καθορίζεται από έξι βασικά χαρακτηριστικά. Στη μεταμόσχευση οργάνων, η συμβατότητα αυτών των χαρακτηριστικών μεταξύ δότη και λήπτη αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχούς αποδοχής του μοσχεύματος. Παρατηρείται ότι τα μοσχεύματα τα οποία προέρχονται από ζώντες δότες, είτε είναι από συγγενείς είτε όχι, παρουσιάζουν εξίσου καλά ή και καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τα πτωματικά μοσχεύματα (Reimer, 2006). Το ανοσοποιητικό σύστημα, μέσω ειδικών λευκών αιμοσφαιρίων που παράγουν αντισώματα, προστατεύει τον οργανισμό από ξένα στοιχεία. Στην περίπτωση της μεταμόσχευσης, η αναγνώριση του μοσχεύματος ως ξένου σώματος πυροδοτεί την ανοσολογική απόκριση, οδηγώντας σε απόρριψη. Η απόρριψη του μοσχεύματος στη μεταμόσχευση νεφρού, διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Η οξεία απόρριψη εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες εβδομάδες ή μήνες μετά τη μεταμόσχευση και συχνά αντιμετωπίζεται επιτυχώς. Η χρόνια

απόρριψη αναπτύσσεται μετά από ένα ή περισσότερα έτη, εξελίσσεται βραδέως και είναι δυσκολότερο να θεραπευτεί (Gjertson, 2000).

Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η έγκαιρη διάγνωση, συνήθως μέσω βιοψίας, η οποία είναι καθοριστική για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν διόγκωση του νεφρού, πυρετό, πόνο στην περιοχή εισαγωγής του μοσχεύματος, ολιγουρία, υπέρταση, μεταβολές στο ακουστικό φύσημα του μοσχεύματος, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αυξημένους δείκτες νεφρικής λειτουργίας (Cheung, 2022). Η θεραπεία περιλαμβάνει υψηλές δόσεις methylprednisolone ενδοφλεβίως, με ή χωρίς από του στόματος prednisone. Στα πτωματικά μοσχεύματα, υπάρχει κίνδυνος ισχαιμικής βλάβης που μπορεί να προκαλέσει παροδική νεφρική ανεπάρκεια διάρκειας 1-4 εβδομάδων, απαιτώντας υποστήριξη με αιμοκάθαρση. Αντίθετα, η χρόνια απόρριψη, που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και μετά από χρόνια, χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μέχρι την πλήρη απώλεια του μοσχεύματος και δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία της οξείας απόρριψης (Cheung, 2022).

2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Η λοίμωξη αποτελεί μια πολύπλοκη παθοφυσιολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών στους ιστούς του ξενιστή, τον πολλαπλασιασμό τους και την αντίδραση του οργανισμού στους λοιμογόνους παράγοντες και τις τοξίνες που παράγουν. Οι λοιμώξεις μπορούν να προκληθούν από διάφορους παθογόνους μικροοργανισμούς, με κυριότερους τα βακτήρια και τους ιούς. Άλλοι σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους μύκητες, τα παράσιτα και τα πρίον. Η ταξινόμηση των λοιμώξεων μπορεί να γίνει με βάση διάφορα κριτήρια, όπως το είδος του παθογόνου, την ανατομική εντόπιση και την κλινική πορεία (Healy, 2006). Σε μοριακό επίπεδο, η παθογένεση των λοιμώξεων περιλαμβάνει πολύπλοκους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης μεταξύ του παθογόνου και του ξενιστή. Τα παθογόνα διαθέτουν εξειδικευμένους λοιμογόνους παράγοντες, όπως προσκολλητίνες, τοξίνες και ένζυμα, που τους επιτρέπουν να διεισδύουν στους ιστούς, να αποφεύγουν τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή και να προκαλούν ιστική βλάβη (McLellan, 2016).

Ιδιαίτερη σημασία έχει η διάκριση μεταξύ βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων, καθώς απαιτούν διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Οι βακτηριακές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται συχνά από εντοπισμένη φλεγμονή, πυρετό και αυξημένους δείκτες φλεγμονής, ενώ οι ιογενείς λοιμώξεις τείνουν να εμφανίζουν πιο συστηματική συμπτωματολογία. Η θεραπεία των λοιμώξεων εξαρτάται από το είδος του παθογόνου και περιλαμβάνει τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων όπως αντιβιοτικά, αντιϊικά, αντιμυκητιασικά και αντιπαρασιτικά. Η ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών είναι απαραίτητη για την αποφυγή ανάπτυξης αντοχής, ένα φαινόμενο που αποτελεί σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως. Η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή στις λοιμώξεις περιλαμβάνει τόσο τη φυσική όσο και την επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία παρέχει την πρώτη γραμμή άμυνας μέσω φραγμών όπως το δέρμα και οι βλεννογόνοι, καθώς και μέσω φλεγμονωδών αποκρίσεων. Η επίκτητη ανοσία, που περιλαμβάνει τα Τ και Β λεμφοκύτταρα, παρέχει εξειδικευμένη και μακροχρόνια προστασία. Ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών οι οποίοι χρειάζονται ειδική αντιμετώπιση των λοιμώξεων αποτελούν οι ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως για παράδειγμα οι ασθενείς που είναι σε ανοσοκαταστολή (μεταμόσχευση, HIV) ή οι ηλικιωμένοι ασθενείς με συννοσηρότητες (Englund, 2011, Azoylay, 2020).

3. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΣΤΕΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Οι εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές και τα ανοσοκατασταλτικά φαρμακολογικά σχήματα έχουν διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων μετά τη μεταμόσχευση. Η εισαγωγή της κυκλοσπορίνης τη δεκαετία του 1980 και του tacrolimus μια δεκαετία αργότερα σηματοδότησε την έναρξη της σύγχρονης ανοσοκαταστολής, μετατρέποντας τη μεταμόσχευση από μια οιονεί πειραματική διαδικασία σε καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για διάφορες παθήσεις τελικού σταδίου. Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα του Δικτύου Διάθεσης Οργάνων των ΗΠΑ (UNOS), τα βέλτιστα αποτελέσματα παρατηρούνται στη μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα συγγενή δότη, με ποσοστό επιβίωσης των ληπτών στο 99% και λειτουργικότητα του μοσχεύματος στο 96%

ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση. Η σημαντικότερη πρόοδος έχει σημειωθεί στη μεταμόσχευση ήπατος, όπου το ποσοστό επιβίωσης ενός έτους αυξήθηκε από 32% πριν τη χρήση κυκλοσπορίνης στο σημερινό 89% (Israni, 2021).

Τα ποσοστά επιβίωσης στις μεταμοσχεύσεις πνεύμονα, καρδιάς-πνεύμονα και εντέρου υπολείπονται των άλλων κατηγοριών, γεγονός που αποδίδεται στην πιο πρόσφατη εισαγωγή τους (δεκαετία 1980) και στον περιορισμένο αριθμό επεμβάσεων. Ειδικότερα για τις μεταμοσχεύσεις εντέρου, παρότι διενεργούνται λιγότερες από 150 ετησίως στην Ευρώπη, τα εξειδικευμένα κέντρα υψηλού όγκου μεταμοσχεύσεων επιτυγχάνουν πλέον ποσοστά επιβίωσης ασθενών που προσεγγίζουν το 90% στο πρώτο έτος. Παράλληλα με τη βελτίωση της επιβίωσης των μοσχευμάτων και των ασθενών, παρατηρείται μείωση της θνητότητας από λοιμώξεις. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα του Δικτύου Προμήθειας και Μεταμόσχευσης Οργάνων καταδεικνύουν συνεχιζόμενη μείωση της σχετιζόμενης με λοιμώξεις θνητότητας την τελευταία δεκαετία σε όλους τους τύπους μεταμοσχεύσεων. Ωστόσο, οι λοιμώξεις εξακολουθούν να ευθύνονται για το 13-16% των θανάτων σε λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος και έως 21% σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος. Στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος, περίπου το 50% της θνητότητας κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση σχετίζεται με λοιμώξεις (Singh, 2014).

Παράλληλα με τη βελτίωση της επιβίωσης των μοσχευμάτων και των ασθενών, παρατηρείται μείωση της θνητότητας από λοιμώξεις. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα του Δικτύου Προμήθειας και Μεταμόσχευσης Οργάνων καταδεικνύουν συνεχιζόμενη μείωση της σχετιζόμενης με λοιμώξεις θνητότητας την τελευταία δεκαετία σε όλους τους τύπους μεταμοσχεύσεων. Ωστόσο, οι λοιμώξεις εξακολουθούν να ευθύνονται για το 13-16% των θανάτων σε λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος και έως 21% σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος. Στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος, περίπου το 50% της θνητότητας κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση σχετίζεται με λοιμώξεις (Israni, 2021).

Η χρονική εξέλιξη και τα πρότυπα εμφάνισης λοιμώξεων μετά από μεταμόσχευση οργάνων ακολουθούν συγκεκριμένα μοτίβα, τα οποία είναι κρίσιμο να αξιολογούνται στο πλαίσιο του μετεγχειρητικού χρόνου. Οι σύγχρονες ιατρικές πρακτικές και οι στρατηγικές πρόληψης έχουν τροποποιήσει σημαντικά τόσο τους κινδύνους όσο και το χρονοδιάγραμμα

εμφάνισης των λοιμώξεων. Ωστόσο, παρά τη σημαντική πρόοδο στην ανοσοκαταστολή με τη χρήση αναστολέων καλσινευρίνης για περισσότερες από τρεις δεκαετίες, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παραμένουν υποβέλτιστα, κυρίως λόγω της νεφρικής δυσλειτουργίας και των μεταβολικών επιπλοκών από τη συσσωρευτική έκθεση σε αυτούς τους παράγοντες. Η χρόνια νεφρική δυσλειτουργία αναπτύσσεται στο 7-21% των ληπτών μοσχεύματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο θανάτου κατά περίπου τέσσερις φορές (Grootjans, 2022). Οι αναστολείς καλσινευρίνης δρουν μέσω αναστολής της μεταγραφής γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες, ιδιαίτερα την ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η οποία είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων. Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως οι αναστολείς υποδοχέων IL-2 (βασιλιξιμάμπη) και τα αντισώματα εξάλειψης T-κυττάρων (αλεμουζουμάμπη ή θυμοσφαιρίνη), στοχεύουν στην ενίσχυση της ανοσολογικής ανοχής του λήπτη του μοσχεύματος, μέσω διαφορετικών μηχανισμών (Yang, 2022).

Στο χρονικό διάστημα των πρώτων 30 ημερών μετά τη μεταμόσχευση, οι λοιμώξεις σχετίζονται πρωτίστως με χειρουργικές ή τεχνικές επιπλοκές και με την υγειονομική περίθαλψη. Οι βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που οφείλονται σε πολυανθεκτικά παθογόνα, αποτελούν τις συχνότερες περιπτώσεις. Σύγχρονα πρωτόκολλα πρόληψης περιλαμβάνουν εξατομικευμένη περιεγχειρητική αντιμικροβιακή προφύλαξη βάσει τοπικής επιδημιολογίας και προφίλ αντοχής. Στο διάστημα μεταξύ 30 και 180 ημερών, η εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων απαιτεί εντατική παρακολούθηση με προηγμένες διαγνωστικές μεθόδους. Η ποσοτική PCR για την ανίχνευση της λοίμωξης τόσο από κυτταρομεγαλοϊό όσο και από άλλους ιούς, καθώς και ο προσδιορισμός βιοδεικτών όπως η γαλακτομαννάνη και η β-D-γλυκάνη για μυκητιασικές λοιμώξεις, επιτρέπουν την πρόληψη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση (Droschner, 2014). Η σύγχρονη στρατηγική χημειοπροφύλαξης περιλαμβάνει τη χορήγηση (βαλ)γανκυκλοβίρης για την πρόληψη λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό, τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης για την πρόληψη της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* και τοξοπλάσμωσης, και αντιμυκητιασικών παραγόντων ευρέος φάσματος σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου (Droschner, 2014).

Οι μοριακές τεχνικές επόμενης γενιάς, συμπεριλαμβανομένης της μεταγονιδιωματικής αλληλούχισης, έχουν αναδειχθεί ως πολύτιμα εργαλεία για την ταχεία

και ακριβή ταυτοποίηση παθογόνων σε περιπτώσεις λοιμώξεων μη καθορισμένης αιτιολογίας. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την ανίχνευση πολλαπλών παθογόνων ταυτόχρονα και την αναγνώριση γονιδίων αντιμικροβιακής αντοχής. Ωστόσο, παρά τις σημαντικές αυτές εξελίξεις στο πεδίο των μεταμοσχεύσεων, η μακροχρόνια παρακολούθηση των ληπτών μοσχεύματος απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως το είδος του μοσχεύματος, το επίπεδο ανοσοκαταστολής, την παρουσία επιπλοκών και το τοπικό επιδημιολογικό περιβάλλον. Η συνεχής αξιολόγηση του ανοσολογικού προφίλ μέσω προηγμένων τεχνικών, όπως η κυτταρομετρία ροής και οι δοκιμασίες λειτουργικότητας T-κυττάρων, επιτρέπει την βέλτιστη ρύθμιση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής (Chong, 2012, Fishman, 2017).

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τον τύπο, τη σοβαρότητα και τις χαρακτηριστικές εστίες λοιμώξεων σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρού, καρδιάς, καρδιάς-πνευμόνων και ήπατος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων εμφανίζουν το χαμηλότερο αριθμό επεισοδίων λοίμωξης ανά ασθενή, ενώ οι λήπτες ήπατος και καρδιάς παρουσιάζουν ενδιάμεσα ποσοστά. Αντίθετα, οι λήπτες καρδιάς-πνευμόνων ή πνευμόνων έχουν περισσότερο από τρεις φορές τον αριθμό των λοιμώξεων. Η ομάδα των ληπτών ήπατος έχει σχεδόν διπλάσιο ποσοστό βακτηριαιμίας σε σύγκριση με την ομάδα των νεφρικών ληπτών. Οι διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις είναι συχνές σε λήπτες ήπατος και καρδιάς-πνευμόνων ή πνευμόνων, ενδιάμεσες σε λήπτες καρδιάς και σπάνιες σε λήπτες νεφρού. Ο Πίνακας 1 δείχνει επίσης ότι οι πιο συχνές εστίες λοίμωξης σχετίζονται στενά με το σημείο της χειρουργικής επέμβασης (Patel, 1997, Green, 2013, Van Delden, 2020).

Πίνακας 1 Συχνότητα, τύποι λοιμώξεων και πηγές λοιμώξεων που εμφανίζονται τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Τύπος Μεταμόσχευσης	Επεισόδια Λοίμωξης ανά Ασθενή	Βακτηριαιμία (%)	Νόσος CMV* (%)	Μυκητιασικές Λοιμώξεις (%)	Πιο Συχνή Πηγή
Νεφρός	0,98	5-10	8	0,7	Ουροποιητικό σύστημα
Καρδιά	1,36	8-11	25	8	Πνεύμονες

Καρδιά-Πνεύμονες	3,19	8-25	39	23	Πνεύμονες
Ήπαρ	1,86	10-23	29	16	Κοιλιακή χώρα και χοληφόρα

Στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων, οι περισσότερες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαιμίας, προέρχονται από το ουροποιητικό σύστημα. Στο χρονικό διάστημα εντός 3 ετών από τη μεταμόσχευση, περισσότεροι από τους μισούς λήπτες νεφρού θα έχουν διαγνωστεί με λοίμωξη του ανώτερου ή κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Ness, 2020). Πολλές λοιμώξεις είναι κυστίτιδες, ωστόσο η πυελονεφρίτιδα του μοσχεύματος παρατηρήθηκε στο 13% των 1387 ληπτών νεφρού σε μια περίοδο 13 ετών . Σε αυτή τη μελέτη, η πυελονεφρίτιδα που εμφανίστηκε τους πρώτους 3 μήνες συσχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος, αλλά οι μεταγενέστερες λοιμώξεις όχι. Ωστόσο, μια μεγαλύτερη πολυπαραγοντική ανάλυση περισσότερων από 28.000 ληπτών νεφρού στη βάση δεδομένων Medicare έδειξε ότι η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος μετά από 6 μήνες συσχετίστηκε με χειρότερη μακροπρόθεσμη λειτουργία και επιβίωση του μοσχεύματος (Del Giudice, 2022). Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, θα πρέπει να αναζητηθούν ανωμαλίες όπως παλινδρόμηση ουρητήρων, στενώσεις στην ουρητηροκυστική συμβολή ή νευρογενής ουροδόχος κύστη. Η χορήγηση παρατεταμένης αντιβιοτικής αγωγής (≥ 4 εβδομάδες) και η εξέταση δευτερογενούς αντιβιοτικής προφύλαξης είναι μία συνηθισμένη θεραπευτική αγωγή η οποία εφαρμόζεται σε ασθενείς με σοβαρή πυελονεφρίτιδα μοσχεύματος ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι συχνή σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα υπέρ ή κατά του τακτικού ελέγχου και θεραπείας σε αυτό το πλαίσιο (Del Giudice, 2022).

Ο κλινικός επαγγελματίας υγείας, θα πρέπει επίσης να είναι σε εγρήγορση για την εμφάνιση ασυνήθιστων παθογόνων του ουροποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, η φυματίωση του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να προκύψει από μια εστία στον φυσικό νεφρό. Το *Mycoplasma hominis* μπορεί να προκαλέσει κατάρρευση της ουρητηροκυστικής αναστόμωσης με επακόλουθη απώλεια του μοσχεύματος. Η ιστοπλάσμωση μπορεί να προσβάλει τον μεταμοσχευμένο νεφρό και να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. Ο αδενοϊός μπορεί να προκαλέσει αιμορραγική κυστίτιδα ή νεφρίτιδα ή και τα δύο. Ο ιός BK αποτελεί σημαντική αιτία λοίμωξης του νεφρικού αλλομοσχεύματος και συνήθως δεν σχετίζεται με

κλινικά σημεία ή συμπτώματα (Del Giudice, 2022). Ιστορικά, η πνευμονία εμφανιζόταν στο 25% έως 30% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων και ήταν η πιο συχνή λοιμώδης αιτία θανάτου. Στο παρελθόν, η πνευμονία που σχετιζόταν με τη μεταμόσχευση οφειλόταν συχνά σε κυτταρομεγαλοϊό και ευκαιριακές λοιμώξεις όπως μύκητες, *Nocardia* και *Pneumocystis*. Πιο πρόσφατα, αυτοί οι ευκαιριακοί παράγοντες έχουν τεθεί υπό καλύτερο έλεγχο και τα συμβατικά βακτηριακά παθογόνα έχουν γίνει σχετικά πιο συχνά στους πληθυσμούς των μεταμοσχεύσεων. Οι λοιμώξεις τραυμάτων είναι σπάνιες (4% έως 5%), αλλά μπορεί να αποτελούν σοβαρό πρόβλημα, ιδιαίτερα εάν εμπλέκουν τον περινεφρικό χώρο. Πρόσθετοι παράγοντες επικινδυνότητας για τη συγκεκριμένη λοίμωξη συμπεριλαμβάνουν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από ή ίσος με 30 kg/m², διαρροή ούρων, επανεπέμβαση μέσω της τομής του μοσχεύματος, χρήση μυκοφαινολικού μοφετιλίου και διαβήτη αποτελούν παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη (Wilmes, 2021). Ορισμένοι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων συνεχίζουν να αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα με λοιμώξεις ακόμη και μετά τους πρώτους 6 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς έχουν λάβει συνήθως σχήματα τα οποία οδηγούν σε υπερβολική ανοσοκαταστολή ή έχουν χρόνια δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος ή άλλων σημαντικών οργάνων. Ορισμένοι πάσχουν από χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις όπως ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) (Aiyegbusi, 2022).

4. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

4.1 Τύποι Λοιμώξεων

Οι λοιμώξεις του δέρματος είναι συχνές μετά στους λήπτες μοσχευμάτων, αλλά σπάνια θεωρούνται καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή. Όλοι οι λήπτες μοσχευμάτων οργάνων διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων τραύματος, με πιο κοινό βακτηριακό παθογόνο το *S. aureus*, ενώ μπορεί επίσης να παρατηρηθούν λοιμώξεις από εντερόκοκκους, αρνητικά κατά Gram βακτήρια, *Candida* και *M. hominis*. Σπάνιως, η μουκορμύκωση μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου σε λήπτη μοσχεύματος. Υποδόριες λοιμώξεις που προκαλούνται από *Alternaria*, *Exophiala* και άλλους σκουρόχρωμους ή δεματιώδεις μύκητες παρατηρούνται σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, με τη βιοψία και την καλλιέργεια μυκήτων να απαιτούνται για ειδική διάγνωση. Η κυτταρίτιδα ή οι νεκρωτικές λοιμώξεις μπορεί επίσης να οφείλονται σε κρυπτοκόκκωση. Το δέρμα αποτελεί επίσης όργανο-στόχο για πολλές συστηματικές λοιμώξεις και οι βακτηριακές, μυκητιασικές,

νοκαρδιακές, μυκοβακτηριακές και λοιμώξεις από CMV μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικές εκδηλώσεις. Το *Mycobacterium chelonae* προκαλεί οζώδεις βλάβες, οι οποίες εμφανίζονται κατά κύριο λόγο στα άκρα του ασθενή. Αυτός είναι και ο λόγος που κατά κανόνα, θα πρέπει να διερευνάται επιθετικά οποιαδήποτε νέα ή ασυνήθιστη δερματική βλάβη με βιοψία (Saad, 2020).

4.1.1. Βακτηραιμία

Η βακτηραιμία παρουσιάζεται στο 5% έως 10% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων, με της λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και της περινεφρικές πηγές να αποτελούν της πιο συχνά αναγνωρίσιμες αιτίες. Τα κυρίαρχα αρνητικά κατά Gram βακτήρια περιλαμβάνουν την *Escherichia coli*, την *Klebsiella spp.* και άλλα *Enterobacteriaceae*, συμπεριλαμβανομένων των οργανισμών που παράγουν β-λακταμάση ευρέος φάσματος, του *Acinetobacter baumannii* και της *Pseudomonas aeruginosa*. Η υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων που σχετίζονται με την κυκλοφορία του αίματος από αρνητικά κατά Gram βακτήρια έχει παρατηρηθεί εντός του πρώτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση (210,3/1000 έτη-άτομα) με απότομη πτώση σε 25,7/1000 έτη-άτομα από 2 έως 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Οι λήπτες νεφρού είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν αρνητική κατά Gram βακτηραιμία 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Van Duin, 2013, Wan, 2015). Η βακτηραιμία λόγω *S. Aureus* εμφανίζεται με εκτιμώμενα ποσοστά 15% έως 38% σε διάφορους λήπτες μοσχευμάτων οργάνων. Οι βασικές πηγές είναι οι αγγειακοί καθετήρες, η πνευμονία ή οι λοιμώξεις τραύματος. Σχεδόν οι μισές από της της βακτηραιμίες από *S. Aureus* εμφανίζονται εντός 90 ημερών από τη μεταμόσχευση. Η μη προσαρμοσμένη θνησιμότητα από της της αιτίες σε χρονικό διάστημα 28 ημερών μετά από λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος από αρνητικά κατά Gram βακτήρια σε λήπτες μοσχευμάτων υπολογίζεται περίπου στο 4,9%, με της λήπτες νεφρού να παρουσιάζουν χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με της λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων (Candel, 2005).

Η βασική προσέγγιση της βακτηραιμίας είναι η ίδια ανεξάρτητα από το εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση και περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της πηγής της βακτηραιμίας και του πιθανού παθογόνου. Οι κοινές θέσεις που παράγουν βακτηριακές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος είναι ο πνεύμονας, το ουροποιητικό σύστημα, το κοιλιακό διαμέρισμα (συμπεριλαμβανομένου του χοληφόρου δέντρου), οι ενδοφλέβιοι

καθετήρες και οι μαλακοί ιστοί. Η τάση αύξησης της μικροβιακής αντοχής μεταξύ των απομονωμένων στελεχών αρνητικών κατά Gram βακτηρίων στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να επηρεάσει της τοπικές αποφάσεις σχετικά με την εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία των ασθενών μετά από μεταμόσχευση που εμφανίζουν πιθανές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος (Candel, 2005).

4.1.2 Πνευμονία

Η πνευμονία στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων μπορεί να προκληθεί από διάφορα μικρόβια, τα οποία διαχωρίζονται ανάλογα με το χρονικό διάστημα εμφάνισης της λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση (εντός του πρώτου μήνα ή αργότερα) και τη συχνότητα εμφάνισής τους (συχνά ή λιγότερο συχνά παθογόνα). Η έγκαιρη ταυτοποίηση του υπεύθυνου παθογόνου και η έναρξη ειδικής θεραπείας αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης των πνευμονικών λοιμώξεων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ασθενείς με σύντομη διάρκεια συμπτωμάτων (≤ 3 ημέρες), εστιακό διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος και παραγωγή πυωδών πτυέλων με ουδετερόφιλα στη χρώση Gram, είναι πιθανό να πάσχουν από συμβατική βακτηριακή πνευμονία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να ξεκινήσει εμπειρική θεραπεία για την κάλυψη των συνήθων τυπικών και άτυπων βακτηριακών παθογόνων, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των καλλιεργειών (Wilmes, 2018, Dizdar, 2014).

Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με διάρκεια νόσου >7 ημέρες, μη παραγωγικό βήχα, διάχυτα διηθήματα ή οξιδιακές βλάβες στην απεικόνιση του θώρακα, είναι πιο πιθανό να έχουν προσβληθεί από ασυνήθιστο ή ευκαιριακό παθογόνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έγκαιρης χρήσης επεμβατικών διαγνωστικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένης της βρογχοσκόπησης, για την τεκμηρίωση της διάγνωσης (Dizdar, 2014). Επίσης, τα οξιδιακά διηθήματα έχουν ένα ευρύ φάσμα λοιμωδών αιτιολογιών και ορισμένα κλινικά και ακτινογραφικά χαρακτηριστικά μπορεί να είναι χρήσιμα στη διάκριση μιας συγκεκριμένης αιτιολογίας. Επεμβατικός έλεγχος ενδείκνυται επίσης σε ασθενείς που επιδεινώνονται ραγδαία ή φαίνεται να έχουν συμβατική πνευμονία αλλά δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία (Paterson, 1999).

Η συχνότητα της λοίμωξης από *Legionella* ποικίλλει ευρέως, ανάλογα με την ενδημικότητά της στο νοσοκομείο και την ευαισθησία των διαγνωστικών μεθόδων (Ghan, 2023). Η ακτινογραφική εικόνα είναι ποικίλη και μπορεί να περιλαμβάνει εστιακά διηθήματα, οζιδιακές υπεζωκοτικές βλάβες, απόστημα πνεύμονα και υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή. Η λεγιονέλλωση η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες με αντιβιοτικό κινολόνης ή αζιθρομυκίνη. Λοιμώξεις που προκαλούνται από *Aspergillus*, *Nocardia* ή ενδημικές μυκητιάσεις μπορεί να είναι σχετικά συχνές σε ορισμένες περιοχές (Sivagnanam, 2017). Οι αναπνευστικοί ιοί της κοινότητας, όπως ο ιός της γρίπης, ο RSV, ο μεταπνευμονοϊός, ο κοροναϊός, ο ρινοϊός ή ο αδενοϊός, είναι επίσης μικροοργανισμοί που ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια των ιών και μπορεί να προκαλέσουν πνευμονία σε λήπτες μοσχευμάτων. Το *Mycobacterium tuberculosis* αποτελεί σημαντικό πνευμονικό παθογόνο, ιδιαίτερα σε γεωγραφικές περιοχές όπου η φυματίωση εμφανίζεται σαν ενδημική νόσος (Subramania, 2013).

4.1.3 Ενδοκοιλιακές και γαστρεντερικές λοιμώξεις

Αντίθετα, οι ενδοκοιλιακές και οι γαστρεντερικές λοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές μετά από χειρουργικές επεμβάσεις μεταμόσχευσης που δεν αφορούν την κοιλιακή χώρα. Όταν εμφανίζονται, συνήθως σχετίζονται με προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις, όπως χολόλιθοι ή εκκολπωμάτωση. Μελέτες σε αναπτυσσόμενες χώρες δείχνουν ότι οι λήπτες μοσχευμάτων είναι επιρρεπείς σε λοίμωξη από *Salmonella*, αλλά οι λοιμώξεις που προκαλούνται από *Shigella* ή *Campylobacter* δεν φαίνεται να αυξάνονται σε συχνότητα (Anwar, 2024). Η κολίτιδα από *C. difficile* έχει αναδειχθεί ως μία από τις πιο συχνές αιτίες διάρροιας σε λήπτες μοσχευμάτων που υποβάλλονται σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Η λοίμωξη από *Helicobacter* έχει συσχετιστεί με γαστρικό λέμφωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας, το λεγόμενο MALToma, σε μικρό αριθμό ληπτών μοσχευμάτων. Τα περισσότερα από αυτά τα νεοπλάσματα έχει παρατηρηθεί ότι υποχωρούν μετά τη μείωση της ανοσοκαταστολής και τη χρήση αντιβιοτικών για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Helicobacter* (Cheungpasitporn, 2017). Η υπερμόλυνση και η διάχυτη λοίμωξη από *Strongyloides* αποτελούσαν σημαντικά προβλήματα στο παρελθόν, αλλά φαίνεται να είναι σπάνιες στις μέρες μας. Ο καθολικός προ-μεταμοσχευτικός έλεγχος για *Strongyloides* πιθανότατα δεν

είναι οικονομικά αποδοτικός, αλλά θα πρέπει να διατηρείται επαγρύπνηση για αυτήν τη λοίμωξη σε ασθενείς από ενδημικές περιοχές (Cheungpasitporn, 2017).

Οι πιο σημαντικές αιτίες ηπατίτιδας στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων είναι ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV), ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV). Λιγότερο συχνά, η ηπατίτιδα σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προκληθεί από τον ιό του απλού έρπητα (HSV), τον ιό της ανεμοευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV), τον αδενοϊό και τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6. Η παρουσία χρόνιας λοίμωξης από HBV επηρεάζει αρνητικά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό οφείλεται εν μέρει σε υψηλότερο ποσοστό θανάτου από υποκείμενη κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στους ασθενείς με λοίμωξη από HBV. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τη σημασία της προσεκτικής αξιολόγησης της ορολογίας ηπατίτιδας και της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που παρουσιάζονται ως υποψήφιοι για μεταμόσχευση οργάνων εκτός από το ήπαρ (Awan, 2020, Agrawal, 2022).

4.1.4 Ηπατίτιδα

Όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού οι οποίοι δεν έχουν μολυνθεί από τον HBV θα πρέπει να λαμβάνουν εμβόλιο HBV πριν από τη μεταμόσχευση, όσο το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία της ασθένειάς τους, αν και η ανταπόκριση στο εμβόλιο μπορεί να είναι υποβέλτιστη λόγω της υποκείμενης νόσου (Cerrillos-Gutierrez, 2024). Η μείωση του HBV DNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ή τουλάχιστον σε λιγότερο από 2×10^4 IU/ml πριν από τη μεταμόσχευση μειώνει τα ποσοστά υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση. Η παρουσία χρόνιας λοίμωξης από HBV επηρεάζει επίσης αρνητικά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο υψηλότερο ποσοστό θανάτου από υποκείμενη κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στους ασθενείς με λοίμωξη HBV. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τη σημασία της προσεκτικής αξιολόγησης της ορολογικής και ηπατικής λειτουργίας της ηπατίτιδας σε ασθενείς που παρουσιάζονται ως υποψήφιοι για μεταμόσχευση εκτός του ήπατος. Συνεπώς, όλοι οι υποψήφιοι δέκτες οργάνων οι οποίοι δεν έχουν προσβληθεί από τον ιό HBV, θα πρέπει να λάβουν πριν την μεταμόσχευση μία δόση εμβολίου HBV όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους, αν και η

ανταπόκριση στο εμβόλιο μπορεί να μην είναι η βέλτιστη λόγω υποκείμενης νόσου (Cerrillos-Gutierrez, 2024).

Στο παρελθόν, πολλά κέντρα μεταμοσχεύσεων θεωρούσαν τη χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ως αντένδειξη για τη μεταμόσχευση ήπατος. Στην τρέχουσα κλινική πρακτική, η έκβαση για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υποτροπιάζουσας λοίμωξης από HBV μετά τη μεταμόσχευση ήπατος έχει βελτιωθεί σημαντικά χάρη στη διαθεσιμότητα παραγόντων που μπορούν να προλάβουν ή να θεραπεύσουν την υποτροπή και στην ανάπτυξη ποσοτικών μοριακών προσδιορισμών για τη μέτρηση του ιικού φορτίου της ηπατίτιδας Β στο αίμα. Η πιο αποτελεσματική προσέγγιση για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας HBV είναι η χρήση συνδυαστικής θεραπείας μετά τη μεταμόσχευση με αντιικούς παράγοντες και HBIG επιπλέον της αντικής θεραπείας πριν από τη μεταμόσχευση. Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη δεν συνιστάται λόγω της επανεμφάνισης του HBsAg μετά τη μεταμόσχευση ήπατος στο 32% έως 50% των ασθενών. Νεότεροι αντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της αδεφοβίρης διπιβοξίλης, της τενοφοβίρης και της εντεκαβίρης, είναι επίσης διαθέσιμοι για τον HBV ανθεκτικό στη λαμβουδίνη. Ανεξάρτητα από τους χρησιμοποιούμενους παράγοντες, τα ιικά φορτία HBV θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη μεταμόσχευση για την ανίχνευση λοίμωξης πριν από την ανάπτυξη κλινικών συνεπειών. Επίσης, η αντική θεραπεία για τον HBV θα πρέπει να τροποποιείται σε περίπτωση επίμονης αύξησης του ιικού φορτίου ($>3 \log$ αντίγραφα/mL) (Jones, 2020).

Οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση που έχουν χρόνια HBV και εκείνοι που βρίσκονται σε κατάσταση ανενεργού φορέα HBsAg θα πρέπει να ξεκινούν αντική θεραπεία για τον HBV, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται και μετά τη μεταμόσχευση. Η μείωση του DNA του HBV σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ή κατ' ελάχιστον σε λιγότερο από 2×10^4 IU/mL πριν από τη μεταμόσχευση μειώνει τα ποσοστά υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση. Η λοίμωξη από HCV εμφανίζεται σε όλες τις ομάδες μεταμοσχεύσεων, αλλά ο επιπολασμός είναι υψηλότερος μεταξύ των ληπτών μοσχεύματος ήπατος και νεφρού. Ένας μικρός αριθμός (4% έως 7%) των μεταμοσχευμένων ασθενών με λοίμωξη από HCV (όλων των τύπων οργάνων) αναπτύσσουν προοδευτική θανατηφόρο χολοστατική ηπατική νόσο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Αυτές οι περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από υψηλό ιικό φορτίο και οι βιοψίες ήπατος δείχνουν σοβαρή απόπτωση ηπατοκυττάρων με ελάχιστη φλεγμονή του παρεγχύματος. Η μακροπρόθεσμη έκβαση άλλων ασθενών με λοίμωξη από

HCV εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από το μεταμοσχευμένο όργανο. Οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος που έχουν ιαμμία HCV πριν από τη μεταμόσχευση σχεδόν πάντα επαναμολύνουν τα μοσχεύματα ήπατος μετά τη μεταμόσχευση και το 46% έως 97% αναπτύσσουν ηπατίτιδα κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 έως 3 ετών μετά τη μεταμόσχευση (Fabrizi, 2021, Daloul, 2021).

Η συνεχιζόμενη λοίμωξη από HCV οδηγεί σε κίρρωση μοσχεύματος σε ποσοστό έως και 30% των ασθενών εντός 5 ετών από τη μεταμόσχευση. Ευρήματα από τη βάση δεδομένων μεταμόσχευσης ήπατος του Εθνικού Ινστιτούτου Διαβήτη και Πεπτικών και Νεφρικών Παθήσεων (NIDDK) έχουν δείξει ότι τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (>5 έτη) μετά τη μεταμόσχευση ήπατος για HCV είναι παρόμοια με εκείνα μετά τη μεταμόσχευση ήπατος για άλλες ενδείξεις. Ωστόσο, μια αναδρομική ανάλυση περισσότερων από 10.000 ληπτών ήπατος στη βάση δεδομένων UNOS έδειξε ότι η μεσοπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών με λοίμωξη από HCV ήταν κατώτερη από εκείνη των μη μολυσμένων ασθενών. Διαχρονικές μελέτες σε πληθυσμούς μεταμόσχευσης νεφρού έχουν επίσης δείξει ότι η χρόνια λοίμωξη από HCV έχει αρνητικό αντίκτυπο στην επιβίωση, αλλά αυτή η επίδραση δεν είναι σαφώς διακριτή μέχρι τη δεύτερη δεκαετία μετά τη μεταμόσχευση. Οι επιπλέον θάνατοι οφείλονται όχι μόνο στις άμεσες επιπτώσεις της ηπατικής νόσου, αλλά και σε υψηλότερο ποσοστό σήψης (Fabrizi, 2022).

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετοί παράγοντες οι οποίοι προβλέπουν την εξέλιξη της ηπατικής νόσου λόγω HCV μετά τη μεταμόσχευση. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν το βαθμό ανοσοκαταστολής, τη χρήση θεραπείας απόρριψης, τα υψηλά ιικά φορτία πριν ή νωρίς μετά τη μεταμόσχευση, τη μεγαλύτερη ηλικία του δότη, τη λοίμωξη από CMV και, σε ορισμένες μελέτες, τη λοίμωξη με HCV τύπου 1b. Αν και η επιλογή ενός αναστολέα καλσινευρίνης και η χρήση μυκοφαινολικού μοφετίλ δεν έχουν αποδειχθεί οριστικά ότι έχουν επίδραση στα ποσοστά υποτροπής του HCV, η υψηλότερη αθροιστική έκθεση σε κορτικοστεροειδή συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και πιο σοβαρή ιστολογική υποτροπή του HCV (Khan, 2020). Η αντικτική θεραπεία της υποτροπιάζουσας λοίμωξης με HCV μετά τη μεταμόσχευση ήπατος βρίσκεται ακόμη και σήμερα υπό διερεύνηση από την επιστημονική κοινότητα. Πιο συγκεκριμένα, η μονοθεραπεία με ιντερφερόνη παράγει ανταποκρίσεις με θεραπευτικό αντίκτυπο μόνο στο 12% έως 36% των ληπτών ήπατος με λοίμωξη HCV, αλλά πολύ λίγοι ασθενείς έχουν διατηρήσιμες

ανταποκρίσεις μετά από ένα χρονικό διάστημα 6 μηνών (Jalota, 2021). Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας με ιντερφερόνες μακράς δράσης και ριμπαβιρίνη έχει οδηγήσει σε ποσοστά διατηρήσιμης ιολογικής ανταπόκρισης της τάξης του 26% έως 50% (Fabrizi, 2020). Με βάση αυτά τα δεδομένα, η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη έχει αποτελέσει τη θεραπεία επιλογής για την ιστοπαθολογικά τεκμηριωμένη υποτροπή ηπατίτιδας C, αλλά υπάρχουν διαφορές απόψεων σχετικά με τη βέλτιστη χρονική στιγμή και την επιλογή των ασθενών για θεραπεία. Στην πραγματική πρακτική, η ιντερφερόνη και η ριμπαβιρίνη έχουν παρενέργειες που καθιστούν δύσκολη τη χορήγησή τους σε λίπτες μεταμόσχευσης, οπότε μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών μπορεί να επωφεληθεί από τη χρήση τους. Σήμερα, η θεραπεία χρησιμοποιείται γενικά μόνο σε ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένα σημαντική νόσο (φλεγμονή βαθμού 3 ή 4, ίνωση βαθμού 2 έως 4) και όχι προληπτικά σε όλους τους μολυσμένους ασθενείς (Fabrizi, 2020).

Με την ανάπτυξη αρκετών νέων κατηγοριών τόσο άμεσης δράσης αντικών (αναστολείς πρωτεάσης, αναστολείς RNA πολυμεράσης, αναστολείς NS5A) όσο και φαρμακολογικών παραγόντων που στοχεύουν ειδικά τον ξενιστή (αναστολείς κυκλοφιλίνης) που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό του HCV, οι ενδείξεις για την έναρξη της θεραπείας είναι πιθανό να διευρυνθούν και η αποτελεσματικότητα των νεότερων σχημάτων αναμένεται να βελτιωθεί σημαντικά σε σύγκριση με τα τρέχοντα σχήματα πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης. Ωστόσο, σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τα τρέχοντα ανοσοκατασταλτικά θα αποτελέσουν μείζονα πρόκληση με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση. Τα πρώιμα ελπιδοφόρα αποτελέσματα των νεότερων αντικών θεραπειών έχουν την προοπτική να αλλάξουν ουσιαστικά τη θεραπεία της λοίμωξης με HCV τόσο σε υποψήφιους όσο και σε λίπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Fabrizi, 2020).

Τέλος, ο ιός της ηπατίτιδας E (HEV) αποτελείται από πολλαπλούς γονότυπους και ενδημεί σε πολλές περιοχές του κόσμου. Ο ιός είναι ένας μικρός, μη περιβλημένος RNA ιός που μεταδίδεται με την κοπρανο-στοματική οδό και προηγουμένως θεωρούνταν ότι προκαλεί μόνο μια οξεία ηπατίτιδα. Ωστόσο, η εξέλιξη σε χρόνια ηπατίτιδα μπορεί να συμβεί σε λίπτες μοσχευμάτων οργάνων. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο πιο σημαντικός μηχανισμός είναι η πρωτογενής απόκτηση μετά τη μεταμόσχευση παρά η μετάδοση από τον δότη ή η επανενεργοποίηση προηγούμενης λοίμωξης πριν από τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, λόγω της μικρής επιδημιολογικής εξάπλωσης του ιού αυτού, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν

αποδεδειγμένες αποτελεσματικές προληπτικές ή θεραπευτικές επιλογές για τη λοίμωξη από HEV, αν και ορισμένες μελέτες με μικρό πληθυσμό, αναφέρουν θεραπευτικό όφελος μετά από θεραπεία με ριμπαβιρίνη σε συνδυασμό ή χωρίς ιντερφερόνη (Ollivier-Hourmand, 2020, Kamar, 2020).

4.1.5 Λοιμώξεις του νευρικού συστήματος

Οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση είναι μια κατηγορία λοιμώξεων οι οποίες απαιτούν άμεση διάγνωση και έγκαιρη, κατάλληλη θεραπεία. Ο Πίνακας 2 παραθέτει τους πιο σημαντικούς παθογόνους παράγοντες οι οποίοι ευθύνονται για τις λοιμώξεις ΚΝΣ που παρουσιάζονται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στη λίστα των παραγόντων αυτών δεν υπάρχουν τα πυογόνα βακτήρια και ο HSV, τα οποία είναι κατά τα άλλα κοινά παθογόνα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση σε θέσεις εκτός του ΚΝΣ. Ο υψηλότερος κίνδυνος για ευκαιριακή λοίμωξη του ΚΝΣ είναι από 1 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Μια εξαίρεση είναι η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, η οποία είναι συχνά ένα "όψιμο" συμβάν (Basic-Jukic, 2020).

Πίνακας 2 Σημαντικότερα παθογόνα του κεντρικού νευρικού συστήματος σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων.

Κατηγορία	Παθογόνα
Βακτήρια	- <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>Nocardia</i> spp.
Ιοί	- Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα - Πολυομαϊός (ιός JC) - Ανθρώπινος ερπητοϊός 6 - Ιός του Δυτικού Νείλου
Μύκητες	- <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>Aspergillus</i> spp. - Παράγοντες μουκορμύκωσης - Δεματιώδεις μύκητες

Άλλα παθογόνα	- <i>Toxoplasma gondii</i>
---------------	----------------------------

Η *Listeria monocytogenes* τυπικά προκαλεί βακτηριαιμία, μηνιγγίτιδα και, μερικές φορές, εγκεφαλίτιδα σε λήπτες μοσχευμάτων. Η χρώση Gram του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) είναι αρνητική σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των ασθενών. Συνήθως, η διάγνωση γίνεται με καλλιέργεια του μικροοργανισμού από το ENY ή το αίμα. Όλοι οι ασθενείς με βακτηριαιμία από *Listeria* θα πρέπει να υποβάλλονται σε οσφυονωτιαία παρακέντηση, ακόμη και όταν υπάρχει απουσία συμπτωμάτων σχετικών με το ΚΝΣ, επειδή το ποσοστό θνησιμότητας είναι πολύ υψηλότερο όταν υπάρχει νόσος του ΚΝΣ. Η λοίμωξη ανταποκρίνεται καλά στην αντιβιοτική θεραπεία, ωστόσο μπορεί να εμφανιστούν υποτροπές. Η τακτική χρήση TMP-SMX έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την πρόληψη και μπορεί να εξηγήσει γιατί η λιστερίωση παρατηρείται λιγότερο συχνά στην τρέχουσα εποχή (Tran, 2023).

Η ασπεργίλλωση είναι μια σημαντική αιτία λοίμωξης του ΚΝΣ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η πιο συνηθισμένη οδός εισόδου είναι από τους πνεύμονες. Η διεισδυτική παραρρινοκολπική λοίμωξη εμφανίζεται επίσης σε ορισμένους ασθενείς, αλλά είναι λιγότερο συχνή. Οι ασθενείς με ασπεργίλλωση έχουν συνήθως παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία ή απαιτούν αυξημένη ανοσοκαταστολή. Ο τύπος της μεταμόσχευσης είναι επίσης σημαντικός: οι λήπτες μοσχεύματος πνεύμονα και ήπατος είναι πιο ευπαθείς από άλλους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση. Ο *Aspergillus* είναι ένας αγγειοτρόπος μύκητας και η αιματογενής εξάπλωση στον εγκέφαλο μπορεί να συμβεί νωρίς στην πορεία της λοίμωξης. Η απεικόνιση του ΚΝΣ αποκαλύπτει μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό με προτίμηση στη σύναψη φαιάς-λευκής ουσίας και η γαλακτομαννάνη μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα ή το ENY στους περισσότερους ασθενείς (Asin, 2021).

Άλλοι μύκητες που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε λήπτες μοσχευμάτων περιλαμβάνουν τους *Mucorales* και τους *δερματιώδεις* μύκητες όπως το *Cladophialophora*. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλό σε ασθενείς με λοίμωξη του ΚΝΣ που προκαλείται από *Mucorales* ή *δερματιώδεις* μύκητες και γενικά συνιστάται θεραπεία με συνδυασμό αντιμυκητιασικών φαρμάκων και χειρουργικής

εκτομής (Leitheiser, 2020). Η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα συνήθως εμφανίζεται στην όψιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο και έχει μια υποξεία πορεία. Η πνευμονική νόσος που προκαλείται από τον *Cryptococcus* συνυπάρχει σε περίπου 40% και η μυκηταιμία είναι παρούσα στο 33% έως 35% των περιπτώσεων. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση θα πρέπει να διενεργείται σε κάθε ασθενή που έχει διαγνωστεί με κρυπτοκόκκωση, ακόμη και απουσία σημείων από το ΚΝΣ. Το ENY συνήθως έχει λιγότερα από 500 λευκά αιμοσφαίρια/mL με λεμφοκυτταρική επικράτηση και θετική δοκιμασία αντιγόνου κρυπτοκόκκου. Τα παρασκευάσματα μελάνης Ινδίας αποκαλύπτουν θετικά ευρήματα στο 40% έως 50% των ασθενών. Το αντιγόνο κρυπτοκόκκου στον ορό είναι θετικό στο 88% έως 98% των ληπτών μοσχευμάτων οργάνων με κρυπτοκοκκική λοίμωξη του ΚΝΣ (Husain, 2001).

Έως και το 33% των ασθενών με κρυπτοκοκκική λοίμωξη του ΚΝΣ έχουν βλάβες του ΚΝΣ λόγω *Cryptococcus* στην απεικόνιση του εγκεφάλου. Νέες βλάβες που αναπτύσσονται μετά την έναρξη της αντιμυκητιασικής θεραπείας μπορεί να αντιπροσωπεύουν σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, μια φλεγμονώδη ιστική αντίδραση που προκύπτει από τη βελτίωση της κυτταρικής ανοσίας μετά τη μείωση ή τη διακοπή της ανοσοκαταστολής και την αναστροφή της ανοσοκαταστολής που σχετίζεται με τον *Cryptococcus*. Η συνολική θνησιμότητα σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων με κρυπτοκόκκωση είναι περίπου 15% έως 20%. Η λήψη αναστολέων καλσινευρίνης σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας που μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στις συνεργικές αλληλεπιδράσεις των αναστολέων καλσινευρίνης με τις αζόλες αντιμυκητιασικά (Hussain, 2001).

Το *T. gondii* είναι ένα πρωτόζωο το οποίο μπορεί να προκαλέσει μη ειδική εγκεφαλοπάθεια, διάχυτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ή προοδευτικές μονήρεις ή πολλαπλές εγκεφαλικές βλάβες. Η λοίμωξη από τοξόπλασμα έχει αναφερθεί σε όλους τους τύπους μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων, αλλά έχει περιγραφεί πιο συχνά στην καρδιακή μεταμόσχευση και λιγότερο συχνά στις μεταμοσχεύσεις νεφρών, επειδή ο οργανισμός μπορεί να δημιουργήσει κύστες στον καρδιακό μυ μετά την πρωτογενή λοίμωξη. Η οροαρνητική κατάσταση του λήπτη με πρωτογενή λοίμωξη μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι ορολογικές δοκιμασίες θα πρέπει να διενεργούνται στους καρδιακούς δότες και τους λήπτες για την αναγνώριση των ασθενών

που διατρέχουν κίνδυνο νόσου που μεταδίδεται από το μόσχευμα. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλό και συχνά η διάγνωση δεν τίθεται έως την αυτοψία. Η θεραπεία εκλογής είναι η πυριμεθαμίνη (50 έως 75 mg/ημέρα) και η σουλφαδιαζίνη (4 έως 6 g/ημέρα). Το φυλλινικό οξύ (5 έως 15 mg/ημέρα) συνήθως προστίθεται στο σχήμα για την πρόληψη της καταστολής του μυελού των οστών (Martina, 2011).

4.2 Ειδικά προβλήματα λοιμώξεων σε λήπτες μοσχευμάτων

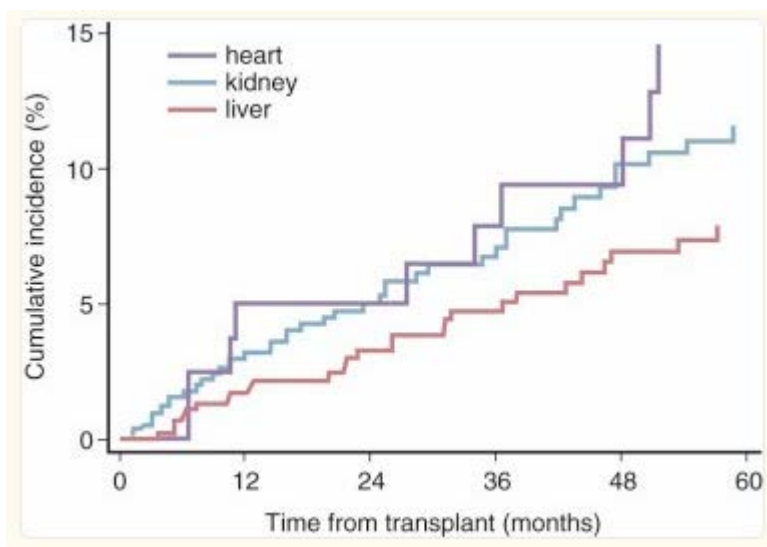
4.2.1 Ερπητοιοί

Η λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6 (HHV-6) σε λήπτες μοσχευμάτων θεωρείται ότι οφείλεται σε ενδογενή επανενεργοποίηση του λανθάνοντος ιού. Σε σπανιότερες περιπτώσεις, οι πρωτογενείς λοιμώξεις μπορεί να μεταδοθούν απευθείας από τον δότη. Συνολικά, ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 22% έως 55% του συνολικού πληθυσμού των ληπτών μοσχευμάτων (ιδιαίτερα εκείνων που δεν λαμβάνουν αντική προφύλαξη για CMV) μπορεί να αναπτύξουν λοίμωξη από HHV-6, συνήθως στην πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο. Οι περισσότεροι ασθενείς με λοίμωξη από HHV-6 είναι ασυμπτωματικοί, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί σε λίγους ως εμπύρετο σύνδρομο με λευκοπενία ή σπάνια μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Ωστόσο, η συστηματική χρήση αντικής προφύλαξης ή προληπτικής θεραπείας για τον HHV-6 δεν συνιστάται επί του παρόντος (Yoshikawa, 2003).

Ο ιός του απλού έρπητα (HSV) επανενεργοποιείται μετά τη μεταμόσχευση σε περίπου 60% των ληπτών απουσία αντικής προφύλαξης. Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν συμπτωματικές στοματικές ή γεννητικές βλάβες. Ο έρπητας των γεννητικών οργάνων μπορεί να γίνει κλινικά εμφανής για πρώτη φορά μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί να είναι αγχωτικός για τον ασθενή. Η επανενεργοποίηση του HSV συνήθως εμφανίζεται κατά τις πρώτες 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Έχει αναφερθεί σπλαχνική λοίμωξη που προκαλείται από τον HSV. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ηπατίτιδα από HSV μετά από μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμονία από HSV μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα. Ένα σπάνιο συμβάν είναι η πρωτογενής λοίμωξη από HSV που εμφανίζεται νωρίς μετά τη μεταμόσχευση. Το όργανο του δότη μπορεί να είναι η πηγή. Αυτές

οι πρωτογενείς λοιμώξεις από HSV μπορεί να προκαλέσουν ένα σοβαρό σηπτικό σύνδρομο με υπόταση και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Lautenschlager, 2012). Οι περισσότερες περιπτώσεις επανενεργοποιημένης λοίμωξης από HSV διαγιγνώσκονται εύκολα και ανταποκρίνονται καλά στην αντιική θεραπεία. Η χρήση αντιικής προφύλαξης σε οροθετικούς ασθενείς προλαμβάνει τη λοίμωξη από HSV. Είναι μια λογική προσέγγιση και προτιμάται σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο σπλαχνικής λοίμωξης από HSV, όπως οι λήπτες μοσχεύματος πνεύμονα ή ήπατος. Η χαμηλή δόση ακυκλοβίρης (400 mg δύο φορές την ημέρα) για τις πρώτες 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση είναι συνήθως επαρκής (Lautenschlager, 2012).

Ο έρπητας ζωστήρας αναφέρεται στο 7% έως 18% των ασθενών. Στην Εικόνα 1 απεικονίζεται η σωρευτική επίπτωση του έρπητα ζωστήρα σε μια ομάδα ληπτών μοσχευμάτων από το για ένα χρονικό διάστημα 10 ετών ανά τύπο οργάνου. Η θεραπεία εισαγωγής με αντισώματα κατά των T-κυττάρων έχει αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη έρπητα ζωστήρα. Η αντιική θεραπεία ενδείκνυται επειδή η επούλωση είναι συχνά αργή και οι λήπτες μοσχευμάτων περιστασιακά αναπτύσσουν νευρολογικές επιπλοκές ή διάσπαρτη λοίμωξη. Η από του στόματος θεραπεία με ακυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη ή φαμικλοβίρη επαρκεί για τον δερματοϊκό έρπητα ζωστήρα. Εάν ο ασθενής έχει οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα ή υπάρχουν ενδείξεις διασποράς, χρησιμοποιείται αρχικά ενδοφλέβια ακυκλοβίρη. Η πρωτογενής λοίμωξη από VZV (ανεμευλογιά) σε ασθενή μετά από μεταμόσχευση συνήθως απαιτεί επίσης εισαγωγή στο νοσοκομείο και θεραπεία με ενδοφλέβια ακυκλοβίρη, αν και ορισμένοι παιδιατρικοί λήπτες μοσχεύματος καρδιάς με χαμηλές δόσεις ανοσοκαταστολής έχουν υποβληθεί με επιτυχία σε θεραπεία με από του στόματος βαλακυκλοβίρη. Η λήψη ορολογικών αποτελεσμάτων για VZV πριν από τη μεταμόσχευση αναγνωρίζει τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο πρωτογενούς λοίμωξης, ώστε να μπορούν να εμβολιαστούν και να συμβουλευτούν να αποφεύγουν (και να αναφέρουν) εκθέσεις. Οι οροαρνητικοί για ανεμευλογιά λήπτες μοσχευμάτων που εκτίθενται μπορεί να ωφεληθούν από τη χρήση ανοσοσφαιρίνης ανεμευλογιάς-ζωστήρα όταν χορηγείται έως και 10 ημέρες μετά την έκθεση. Ωστόσο, θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό.



Εικόνα 1 Αθροιστική επίπτωση έρπητα ζωστήρα μετά από μεταμόσχευση σε λήπτες μοσχεύματος από το 1996-2007 ανά τύπο οργάνου. Η μπλε καμπύλη αντιστοιχεί στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (n = 1077). Οι καμπύλες αθροιστικής επίπτωσης λογοκρίθηκαν για ασθενείς που χάθηκαν για παρακολούθηση. Ο θάνατος και η επαναμεταμόσχευση θεωρήθηκαν ανταγωνιστικοί κίνδυνοι (Πηγή: Pergam, 2011).

4.2.2 Κυτταρομεγαλοϊός

Απουσία προληπτικής θεραπείας, η λοίμωξη από CMV, η οποία ταυτοποιείται μέσω ένδειξης καλλιεργήσιμου ιού ή ικών πρωτεϊνών ή νουκλεϊκού οξέος, εμφανίζεται στο 36% έως 100% και συμπτωματική νόσος στο 11% έως 72% των ληπτών μοσχευμάτων νεφρού. Οι πρωτογενείς λοιμώξεις που εμφανίζονται σε οροαρνητικούς λήπτες με οροθετικό δότη είναι πιο πιθανό να είναι συμπτωματικές. Το ποσοστό των μολυσμένων ασθενών που εμφανίζουν συμπτώματα είναι επίσης συνάρτηση της έντασης της ανοσοκαταστολής. Το απόλυτο ικό φορτίο και η μεταβολή του ικού φορτίου είναι οι δύο πιο σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της συμπτωματικής λοίμωξης, στην περίπτωση της νόσου από CMV (Keyzer, 2011). Ο πιο συνηθισμένος τύπος νόσου από CMV είναι ένα σύνδρομο μονοπυρήνωσης το οποίο χαρακτηρίζεται από εμπύρετη νόσο με λίγα ή καθόλου εστιακά συμπτώματα. Επίσης, είναι πιθανό να βρεθούν ανωμαλίες στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, αν και σπάνια εμφανίζεται ίκτερος. Η διεισδυτική νόσος των ιστών μπορεί να εκδηλωθεί ως πνευμονίτιδα, γαστρεντερική νόσος ή ηπατίτιδα. Στη σύγχρονη κλινική πρακτική που η παρατεταμένη αντική προφύλαξη χρησιμοποιείται συστηματικά, η νόσος από CMV σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων είναι συχνά μια όψιμη εκδήλωση και περίπου το 30% αυτών των

περιπτώσεων έχουν διεισδυτική νόσο των ιστών (Keyzer, 2011). Η διάμεση πνευμονία είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή της λοίμωξης από CMV και είναι παρούσα στις περισσότερες θανατηφόρες περιπτώσεις. Ο πυρετός, η δύσπνοια, η υποξυγοναιμία και τα διάχυτα διηθήματα στις ακτινογραφίες θώρακος είναι τυπικά ευρήματα, αλλά για τη διάγνωση απαιτείται βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL) ή βιοψία πνεύμονα. Η πνευμονία από CMV μπορεί επίσης να συνυπάρχει με άλλα παθογόνα βακτήρια στον πνεύμονα, ιδιαίτερα με το βακτήριο *Pneumocystis* (Limaye, 2020).

Μία από τις πιο δύσκολες στην αντιμετώπιση εκδηλώσεις της νόσου από CMV είναι τα έλκη στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτά τα έλκη είναι συχνά πολλαπλά και μπορούν να βρεθούν οπουδήποτε στο σώμα, από τον οισοφάγο μέχρι το ορθό. Σε ορισμένους ασθενείς εμφανίζονται σοβαρές επιπλοκές όπως αιμορραγία ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτός είναι και ο βασικός λόγος για τον οποίο η νόσος από CMV θα πρέπει να εξετάζεται στη διαφορική διάγνωση των ληπτών μοσχευμάτων που έχουν πυρετό και οξεία ή υποξεία κοιλιακά συμπτώματα, ειδικά εάν η μεταμόσχευση έγινε εντός των τελευταίων 4 έως 6 μηνών ή υπήρξε πρόσφατη εντατικοποίηση της ανοσοκαταστολής. Η οριστική διάγνωση εξαρτάται από την ενδοσκόπηση και ο CMV μπορεί να προσβάλει δυσπρόσιτα τμήματα του εντέρου (Ferguson, 2021).

Η ενδοφλέβια γκαγκικλοβίρη είναι ο προτιμώμενος φαρμακολογικός παράγοντας ο οποίος χορηγείται για τη θεραπεία της σοβαρής συμπτωματικής νόσου από CMV σε λήπτες μοσχευμάτων. Ωστόσο, η από του στόματος βαλγκαγκικλοβίρη αποτελεί μία αποτελεσματική εναλλακτική λύση σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς που δεν είναι σε κρίσιμη κατάσταση, απλοποιώντας με τον τρόπο αυτό την επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Σε ασθενείς με νόσο από CMV και ιαιμία, η θεραπεία συνήθως συνεχίζεται μέχρι την υποχώρηση της ιαιμίας από CMV, επειδή ο κίνδυνος υποτροπής είναι χαμηλότερος σε ασθενείς που δεν έχουν ανιχνεύσιμο DNA CMV μετά τη θεραπεία με γκαγκικλοβίρη. Αν και η γκαγκικλοβίρη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική, η χορήγησή της απαιτεί παρεντερική πρόσβαση (Grossi, 2020). Μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη (η μελέτη VICTOR) έδειξε ότι η από του στόματος βαλγκαγκικλοβίρη είναι ασφαλής και έχει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μη κατώτερα από εκείνα της ενδοφλέβιας γκαγκικλοβίρης για τη θεραπεία της νόσου από CMV σε ασθενείς με μόσχευμα οργάνων που δεν είναι σε κρίσιμη κατάσταση (Kotton, 2023).

Η φοσκαρνέτη και η σιντοφοβίρη είναι επίσης δραστικές στη θεραπεία του CMV, αλλά χρησιμοποιούνται σπάνια σε λήπτες συμπαγών οργάνων λόγω των παρενεργειών τους και γενικά χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς με ανθεκτικό στη γκαγκικλοβίρη CMV. Ο ανθεκτικός στη γκαγκικλοβίρη CMV έχει αναδειχθεί ως σημαντική επιπλοκή της μεταμόσχευσης και έχει συσχετιστεί με την κατάσταση οροθετικού δότη/οροαρνητικού λήπτη, την ισχυρή ανοσοκαταστολή και την παρατεταμένη και ατελώς κατασταλτική έκθεση σε αντικα φάρμακα. Η διάγνωση αυτή εμφανίζεται συνήθως σε λήπτες μοσχευμάτων χωρίς κλινική ή ιολογική ανταπόκριση, ή και τα δύο, στη θεραπεία με γκαγκικλοβίρη πλήρους δόσης και μπορεί να επιβεβαιωθεί με γονοτυπική εξέταση αντοχής απευθείας από κλινικά δείγματα (π.χ., αιματολογική εξέταση και BAL) (Razonable, 2023). Μεταλλάξεις σε συγκεκριμένες περιοχές του UL97 προσδίδουν αντοχή στη γκαγκικλοβίρη, ενώ μεταλλάξεις στην περιοχή UL54 μπορούν να προσδώσουν αντοχή στη γκαγκικλοβίρη, τη σιντοφοβίρη ή τη φοσκαρνέτη, είτε μεμονωμένα είτε σε διάφορους συνδυασμούς. Έχει δημοσιευθεί ένας αλγόριθμος για τη διαχείριση του ύποπτου ανθεκτικού στη γκαγκικλοβίρη CMV σε λήπτες μοσχευμάτων (Kotton, 2010).

4.2.3 Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Οι λοιμώξεις από αναπνευστικούς ιούς δεν αναφέρονταν συχνά στις παλαιότερες δημοσιεύσεις οι οποίες σχετίζονται με τις λοιμώξεις μετά από μεταμόσχευση οργάνων, ωστόσο πλέον αναγνωρίζονται ως σημαντικές επιπλοκές στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των μεταμοσχεύσεων των νεφρών. Η διαθεσιμότητα των τεχνικών PCR για την ανίχνευση ιών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση αυτών των λοιμώξεων. Πιο συγκεκριμένα, οι αδενοϊοί αποτελούν το συχνότερο πρόβλημα στους παιδιατρικούς δέκτες μεταμοσχεύσεων, ωστόσο εμφανίζονται σπανιότερα στους ενήλικες ασθενείς. Οι αδενοϊοί, υπάρχει περίπτωση να προκαλέσουν ασυμπτωματική λοίμωξη, καθώς επίσης και διάχυτη πνευμονία, νεκρωτική ηπατίτιδα και αιμορραγική κυστίτιδα. Αντικοί παράγοντες όπως η ριμπαβιρίνη και η σιντοφοβίρη έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της λοίμωξης από αδενοϊό, ωστόσο λόγω της ύπαρξης περιορισμένων σχετικών μελετών, η αποτελεσματικότητά της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής δεν είναι δεδομένη (McCOrt, 2021).

Οι αναπνευστικοί ιοί, συμπεριλαμβανομένων του RSV και του ιού της γρίπης, του μεταπνευμονοϊού, του κοροναϊού και του ρινοϊού, αποτελούν σημαντική αιτία λοίμωξης του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε λήπτες μοσχευμάτων οργάνων. Η διαθεσιμότητα υψηλά ευαίσθητων μοριακών διαγνωστικών εξετάσεων έχει βελτιώσει σημαντικά τη δυνατότητα οριστικής διάγνωσης και υποδηλώνει ότι οι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση μπορεί να έχουν παρατεταμένη αποβολή αυτών των ιών. Η εποχικότητα των ιώσεων αυτών ποικίλλει ανάλογα με τον εκάστοτε ιό. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες, όμως η ριμπαβιρίνη είναι ένα αντικό φάρμακο που φαίνεται να είναι δραστικός παράγοντας έναντι του RSV, τουλάχιστον σύμφωνα με τα αποτελέσματα *in vitro* μελετών. Ωστόσο, και σε αυτή την περίπτωση οι μελέτες είναι περιορισμένες και αυτός είναι ο λόγος που δεν υπάρχει απόδειξη της αποτελεσματικότητας. Το εισπνεόμενο σκεύασμα έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της πνευμονικής λοίμωξης από RSV σε πληθυσμούς μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων και πνευμόνων. Η συνολική επίδραση των αναπνευστικών ιών φαίνεται να είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους λήπτες μοσχευμάτων πνευμόνων σε σύγκριση με τους λήπτες άλλων οργάνων (Villanueva, 2022, Munting, 2021).

Επίσης, η γρίπη έχει τεκμηριωθεί ότι εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση σε πρόσφατες μελέτες, ιδιαίτερα μεταξύ των ληπτών μοσχεύματος πνεύμονα. Η γρίπη συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνων και η έγκαιρη θεραπεία συσχετίζεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των ληπτών μοσχευμάτων, φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στους αναστολείς της νευραμινιδάσης. Αυτός είναι και ο λόγος που οι τόσο οι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση όσο και οι στενές οικογενειακές επαφές τους, θα πρέπει να εμβολιάζονται ετησίως με αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης, αφού οι ανοσολογικές αποκρίσεις τους, φαίνεται ότι είναι μειωμένες σε σύγκριση με τα μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο παροχής αντικής προφύλαξης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατά τη διάρκεια εξάρσεων γρίπης (Marineli, 2021).

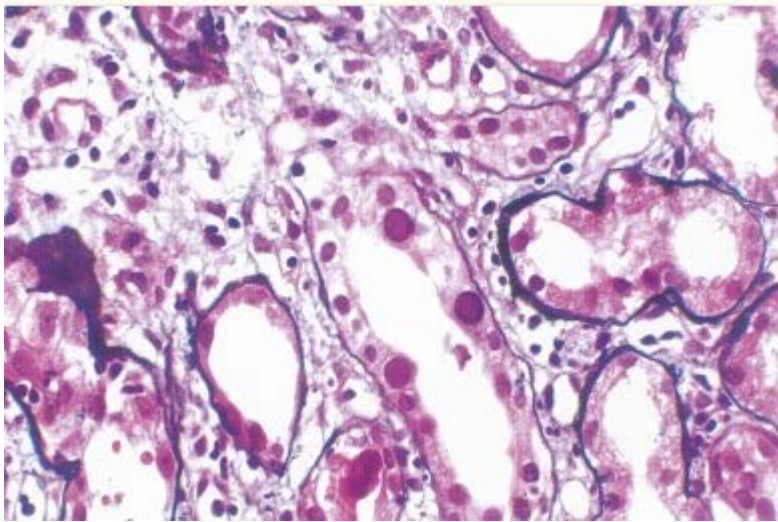
4.2.4 Ιός Πολυόμα (Polyoma Virus)

Η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από πολυομαϊό περιγράφηκε για πρώτη φορά σε λήπτη νεφρικού μοσχεύματος πριν από σχεδόν 40 χρόνια και μεταγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολυομαϊοί μπορούν να ανιχνευθούν σε ποσοστό έως και 60% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού. Για περισσότερες από 2 δεκαετίες μετά την ανακάλυψη αυτών των ιών, έχουν συνδεθεί περιστασιακά με παροδική νεφρική δυσλειτουργία ή στένωση ουρητήρα. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1990, οι πολυομαϊοί (συγκεκριμένα ο ιός BK) έχουν αναδειχθεί ως σημαντικές αιτίες νεφροπάθειας στο 2% έως 8% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων, η οποία συχνά οδηγεί σε απώλεια του μοσχεύματος. Σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις, ο υπεύθυνος πολυομαϊός ήταν ο ιός BK. Ο ιός JC και ο SV40 έχουν ανιχνευθεί σε λίγους ασθενείς, αλλά ο παθογόνος ρόλος τους είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένος (Nourie, 2024).

Κατά παράδοξο τρόπο, η νεφροπάθεια από τον ιό BK αναφέρεται μόνο στις πιο πρόσφατες μελέτες. Η αρχική εξήγηση είναι η εισαγωγή νέων, ισχυρών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Ωστόσο, άλλοι ασθενείς με μη νεφρικά μοσχεύματα που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή μέσω παρόμοιου φαρμακολογικού σχήματος, σπάνια αναπτύσσουν νεφροπάθεια από τον ιό BK, γεγονός που υποδηλώνει ότι παίζουν σημαντικό ρόλο και παράγοντες που δε σχετίζονται μόνο με την ανοκαταστολή και που πιθανόν να είναι μοναδικοί για το νεφρικό αλλομόσχευμα. Η λοίμωξη από τον ιό BK μπορεί να αναπτυχθεί είτε μέσω πρωτογενούς λοίμωξης (μεταδιδόμενης από την κοινότητα ή τον δότη) είτε μέσω επανενεργοποιημένης λοίμωξης, ιδιαίτερα επειδή η πλειονότητα των ενηλίκων είναι οροθετικοί. Η απόρριψη του αλλομοσχεύματος (και η προκύπτουσα θεραπεία) μπορεί επίσης να αποτελέσει ένα σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα. Οι ασθενείς με νεφροπάθεια από πολυομαϊό συνήθως δεν έχουν πυρετό ή άλλα συμπτώματα λοίμωξης και εμφανίζονται μόνο με αυξημένη κρεατινίνη ορού (Kant, 2022).

Ο ιός BK μολύνει κυρίως τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα παράγοντας ενδοπυρηνικά εγκλείσματα "θαμπού γυαλιού", όπως αυτά απεικονίζονται στην ιστολογική εξέταση (Εικόνα 1), τα οποία συνοδεύονται από διάμεση νεφρίτιδα. Οι πολυομαϊοί μπορούν να ανιχνευθούν στα ούρα με διάφορες τεχνικές, συμπεριλαμβανομένης της καλλιέργειας, της κυτταρολογίας, της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας και της PCR. Ωστόσο, περιορίζεται από τη χαμηλή ειδικότητα για νεφροπάθεια. Η ειδικότητα της διάγνωσης με PCR μπορεί να ενισχυθεί με την ποσοτικοποίηση του ιού BK στο αίμα, με τα υψηλότερα ιικά φορτία να

έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα για νεφροπάθεια. Αν και οι μη επεμβατικές εξετάσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, η βιοψία παραμένει χρήσιμη για την οριστική διάγνωση, τη σταδιοποίηση της νόσου (με επιπτώσεις στην πρόγνωση) και για την αναγνώριση συνυπαρχόντων διεργασιών (απόρριψη κ.λπ.) (Borrielo, 2022).



Εικόνα 2 Χαρακτηριστική ιστολογική απεικόνιση τη νεφροπάθειας BK σε ιστό από νεφρούς (Πηγή: Borrielo, 2022)

Σχετικές ιολογικές μελέτες οι οποίες έχουν γίνει σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων έχουν δείξει ένα προβλέψιμο μοτίβο εξέλιξης της λοίμωξης από τον ιό BK: αρχική ανίχνευση του ιού BK στα ούρα, στη συνέχεια στο αίμα, στη συνέχεια εξέλιξη σε νεφροπάθεια από τον ιό BK, συνήθως σε ένα χρονικό διάστημα μηνών. Με την έλευση των ποσοτικών δοκιμασιών PCR, η πρωταρχική προσέγγιση είναι η πρόληψη της εξέλιξης σε νεφροπάθεια από τον ιό BK με τη χρήση προληπτικής μείωσης της ανοσοκαταστολής καθοδηγούμενης από δοκιμασίες ιικού φορτίου, συνήθως από το αίμα. Μόλις αναπτυχθεί μία ιστολογικά εμφανής νόσος, η μείωση της ανοσοκαταστολής μπορεί να βελτιώσει ή να σταθεροποιήσει τη νεφρική λειτουργία, ωστόσο ένα ποσοστό που κυμαίνεται από το ένα τρίτο έως το ήμισυ των ασθενών εξακολουθούν να εξελίσσονται σε νεφρική ανεπάρκεια. Σαν αποτελεσματικές θεραπείας, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα σχετικά δεδομένα έχουν αναφερθεί αντικοί παράγοντες όπως

η σιντοφοβίρη και η λεφλουνομίδη, οι φθοριοκινολόνες ή η IVIG (Prezioso, 2021, McCaffrey, 2021).

Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML – Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) εμφανίζεται σε ασθενείς με έκπτωση της ανοσίας των Τ-κυττάρων και προκαλείται από τον ιό JC. Σε αντίθεση με την κατάσταση στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, στο οποίο η PML εμφανίζεται στο 4% έως 5% των ασθενών με χαμηλό αριθμό CD4, η PML είναι σπάνια μετά τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς αναπτύσσουν βαθιά νευρολογικά ελλείμματα τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν διάφορα κινητικά, αισθητηριακά, οπτικά ή γνωστικά ευρήματα που εμφανίζονται σε μια υποξεία πορεία εβδομάδων έως μηνών. Παρόλο που για την οριστική διάγνωση απαιτείται βιοψία εγκεφάλου, η διάγνωση μπορεί να υποδηλώνεται έντονα από το εύρημα χαρακτηριστικών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας στη μαγνητική τομογραφία και στο DNA του ιού JC μετά από PCR στο ENY. Δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες θεραπείες για την PML, ωστόσο ορισμένες αναφορές έχουν τεκμηριώσει σταθεροποίηση ή βελτίωση με μείωση ή απόσυρση της ανοσοκαταστολής (όπου είναι εφικτό), αλλά η συνολική πρόγνωση είναι κακή, ειδικά αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η θνησιμότητα στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών εντός 6 έως 12 μηνών από τη διάγνωση (Negishi, 2022, Hussain, 2023).

4.2.5 Ανθρώπινος Ιός Έρπη 8 (Kaposi Sarcoma Herpes Virus)

Σε αντίθεση με άλλους ερπητοϊούς, η λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8) δεν εμφανίζεται σε όλες τις περιοχές παγκοσμίως, αντίθετα ο επιπολασμός επηρεάζεται από τη γεωγραφική κατανομή. Χαρακτηριστικά, ο υψηλότερος επιπολασμός για τον HHV-8 παρατηρείται στην κεντρική και νότια Αφρική, τη Μέση Ανατολή και τις ευρωπαϊκές χώρες που συνορεύουν με τη Μεσόγειο. Η λοίμωξη από τον HHV-8 έχει συνδεθεί ισχυρά με το σάρκωμα Kaposi μετά τη μεταμόσχευση και οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε ασθενείς που είναι οροθετικοί πριν από τη μεταμόσχευση, υποδηλώνοντας επανενεργοποιημένη λοίμωξη (Dollard, 2021). Οι τρέχουσες εκτιμήσεις στη βιβλιογραφία αναφέρουν ότι περίπου το 15% των οροθετικών για HHV-8 ασθενών αναπτύσσουν σάρκωμα Kaposi κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ετών μετά τη μεταμόσχευση, αν και πιο πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος κλινικής νόσου μπορεί να είναι

χαμηλότερος (Eslami Kojidi, 2023). Έχει επίσης τεκμηριωθεί η μετάδοση του HHV-8 μέσω μεταμοσχευμένου αλλομοσχεύματος με επακόλουθη ανάπτυξη σαρκόματος Kaposi. Οι περισσότεροι λήπτες μοσχευμάτων με σάρκωμα Kaposi εμφανίζουν βλεννογονοδερματικές βλάβες, ενώ βλάβες στο γαστρεντερικό σύστημα, παρατηρούνται σε ένα ποσοστό που φτάνει στο 50% περίπου των ασθενών και προσβολή των πνευμόνων ή των λεμφαδένων εμφανίζεται σε περίπου 20%. Έως και οι μισοί ασθενείς με μεταμόσχευση και σάρκωμα Kaposi παρουσιάζουν υποστροφή των όγκων τους με μείωση της ανοσοκαταστολής. Η μετάβαση από έναν αναστολέα καλσινευρίνης στο φαρμακολογικό παράγοντα σιρόλιμους έχει συσχετιστεί με υποστροφή του όγκου. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αλλαγή της ανοσοκαταστολής χρειάζονται χημειοθεραπεία. Η θνησιμότητα κυμαίνεται από 10% έως 60% ανάλογα με την έκταση της σπλαχνικής συμμετοχής (Eslami Kojidi, 2023).

4.2.6 Λεμφοϋπερπλαστική νόσος και λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr

Η πρωτογενής λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) εμφανίζεται σε περίπου τα τρία τέταρτα των οροαρνητικών παιδιατρικών ή ενήλικων ληπτών μοσχευμάτων νεφρών. Η λοίμωξη επανενεργοποίησης, που ορίζεται ως ιαμμία όπως αυτή ανιχνεύεται μέσω της PCR, ανιχνεύεται σε έως και το ένα τρίτο των οροθετικών ληπτών μοσχευμάτων. Οι περισσότερες λοιμώξεις εμφανίζονται εντός των πρώτων 4 μηνών μετά τη μεταμόσχευση. Η πιο σημαντική νόσος που σχετίζεται με τη λοίμωξη από EBV σε λήπτες μοσχευμάτων είναι η μετα-μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή (PTLD - Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder). Οι περισσότεροι ασθενείς με PTLD (ένα ποσοστό 80% έως 90%) έχουν ενδείξεις λοίμωξης από EBV με ορολογικές αυξήσεις ή με μέτρηση του ιικού φορτίου EBV στο σάλιο ή το περιφερικό αίμα. Ο κίνδυνος για PTLD είναι 10 έως 76 φορές υψηλότερος στους λήπτες μοσχευμάτων που είναι οροαρνητικοί για EBV πριν από τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με τους ασθενείς που είναι οροθετικοί. Ο άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για PTLD είναι η χρήση υψηλών δόσεων ανοσοκαταστολής, ειδικά πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών σκευασμάτων αντισωμάτων που στοχεύουν τα T-κύτταρα. Η ανίχνευση υψηλών ιικών φορτίων EBV στο αίμα με PCR έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο

για PTLD σε ορισμένες μελέτες, αλλά η προγνωστική ισχύς αυτού του ευρήματος χρειάζεται να επικυρωθεί σε μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες (Sprangers, 2021).

Η PTLD είναι μία νόσος η οποία εμφανίζει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Μπορεί να μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση χωρίς ενδείξεις προσβολής ιστών εκτός από τις διαταραχές οι οποίες εμφανίζονται στις αμυγδαλές και τους περιφερικούς λεμφαδένες. Μια άλλη εκδήλωση είναι η διάχυτη πολύμορφη διήθηση B-κυττάρων σε σπλαχνικά όργανα. Αυτός ο τύπος μπορεί να προηγείται από ένα επεισόδιο τύπου μονοπυρήνωσης που είτε εξελίσσεται απευθείας στη διηθητική διεργασία των ιστών είτε διαχωρίζεται χρονικά από αυτήν. Η τρίτη κλινική εκδήλωση είναι η εμφάνιση εντοπισμένων εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων στο γαστρεντερικό σωλήνα, το θώρακα ή άλλα μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου. Αυτά είναι ως επί το πλείστον λεμφώματα B-κυττάρων και συνήθως περιέχουν γονιδίωμα EBV ανιχνεύσιμο με υβριδισμό νουκλεϊκών οξέων ή ειδικά για EBV αντιγόνα ανιχνεύσιμα με ανοσοϊστοχημεία. Οι όγκοι μπορεί να είναι είτε μονοκλωνικοί είτε ολιγοκλωνικοί, όπως προσδιορίζεται από τον φαινότυπο της ελαφριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης G (IgG) ή από μελέτες αναδιάταξης γονιδίων ανοσοσφαιρίνης, και έχουν συνήθως προέλευση το DNA του δέκτη και όχι το DNA του δότη (Sprangers, 2021).

Αντιικοί παράγοντες όπως η ακυκλοβίρη και η γκαγκικλοβίρη αναστέλλουν τη λυτική φάση της λοίμωξης από EBV και την παραγωγή ιοσωματίων, αλλά όχι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που έχουν μολυνθεί λανθάνοντα με EBV. Δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι η χρήση αντιικών φαρμάκων παρέχει οποιοδήποτε όφελος στη θεραπεία ή την πρόληψη της PTLD, ωστόσο, θεωρητικές παρατηρήσεις και δεδομένα από ορισμένες αναδρομικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η μετα-μεταμοσχευτική αντική προφύλαξη μπορεί να μειώσει τη συνολική επίπτωση της PTLD. Επίσης, η μείωση ή η εξάλειψη της ανοσοκαταστολής μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή της PTLD σε περίπου το ήμισυ των περιπτώσεων. Η υποστροφή είναι πιο πιθανή στις περιπτώσεις όγκων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και μετά τη μεταμόσχευση, καθώς επίσης και σε όγκους οι οποίοι είναι πολύμορφοι στην εμφάνιση ή περιέχουν καρκινικά κύτταρα που έχουν πολυκλωνικά χαρακτηριστικά, όπως αυτά ανιχνεύονται σε εργαστηριακές μελέτες (Sandes-Freitas, 2024).

Η θεραπεία της PTLD με έγχυση μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν τα επιφανειακά αντιγόνα των B-κυττάρων είναι μια θεωρητικά εφικτή προσέγγιση και έχει επιτύχει αρχικές υφέσεις της νόσου σε περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με PTLD. Οι όγκοι με πιο κακοήθεις φαινότυπους απαιτούν χημειοθεραπεία. Η έγχυση κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων (CTLs - cytotoxic T lymphocytes) ειδικών για EBV, συμβατών με τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA), έχει βρεθεί ότι είναι μια αποτελεσματική θεραπεία σε περιπτώσεις PTLD που εμφανίζονται σε λήπτες μυελού των οστών. Αυτόλογα CTLs ειδικά για EBV έχουν επίσης καλλιεργηθεί *in vitro* από λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων με PTLD, ωστόσο τα αποτελέσματα χρήσης αυτών των κυττάρων στη θεραπεία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στις αντίστοιχες εργαστηριακές τεχνικές, ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της σκοπιμότητας και της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας με σκοπό την πρόληψη και τη θεραπεία της PTLD σε λήπτες μοσχευμάτων νεφρών (Malyszko, 2021).

4.2.7 Ιός του Δυτικού Νείλου

Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς που μολύνονται με αυτόν τον RNA ιό που μεταδίδεται από κουνούπια παραμένουν ασυμπτωματικοί, η κλινική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως αιφνίδια έναρξη πονοκεφάλου, αδιαθεσίας, γαστρεντερικών διαταραχών, γενικευμένης αδενοπάθειας, οπισθοβολβικού άλγους και, σπάνια, εξανθήματος. Ο κίνδυνος νευροδισενδυτικής νόσου από τον ιό του Δυτικού Νείλου (WNV – West Nile Virus) μπορεί να φτάσει έως και το 40%. Μπορεί να εκδηλωθεί ως εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα ή ασθένεια τύπου πολιομυελίτιδας με οξεία χαλαρή παράλυση. Το ENY τυπικά αποκαλύπτει ουδετεροφιλική πλειοκυττάρωση, περιστασιακά με κύτταρα τύπου Mollaret. Η διάγνωση βασίζεται σε αιματολογικές εξετάσεις καθώς επίσης και PCR. Η ανίχνευση IgM του WNV στο ENY θεωρείται διαγνωστική της νευροδισενδυτικής νόσου. Η PCR, όταν γίνεται σε δείγματα από ENY είναι λιγότερο ευαίσθητη (50% έως 70%) από το αντίσωμα IgM του ENY για τη διάγνωση. Η ιαμμία η οποία εμφανίζεται είναι συχνά παροδική και μπορεί να μην είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της οξείας λοίμωξης. Η υποστηρικτική θεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης της νόσου σε δέκτες μοσχευμάτων νεφρού. Ορισμένες αναφορές έχουν περιγράψει την αποτελεσματικότητα της ειδικής για WNV ανοσοσφαιρίνης

(IVIG) με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων WNV (Aziz, 2020).

4.2.8 Λοιμώξεις που προέρχονται από το δότη του μοσχεύματος

Εκτιμάται ότι το 1% των μεταμοσχεύσεων παρουσιάζει επιπλοκές που προέρχονται από λοιμώξεις με πηγή το δότη του μοσχεύματος (DDIs – Donor Derived Infections) και αναμένεται ότι αυτό το ποσοστό θα αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό ως αποτέλεσμα της βελτιωμένης αναγνώρισης και αναφοράς αυτών των συμβάντων. Αν και σπάνιες, οι DDIs σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Θάνατοι σημειώθηκαν στο 40% των ληπτών με τεκμηριωμένες μεταδόσεις. Οι ιογενείς λοιμώξεις αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ένα τρίτο όλων των επιβεβαιωμένων DDIs. Η μετάδοση ορισμένων ιών (π.χ. CMV, EBV, HCV και HBV) συμβαίνει με προβλέψιμο τρόπο. Ωστόσο, ο κίνδυνος μπορεί να μετριαστεί με τη χρήση κατάλληλων μέτρων προφύλαξης τα οποία μπορούν να εφαρμοστούν στο λήπτη τα οποία μέτρα θα έχουν ελάχιστο αντίκτυπο στα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και μη αναμενόμενες DDIs (π.χ. ιός λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας, λύσσα, WNV, HIV) με καταστροφικές συνέπειες για την επιτυχία της μεταμόσχευσης και τη συνολική υγεία του δότη. Αυτές οι λοιμώξεις έχουν συμβεί όταν η νόσος δεν είχε αναγνωριστεί από το δότη κατά τη στιγμή του θανάτου, στις περιπτώσεις των πτωματικών δοτών (Goussous, 2020).

Η βακτηριαμία στον δότη, η μόλυνση κατά τη λήψη οργάνων ή ο αποικισμός του αναπνευστικού συστήματος του δότη (σε μεταμόσχευση πνευμόνων) μπορεί να οδηγήσει σε μετάδοση βακτηριακών λοιμώξεων. Η νόσος από *Mycobacterium tuberculosis* ή η μη θεραπευμένη λανθάνουσα λοίμωξη μπορεί να μεταδοθεί μέσω του αλλομοσχεύματος. Η φυματίωση που προέρχεται από τον δότη συχνά δεν αναγνωρίζεται, ιδιαίτερα σε περιοχές χαμηλού επιπολασμού. Πράγματι, η φυματίωση είναι μία από τις πιο συνηθισμένες βακτηριακές αιτίες DDIs στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι λήπτες αλλομοσχεύματος από δότες με ανεπαρκή θεραπεία ή ελλείψεις ή αναξιόπιστο ιστορικό προηγούμενης ενεργού ή λανθάνουσας φυματίωσης συστήνεται να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη μετά τη μεταμόσχευση (Greenwald, 2024).

Η καντιντίαση είναι η πιο συνηθισμένη μυκητίαση που μεταδίδεται από δότη. Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε μόλυνση του υγρού συντήρησης του μοσχεύματος

και εμφανίζονται σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Οι δότες με κρυπτοκόκκωση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μη αναγνωρισμένη κρυπτοκοκκική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, μπορεί να μεταδώσουν τοπ συγκεκριμένο ζυμομύκητα μέσω του αλλομοσχεύματος. Η ενεργή ιστοπλάσμωση ή η μη διαγνωσμένη και πιθανώς ασυμπτωματική λοίμωξη στον δότη που δεν είχε υποχωρήσει κατά τη στιγμή του θανάτου μπορεί να οδηγήσει σε ιστοπλάσμωση που προέρχεται από τον δότη. Οι πιθανοί δότες από μια ενδημική περιοχή με είτε ενεργή είτε λανθάνουσα λοίμωξη μπορούν επίσης να μεταδώσουν την κοκκιδιοειδομυκητίαση. Γενικά, οι δότες με μη διαγνωσμένη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα δεν είναι κατάλληλοι για δωρεά επειδή μπορεί να συμβεί μετάδοση όχι μόνο μυκητιασικών παθογόνων αλλά και άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από πρίον και της Balamuthia (Puius, 2021). Σπάνιες περιπτώσεις ασπεργίλλωσης και άλλων νηματοειδών μυκήτων, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων μουκορμύκωσης, έχουν επίσης μεταδοθεί από μολυσμένους δότες. Πιο πρόσφατα, αυτοί οι μύκητες έχουν αναδειχθεί ως σοβαρή επιπλοκή στον τουρισμό που σχετίζεται με τις μεταμοσχεύσεις, όπως χαρακτηρίζεται η πρακτική του ταξιδιού στο εξωτερικό για την μεταμόσχευση οργάνου και έχουν συσχετιστεί με απώλεια μοσχεύματος ή θάνατο στο 76% των περιπτώσεων (Pavli, 2021).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύνοψη των πιο πρόσφατων ευρημάτων της βιβλιογραφίας σχετικά με τις λοιμώξεις που συναντώνται στη διαδικασία της μεταμόσχευσης νεφρού. Οι λοιμώξεις στους λήπτες μοσχευμάτων αποτελούν μια σύνθετη κλινική πρόκληση που απαιτεί προσεκτική διαχείριση και έγκαιρη διάγνωση. Οι δερματικές λοιμώξεις, αν και συχνές, σπάνια απειλούν τη ζωή, ενώ η βακτηριαμία εμφανίζεται στο 5-10% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων με κύριες πηγές το ουροποιητικό σύστημα και την περινεφρική περιοχή. Η πνευμονία παρουσιάζει ιδιαίτερο διαγνωστικό ενδιαφέρον, καθώς το υπεύθυνο παθογόνο ποικίλλει ανάλογα με το χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση και τα κλινικά χαρακτηριστικά. Η διάκριση μεταξύ συμβατικής βακτηριακής πνευμονίας και ευκαιριακών λοιμώξεων είναι κρίσιμη για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης, ενώ η αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή και η ποικιλία των πιθανών παθογόνων

(βακτήρια, μύκητες, ιοί) καθιστούν απαραίτητη την εξατομικευμένη προσέγγιση και την έγκαιρη χρήση επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων όταν χρειάζεται.

Επίσης, οι ενδοκοιλιακές και γαστρεντερικές λοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές σε μεταμοσχεύσεις εκτός κοιλιακής χώρας, ενώ η ηπατίτιδα αποτελεί σημαντική πρόκληση στους λήπτες μοσχευμάτων. Οι ιοί HBV, HCV και CMV είναι οι κύριες αιτίες ηπατίτιδας, με τη χρόνια λοίμωξη από HBV να επηρεάζει αρνητικά τη μακροπρόθεσμη έκβαση λόγω αυξημένου κινδύνου κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Ο εμβολιασμός κατά του HBV και η προληπτική αντική θεραπεία είναι κρίσιμα για τη διαχείριση των ασθενών, ενώ για τον HCV, παρότι η θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα, νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις με αντικά άμεσης δράσης προσφέρουν ελπιδοφόρες προοπτικές. Η συνεχής παρακολούθηση του ιικού φορτίου και η εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία είναι απαραίτητες για τη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών αυτών. Οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος στους μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτούν άμεση διάγνωση και θεραπεία, με τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζεται 1-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Τα κύρια παθογόνα περιλαμβάνουν βακτήρια (*Listeria monocytogenes*), μύκητες (*Aspergillus*, *Cryptococcus*), ιούς και το πρωτόζωο *T. gondii*, με την κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα να εμφανίζεται συχνά ως όψιμη επιπλοκή. Η διαγνωστική προσέγγιση απαιτεί συνδυασμό απεικονιστικών μεθόδων και εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένης της οσφυονωτιαίας παρακέντησης, ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από το παθογόνο και μπορεί να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιμικροβιακών παραγόντων και χειρουργικής επέμβασης. Η πρόγνωση ποικίλλει ανάλογα με το παθογόνο, με ορισμένες λοιμώξεις να έχουν υψηλή θνητότητα παρά την κατάλληλη θεραπεία.

Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν σημαντική πρόκληση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, με τους ερπητοϊούς (HHV-6, HSV, VZV) και τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) να παίζουν κεντρικό ρόλο. Ιδιαίτερα ο CMV μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, από σύνδρομο μονοπυρήνωσης έως διεισδυτική νόσο των ιστών, με την πνευμονίτιδα να αποτελεί την πιο σοβαρή εκδήλωση. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει αντικούς παράγοντες όπως η γκαγκικλοβίρη και η βαλγκαγκικλοβίρη, ενώ η ανάπτυξη αντοχής αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Οι αναπνευστικοί ιοί, συμπεριλαμβανομένων του RSV, της γρίπης και των κοροναϊών, αναγνωρίζονται πλέον ως σημαντικές επιπλοκές, ιδιαίτερα στους λήπτες

πνευμονικών μοσχευμάτων, με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές και έμφαση στην πρόληψη μέσω εμβολιασμού όπου είναι εφικτό.

Οι ιοί πολυόμα (κυρίως ο BK), ο ιός του σαρκώματος Karosi (HHV-8) και ο ιός Epstein-Barr (EBV) αποτελούν σημαντικές προκλήσεις στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ο ιός BK μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νεφροπάθεια στο 2-8% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων, με κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος, ενώ ο ιός JC μπορεί να προκαλέσει την απειλητική για τη ζωή προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Ο HHV-8 συνδέεται με την ανάπτυξη σαρκώματος Karosi, ιδιαίτερα σε ασθενείς από συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές, ενώ ο EBV αποτελεί την κύρια αιτία της μετα-μεταμοσχευτικής λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής (PTLD), με υψηλότερο κίνδυνο στους οροαρνητικούς ασθενείς. Η διαχείριση αυτών των λοιμώξεων συχνά απαιτεί προσεκτική εξισορρόπηση μεταξύ της μείωσης της ανοσοκαταστολής και της διατήρησης της λειτουργίας του μοσχεύματος, ενώ νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η στοχευμένη ανοσοθεραπεία, προσφέρουν ελπιδοφόρες προοπτικές.

Ο ιός του Δυτικού Νείλου και οι λοιμώξεις που προέρχονται από τον δότη του μοσχεύματος αποτελούν σημαντικές προκλήσεις στη μεταμόσχευση οργάνων. Ο ιός του Δυτικού Νείλου μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νευροδιεισδυτική νόσο στο 40% των περιπτώσεων, ενώ οι λοιμώξεις από τον δότη (DDIs) εμφανίζονται στο 1% των μεταμοσχεύσεων με υψηλή θνητότητα (40%). Οι DDIs περιλαμβάνουν ιογενείς (CMV, EBV, HCV, HBV), βακτηριακές (φυματίωση), και μυκητιασικές λοιμώξεις (καντιντίαση, κρυπτοκόκκωση), με ιδιαίτερη ανησυχία για τις μη αναμενόμενες λοιμώξεις όπως η λύσσα και ο HIV. Η πρόληψη, η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη θεραπεία των DDIs είναι κρίσιμες για την επιτυχία της μεταμόσχευσης, ενώ η αυξανόμενη τάση του ιατρικού τουρισμού για μεταμοσχεύσεις εγείρει νέες ανησυχίες για τη μετάδοση σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Συμπερασματικά, οι λοιμώξεις στους ασθενείς που είναι δέκτες νεφρικού μοσχεύματος, αποτελούν ένα πολύπλοκο και κρίσιμο ζήτημα που απαιτεί ολοκληρωμένη προσέγγιση στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία. Το φάσμα των λοιμώξεων είναι ευρύ, από δερματικές και αναπνευστικές έως συστηματικές και νευρολογικές, με ιδιαίτερη έμφαση στις ιογενείς λοιμώξεις (CMV, EBV, ερπητοϊοί, πολυομαϊοί) που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές όπως απώλεια μοσχεύματος, PTLD και νευροδιεισδυτική νόσο. Η

διαχείριση αυτών των λοιμώξεων απαιτεί λεπτή ισορροπία μεταξύ επαρκούς ανοσοκαταστολής για τη διατήρηση του μοσχεύματος και αποτελεσματικής αντιμετώπισης των παθογόνων. Επιπλέον, οι λοιμώξεις που προέρχονται από τον δότη και η αυξανόμενη αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα προσθέτουν επιπλέον προκλήσεις, καθιστώντας απαραίτητη τη συνεχή επαγρύπνηση, την τακτική παρακολούθηση και την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση για κάθε ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abbasi, M. A., Chertow, G. M., & Hall, Y. N. (2010). End-stage renal disease. *BMJ clinical evidence*, 2010.

Abramowicz, D., Cochat, P., Claas, F. H., Heemann, U., Pascual, J., Dudley, C., Harden, P., Hourmant, M., Maggiore, U., & Salvadori, M. (2015). European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(11), 1790–1797.

- Agrawal, A., Ison, M. G., & Danziger-Isakov, L. (2022). Long-term infectious complications of kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(2), 286–295.
- Aiyegbusi, O., McGregor, E., McManus, S. K., & Stevens, K. I. (2022). Immunosuppression therapy in kidney transplantation. *Urologic Clinics*, 49(2), 345–360.
- Alangaden, G. J., Thyagarajan, R., Gruber, S. A., Morawski, K., Garnick, J., El Amm, J. M., West, M. S., Sillic, D. H., Chandrasekar, P. H., & Haririan, A. (2006). Infectious complications after kidney transplantation: Current epidemiology and associated risk factors. *Clinical transplantation*, 20(4), 401–409.
- Anwari, K. J., Collier, S., & Davenport, A. (2024). *Successful medical management of non-typhoid salmonella associated peritoneal dialysis peritonitis without subsequent relapse or recurrence: A case report and case review.*
- Asín, M. A. P.-J., López-Medrano, F., Fernández-Ruiz, M., Silva, J. T., San Juan, R., Kontoyiannis, D. P., & Aguado, J. M. (2021). Risk factors for the development of invasive aspergillosis after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*, 21(2), 703–716.
- Awan, A. A., Jadoul, M., & Martin, P. (2020). Hepatitis C in chronic kidney disease: An overview of the KDIGO guideline. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(10), 2158–2167.
- Aziz, F., Saddler, C., Jorgenson, M., Smith, J., & Mandelbrot, D. (2020). Epidemiology, management, and graft outcomes after West Nile virus encephalitis in kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 22(4), e13317.

- Azoulay, E., Russell, L., Van de Louw, A., Metaxa, V., Bauer, P., Pova, P., Montero, J. G., Loeches, I. M., Mehta, S., & Puxty, K. (2020). Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive care medicine*, 46, 298–314.
- Baker, R. J., Mark, P. B., Patel, R. K., Stevens, K. K., & Palmer, N. (2017). Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC nephrology*, 18, 1–41.
- Baker, R., Jardine, A., & Andrews, P. (2011). Renal Association Clinical Practice Guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. *Nephron Clinical Practice*, 118(Suppl. 1), c311–c347.
- Basic Jukic, N., Juric, I., Furic Cunko, V., & Kastelan, Z. (2020). Central nervous system infections in renal transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 22(4), e13341. <https://doi.org/10.1111/tid.13341>
- Bollenbecker, S., Czaya, B., Gutiérrez, O. M., & Krick, S. (2022). Lung-kidney interactions and their role in chronic kidney disease-associated pulmonary diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322(5), L625–L640.
- Borriello, M., Ingrosso, D., Perna, A. F., Lombardi, A., Maggi, P., Altucci, L., & Caraglia, M. (2022). BK virus infection and BK-virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Genes*, 13(7), 1290. <https://doi.org/10.3390/genes13071290>

- Candel, F., Grima, E., Matesanz, M., Cervera, C., Soto, G., Almela, M., Martinez, J., Navasa, M., Cofán, F., & Ricart, M. (2005). *Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation*. 37(9), 4097–4099.
- Cerrillos-Gutiérrez, J. I., Parra-Guerra, R., Gutiérrez-Govea, A., Andrade-Sierra, J., González-Espinoza, E., Nuño-Díaz, D., Herrera-Rodríguez, M. J., Ávila-Morán, M., Corona-Nakamura, A. L., & Hinogiante-Segura, L. Y. (2024). Kidney transplant recipient with history of HIV, HBV, and past HCV infection. *AIDS Research and Therapy*, 21(1), 57.
- Chan, G., Lynch, B., Murray, M., & Hannan, M. M. (2023). Transplant Infectious Diseases. *Textbook of Transplantation and Mechanical Support for End Stage Heart and Lung Disease*, 1288–1316. <https://doi.org/10.1002/9781119633884.ch92>
- Cheung, C. Y., & Tang, S. C. W. (2022). Personalized immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology*, 27(6), 475–483.
- Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., Wijarnpreecha, K., Mitema, D. G., Mao, M. A., Nissaisorakarn, P., Podboy, A., Kittanamongkolchai, W., Sakhuja, A., & Erickson, S. B. (2017). Decline in prevalence and risk of *Helicobacter pylori* in kidney transplant recipients: A systematic review and meta analysis. *Journal of Evidence Based Medicine*, 10(3), 171–176.
- Chong, A. S., & Alegre, M.-L. (2012). The impact of infection and tissue damage in solid-organ transplantation. *Nature Reviews Immunology*, 12(6), 459–471. <https://doi.org/10.1038/nri3215>

- Cohen-Bucay, A., Gordon, C. E., & Francis, J. M. (2019). Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Research*, 8.
- Colaneri, J. (2014). An overview of transplant immunosuppression-history, principles, and current practices in kidney transplantation. *Nephrology nursing journal*, 41(6), 549.
- Coleman, S., Kerr, H., Goldfarb, D., Krishnamurthi, V., & Rabets, J. C. (2014). Utilization of vascular conduits to facilitate renal transplantation in patients with significant aortoiliac calcification. *Urology*, 84(4), 967–970. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.026>
- Daloul, R., Pesavento, T. E., Goldberg, D. S., & Reese, P. P. (2021). A review of kidney transplantation from HCV-viremic donors into HCV-negative recipients. *Kidney international*, 100(6), 1190–1198. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.034>
- Danovitch, G. M., Gill, J., & Bunnapradist, S. (2007). Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation*, 84(3), 285–291.
- Davis, C. L., & Delmonico, F. L. (2005). Living-donor kidney transplantation: A review of the current practices for the live donor. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(7), 2098–2110.
- Del Giudice, F., Yoo, K. H., Lee, S., Oh, J. K., Cho, H. J., Kim, S. Y., Min, G. E., Lee, S. H., Kim, W., & Li, S. (2022). Characteristics of sepsis or acute pyelonephritis combined with ureteral stone in the United States: A retrospective analysis of large national cohort. *Applied Sciences*, 12(21), 10718.

- Delmonico, F.-L., & Dew, M.-A. (2007). Living donor kidney transplantation in a global environment. *Kidney international*, 71(7), 608–614.
- Dizdar, O. S. (2014). *Pneumonia after kidney transplant: Incidence, risk factors, and mortality*.
- Dollard, S. C., Annambhotla, P., Wong, P., Meneses, K., Amin, M. M., La Hoz, R. M., Lease, E. D., Budev, M., Arrossi, A. V., & Basavaraju, S. V. (2021). Donor-derived human herpesvirus 8 and development of Kaposi sarcoma among 6 recipients of organs from donors with high-risk sexual and substance use behavior. *American Journal of Transplantation*, 21(2), 681–688.
- Dorschner, P., McElroy, L., & Ison, M. (2014). Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 16(2), 171–187.
- Englund, J., Feuchtinger, T., & Ljungman, P. (2011). Viral infections in immunocompromised patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17(1), S2–S5.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.11.008>
- Eslami Kojidi, M., Yarmohamadi, A., Gholami Barzoki, M., & Shatizadeh Malekshahi, S. (2023). A review of herpesvirus infections in kidney transplant recipients: Diagnosis, treatment, and preventive strategies. *Pathobiology Research*, 26(3), 0–0.
- Fabrizi, F., Cerutti, R., Alfieri, C. M., & Messa, P. (2021). Updated view on kidney transplant from HCV-infected donors and DAAs. *Pharmaceutics*, 13(4), 496.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040496>

- Fabrizi, F., Cerutti, R., Dixit, V., & Messa, P. (2020). The impact of antiviral therapy for HCV on kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nefrologia (English Edition)*, 40(3), 299–310. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.06.005>
- Fabrizi, F., Donato, M. F., Cerutti, R., Invernizzi, F., Porata, G., Frontini, G., Raffiotta, F., De Feo, T., Alfieri, C. M., & Lampertico, P. (2022). Acute kidney injury and chronic kidney disease after liver transplant: A retrospective observational study. *nefrologia*, 42(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.01.009>
- Farrugia, D., Mahboob, S., Cheshire, J., Begaj, I., Khosla, S., Ray, D., & Sharif, A. (2014). Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney international*, 85(6), 1395–1403.
- Ferguson, J., Mooney, K., Saleem, A., Stevens, B. A., Pinsky, B. A., Centkowski, S., Zaba, L. C., & Ho, D. Y. (2021). Cutaneous cytomegalovirus—a case of disseminated cytomegalovirus presenting with extensive ulcerative skin lesions in a renal transplant recipient. *Transplant Infectious Disease*, 23(4), e13582.
- Fiorentino, M., Pesce, F., Schena, A., Simone, S., Castellano, G., & Gesualdo, L. (2019). Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *Journal of nephrology*, 32, 751–761. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00585-3>
- Fishman, J. A. (2017). Infection in organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 17(4), 856–879.

- Garcia, G. G., Harden, P., & Chapman, J. (2012). The global role of kidney transplantation. *The Lancet*, 379(9820), e36–e38.
- Gaston, R. S. (2001). Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: An overview. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(6), S25–S35.
- Gjertson, D. W., & Cecka, J. M. (2000). Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney international*, 58(2), 491–499.
- Glander, P., Budde, K., Schmidt, D., Fuller, T. F., Giessing, M., Neumayer, H.-H., & Liefeldt, L. (2010). The ‘blood group O problem’ in kidney transplantation—Time to change? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(6), 1998–2004.
- Goussous, N., Xie, W., Dawany, N., Scalea, J. R., Bartosic, A., Haririan, A., Kalil, R., Drachenberg, C., Costa, N., & Weir, M. R. (2020). Donor-derived cell-free DNA in infections in kidney transplant recipients: Case series. *Transplantation Direct*, 6(7), e568.
- Green, M. (2013). Introduction: Infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13, 3–8.
- Greenwald, M. A., Edwards, N., Eastlund, D. T., Gurevich, I., Ho, A. P., Khalife, G., Lin Torre, J., Thompson, H. W., Wilkins, R. M., & Alrabaa, S. F. (2024). The American Association of Tissue Banks tissue donor screening for Mycobacterium tuberculosis—Recommended criteria and literature review. *Transplant Infectious Disease*, e14294.

- Grootjans, H., Verschuuren, E. A., van Gemert, J. P., Kerstjens, H. A., Bakker, S. J., Berger, S. P., & Gan, C. T. (2022). Chronic kidney disease after lung transplantation in a changing era. *Transplantation Reviews*, 36(4), 100727.
- Grossi, P. A., Baldanti, F., Andreoni, M., & Perno, C. F. (2020). CMV infection management in transplant patients in Italy. *Journal of Clinical Virology*, 123, 104211.
- Hartzell, S., Bin, S., Benedetti, C., Haverly, M., Gallon, L., Zaza, G., Riella, L. V., Menon, M. C., Florman, S., & Rahman, A. H. (2020). Evidence of potent humoral immune activity in COVID-19-infected kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 20(11), 3149–3161.
- Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmacher, P., & Sohn, M. (2016). The history of kidney transplantation. *Der Urologe. Ausg. A*, 55(10), 1353–1359. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
- Healy, B., & Freedman, A. (2006). Infections. *Bmj*, 332(7545), 838–841.
- Husain, S., Wagener, M. M., & Singh, N. (2001). Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerging infectious diseases*, 7(3), 375.
- Hussain, S. H. Z., & Sunmboye, K. O. (2023). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Mimicking a Cerebral Vasculitis Flare. *Cureus*, 15(6).

- Israni, A. K., Zaun, D., Rosendale, J. D., Schaffhausen, C., McKinney, W., & Snyder, J. J. (2021). OPTN/SRTR 2019 annual data report: Deceased organ donors. *American Journal of Transplantation*, 21, 567–604.
- Jalota, A., Lindner, B. K., Thomas, B., & Lerma, E. V. (2021). Hepatitis C and treatment in patients with chronic kidney disease. *Disease-a-Month*, 67(2), 101017.
- Jones, J. M. (2020). Assessing solid organ donors and monitoring transplant recipients for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection—US Public Health Service Guideline, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports*, 69.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6904a1>
- Kakaei, F., Nikeghbalian, S., & Malekhosseini, S. A. (2013). Kidney transplantation techniques. *Current issues and future direction in kidney transplantation*, 167–184.
- Kamar, N., Abravanel, F., Behrendt, P., Hofmann, J., Pageaux, G. P., Barbet, C., Moal, V., Couzi, L., Horvatits, T., & De Man, R. A. (2020). Ribavirin for hepatitis E virus infection after organ transplantation: A large European retrospective multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(5), 1204–1211.
- Kant, S., Dasgupta, A., Bagnasco, S., & Brennan, D. C. (2022). BK virus nephropathy in kidney transplantation: A state-of-the-art review. *Viruses*, 14(8), 1616.
<https://doi.org/10.3390/v14081616>
- Karmarkar, S., & Natarajan, A. (2012). Kidney transplantation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 13(6), 285–291.

- Khan, M. U., Mahmoud, M. I., & Butt, A. A. (2020). Hepatitis c virus and chronic kidney disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 14(7), 579–590.
- Kim, J. S., Jeong, K. H., Lee, D. W., Lee, S. Y., Lee, S. H., Yang, J., Ahn, C., & Hwang, H. S. (2020). Epidemiology, risk factors, and clinical impact of early post-transplant infection in older kidney transplant recipients: The Korean organ transplantation registry study. *BMC geriatrics*, 20, 1–12.
- Knoll, G. A. (2013). Kidney transplantation in the older adult. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(5), 790–797.
- Kotton, C. N., & Kamar, N. (2023). New insights on CMV management in solid organ transplant patients: Prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(2), 333–342.
- Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., Åsberg, A., Chou, S., Snyderman, D. R., Allen, U., Humar, A., & Transplantation Society International CMV Consensus Group. (2010). International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*, 89(7), 779–795.
- Lautenschlager, I., & Razonable, R. R. (2012). Human herpesvirus 6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation. *Transplant International*, 25(5), 493–502.
- Leitheiser, S., Harner, A., Waller, J. L., Turrentine, J., Baer, S., Kheda, M., Nahman Jr, N. S., & Colombo, R. E. (2020). Risk factors associated with invasive fungal infections in kidney transplant patients. *The American Journal of the Medical Sciences*, 359(2), 108–116.

- LeMone, P. (2008). *Medical surgical nursing* (τ. 1). Pearson Education India.
- Limaye, A. P., Babu, T. M., & Boeckh, M. (2020). Progress and challenges in the prevention, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in transplantation. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(1), 10–1128.
- Luna, E., Cerezo, I., Collado, G., Martínez, C., Villa, J., Macias, R., Garcia, C., & Cubero, J. (2010). *Vascular thrombosis after kidney transplantation: Predisposing factors and risk index*. 42(8), 2928–2930.
- Mahadevan, V. (2019). Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery (Oxford)*, 37(7), 359–364.
<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.04.005>
- Malyszko, J. (2021). Post-transplant lymphoproliferative disorder: Risk factors and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(7), 1177–1179.
- Marinelli, T. M., & Kumar, D. (2021). Influenza virus infection and transplantation. *Transplantation*, 105(5), 968–978.
- Martina, M., Cervera, C., Esforzado, N., Linares, L., Torregrosa, V., Sanclemente, G., Hoyo, I., Cofan, F., Oppenheimer, F., & Miro, J. M. (2011). Toxoplasma gondii primary infection in renal transplant recipients. Two case reports and literature review. *Transplant International*, 24(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01173.x>
- McCaffrey, J., Bhute, V. J., & Shenoy, M. (2021). BK virus infection and outcome following kidney transplantation in childhood. *Scientific reports*, 11(1), 2468.

- McCort, M., MacKenzie, E., Pursell, K., & Pitrak, D. (2021). Bacterial infections in lung transplantation. *Journal of Thoracic Disease*, 13(11), 6654. <https://doi.org/10.21037/jtd-2021-12>
- McLellan, L. K., & Hunstad, D. A. (2016). Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. *Trends in molecular medicine*, 22(11), 946–957. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>
- Meier-Kriesche, H.-U., Ojo, A. O., Port, F. K., Arndorfer, J. A., Cibrik, D. M., & Kaplan, B. (2001). Survival improvement among patients with end-stage renal disease: Trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 1293–1296.
- Metzger, R. A., Delmonico, F. L., Feng, S., Port, F. K., Wynn, J. J., & Merion, R. M. (2003). Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 3, 114–125.
- Moinuddin, Z., & Dhanda, R. (2015). Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(6), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.04.001>
- Morris, P., & Knechtle, S. J. (2008). *Kidney transplantation: Principles and practice*. Elsevier Health Sciences.
- Munting, A., & Manuel, O. (2021). Viral infections in lung transplantation. *Journal of Thoracic Disease*, 13(11), 6673. <https://doi.org/10.21037/jtd-2021-24>

- Negishi, N., Ikeguchi, R., So, H., Kobayashi, M., Nitta, M., Masui, K., Nakamichi, K., Takahashi, K., Ishida, H., & Kawamata, T. (2022). Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. *Neuroimmunology Reports*, 2, 100113.
- Nemati, E., Einollahi, B., Pezeshki, M. L., Porfarziani, V., & Fattahi, M. R. (2014). Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephro-urology monthly*, 6(4).
- Ness, D., & Olsburgh, J. (2020). UTI in kidney transplant. *World journal of urology*, 38(1), 81–88.
<https://doi.org/10.1007/s00345-019-02742-6>
- Nourie, N., Boueri, C., Tran Minh, H., Divard, G., Lefaucheur, C., Salmona, M., Gressens, S. B., & Louis, K. (2024). BK Polyomavirus Infection in Kidney Transplantation: A Comprehensive Review of Current Challenges and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 12801. <https://doi.org/10.3390/ijms252312801>
- Ollivier-Hourmand, I., Lebedel, L., Lecouf, A., Allaire, M., Nguyen, T., Lier, C., & Dao, T. (2020). Pegylated interferon may be considered in chronic viral hepatitis E resistant to ribavirin in kidney transplant recipients. *BMC Infectious Diseases*, 20, 1–5.
- Patel, R., & Paya, C. V. (1997). Infections in solid-organ transplant recipients. *Clinical microbiology reviews*, 10(1), 86–124.
- Paterson, D. L., & Singh, N. (1999). Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine*, 78(2), 123–133.

- Pavli, A., & Maltezou, H. C. (2021). Infectious complications related to medical tourism. *Journal of Travel Medicine*, 28(1), taaa210.
- Pein, U., Girndt, M., Markau, S., Fritz, A., Breda, A., Stöckle, M., Mohammed, N., Kawan, F., Schumann, A., & Fornara, P. (2020). Minimally invasive robotic versus conventional open living donor kidney transplantation. *World Journal of Urology*, 38, 795–802.
- Pergam, S., Forsberg, C., Boeckh, M., Maynard, C., Limaye, A., Wald, A., Smith, N., & Young, B. (2011). Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 13(1), 15–23.
- Pontrelli, P., Rascio, F., Castellano, G., Grandaliano, G., Gesualdo, L., & Stallone, G. (2020). The role of natural killer cells in the immune response in kidney transplantation. *Frontiers in immunology*, 11, 1454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01454>
- Prezioso, C., & Pietropaolo, V. (2021). BK virus and transplantation. *Viruses*, 13(5), 733. <https://doi.org/10.3390/v13050733>
- Puius, Y. A., Aldrich, M. L., & Cope, J. R. (2021). Acanthamoeba, Naegleria, and Balamuthia in transplant patients: An emerging threat. *Emerging Transplant Infections: Clinical Challenges and Implications*, 1451–1472. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25869-6_58
- Razonable, R. R. (2023). Oral antiviral drugs for treatment of cytomegalovirus in transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, 29(9), 1144–1149.

- Reimer, J., Rensing, A., Haasen, C., Philipp, T., Pietruck, F., & Franke, G. H. (2006). The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation*, 81(9), 1268–1273. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000210009.96816.db>
- Reyna-Sepúlveda, F., Ponce-Escobedo, A., Guevara-Charles, A., Escobedo-Villarreal, M., Pérez-Rodríguez, E., Muñoz-Maldonado, G., & Hernández-Guedea, M. (2018). Outcomes and surgical complications in kidney transplantation. *Revista Mexicana de Trasplantes*, 6(3), 85–90.
- Rosales, A., Salvador, J. T., Urdaneta, G., Patino, D., Montlleó, M., Esquena, S., Caffaratti, J., de Leon, J. P., Guirado, L., & Villavicencio, H. (2010). Laparoscopic kidney transplantation. *European urology*, 57(1), 164–167.
- Saad, E. J., Fernández, P., Cardozo Azua, A. E., Ellena, V., Diz, C., Giordano, G., Borgogno, P., Nuñez, S., Sarmentano, D., & Guzman, A. (2020). Infections in the first year after renal transplant. *Revista Medicina*, 80(6).
- Sandes-Freitas, T. V. de, Domingues-da-Silva, R. de O., & Duarte, F. B. (2024). Challenges and advances in the management of post-transplant lymphoproliferative disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, 46(4), e2024E012. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2024-e012en>
- Segall, L., Nistor, I., Pascual, J., Mucsi, I., Guirado, L., Higgins, R., Van Laecke, S., Oberbauer, R., Van Biesen, W., & Abramowicz, D. (2016). Criteria for and appropriateness of renal transplantation in elderly patients with end-stage renal disease: A literature review and position statement on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and

Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice.

Transplantation, 100(10), e55–e65.

Silkensen, J. R. (2000). Long-term complications in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(3), 582–588.

Singh, N., & Limaye, A. P. (2014). Infections in solid-organ transplant recipients. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 3440.

Sivagnanam, S., Podczervinski, S., Butler Wu, S. M., Hawkins, V., Stednick, Z., Helbert, L. A., Glover, W. A., Whimbey, E., Duchin, J., & Cheng, G. (2017). Legionnaires' disease in transplant recipients: A 15 year retrospective study in a tertiary referral center. *Transplant Infectious Disease*, 19(5), e12745.

Sprangers, B., Riella, L. V., & Dierickx, D. (2021). Posttransplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: A review. *American Journal of Kidney Diseases*, 78(2), 272–281.

Subramanian, A., Morris, M., & AST Infectious Diseases Community of Practice. (2013). Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13, 68–76.

Tingle, S. J., Figueiredo, R. S., Moir, J. A., Goodfellow, M., Talbot, D., & Wilson, C. H. (2019). Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.

- Tran, S. Y., Barry, S., Waller, J. L., Bollag, W. B., Young, L., Padala, S., & Baer, S. L. (2023). Risk factors and mortality in patients with listeriosis and end-stage renal disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 366(4), 263–269.
- Van Delden, C., Stampf, S., Hirsch, H. H., Manuel, O., Meylan, P., Cusini, A., Hirzel, C., Khanna, N., Weisser, M., & Garzoni, C. (2020). Burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clinical infectious diseases*, 71(7), e159–e169. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1113>
- Van Duin, D., & van Delden, C. (2013). Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13, 31–41.
- Villanueva, D.-D. H., Arcega, V., & Rao, M. (2022). Review of respiratory syncytial virus infection among older adults and transplant recipients. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 9, 20499361221091413.
- Wan, Q., Ye, Q., & Yuan, H. (2015). Multidrug-resistant Gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients with bacteremias. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34, 431–437.
- Wijdicks, E. F. (2001). The diagnosis of brain death. *New England journal of medicine*, 344(16), 1215–1221. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104193441606>
- Wilmes, D., Coche, E., Rodriguez-Villalobos, H., & Kanaan, N. (2018). Bacterial pneumonia in kidney transplant recipients. *Respiratory medicine*, 137, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.022>

Wilmes, D., Coche, E., Rodriguez-Villalobos, H., & Kanaan, N. (2021). Fungal pneumonia in kidney transplant recipients. *Respiratory medicine*, 185, 106492.

Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., Held, P. J., & Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England journal of medicine*, 341(23), 1725–1730.

Yamagata, K. (2023). Trends in the incidence of kidney replacement therapy: Comparisons of ERA, USRDS and Japan registries. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(4), 797–799.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfac312>

Yang, K., Zhang, M., Zhang, B., Zhang, Y., & Zhao, Q. (2022). Systematic review and meta-analysis of calcineurin inhibitors on long-term prognosis of renal transplant patients. *Transplant Immunology*, 75, 101741.

Yoshikawa, T. (2003). Human herpesvirus 6 and 7 infections in transplantation. *Pediatric transplantation*, 7(1), 11–17.

