

VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE

A fronte dei criteri generali riportati nel documento “Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi”, sono stati definiti dalle second opinion nazionali dei criteri specifici per la valutazione di idoneità del donatore in relazione alla presenza di patologie infettive, neoplastiche o di diversa e varia natura, potenzialmente trasmissibili. Per la definizione dei livelli di rischio si fa riferimento al documento “Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi”.

Di seguito sono riportati i **criteri assoluti di esclusione** che riguardano **solo patologie neoplastiche** e non le altre patologie infettive, ematologiche, immunologiche e genetiche.

Criteri assoluti di esclusione

L'esclusione di un donatore per rischio inaccettabile a **causa di patologia neoplastica**, senza contattare la second opinion, può essere effettuata a seguito di un evidente e documentato riscontro diagnostico nei seguenti casi:

1. neoplasie maligne metastatizzate;
2. carcinoma in atto, ad eccezione di:
 - a) carcinoma della prostata,
 - b) carcinoma della vescica,
 - c) carcinoma del rene,
 - d) carcinoma micro papillifero della tiroideper i quali è necessario contattare la second opinion.
3. microcitoma polmonare;
4. melanoma diagnosticato con un follow-up inferiore a 5 anni;
5. leucemia acuta in atto;
6. linfomi in atto;
7. mieloma multiplo in atto.

In questi casi l'esclusione è assoluta, senza rivedibilità da parte della second opinion, fino ad eventuale revisione dell'elenco sopra riportato.

Per tutti gli altri tipi di neoplasie con caratteri di malignità sarà necessario contattare la second opinion e avvisare il CNTO.

In tutti i casi dovrà comunque essere avvisato il CNTO.

Valutazione dei livelli di rischio

Sono state distinte 4 tipologie di valutazione dei livelli di rischio da parte delle second opinion nazionali. In base alla natura della patologia, si distinguono pertanto:

- 1) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche (tumori solidi);
- 2) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie infettive;
- 3) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a malattie ematologiche;
- 4) valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a malattie immunologiche che verrà inviata successivamente.

Si sottolinea che l'elenco delle patologie riportate negli allegati relativi ad ogni tipo di valutazione ed il livello di rischio ad esse attribuito, non possono essere esaustivi, pertanto tali documenti potranno essere oggetto di revisione in relazione al continuo evolversi delle conoscenze e delle pratiche terapeutiche.

L'elenco delle indagini di laboratorio da eseguire in tutti i potenziali donatori al fine della valutazione dell'idoneità è riportato nell'**Appendice 1**, mentre nell'**Appendice 2** è riportato uno schema esemplificativo del modulo di corretta informazione (Informativa per il paziente candidato a ricevere organi da donatore a rischio non standard ma accettabile).

Per tutte le patologie neoplastiche non elencate come criterio di esclusione assoluta e per tutte le patologie non neoplastiche la valutazione del rischio che configuri un "rischio inaccettabile" deve essere comunque effettuata contattando la second opinion e avvisando il CNTO.

1. VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE (TUMORI SOLIDI)

(Prof.ssa D'Errico)

Il rischio di trasmissione neoplastica nel trapianto di organi è attualmente valutato come molto basso (0,01-0,05%) (1-2), grazie all'adozione sia a criteri stringenti nella selezione dei donatori, sia allo scrupoloso controllo dei dati anamnestici e alla valutazione degli organi durante il prelievo.

Due importanti lavori in letteratura (3-4) riportano dati riguardo l'utilizzo di donatori con storia di neoplasia maligna considerata anche a rischio inaccettabile e non segnalano trasmissione nei riceventi (a parte un caso di trasmissione di melanoma nella casistica di OPTN/UNOS) (4). Sempre questi due lavori evidenziano come la mortalità dei pazienti in lista di attesa sia rilevante fino al 2% per candidati in attesa di rene e fino al 17% per candidati in attesa di polmone (3).

Molti casi di trasmissione di neoplasie da donatori a riceventi riportate in letteratura sono spesso correlate ad un'insufficiente anamnesi, ad un non scrupoloso inquadramento clinico del donatore al momento della valutazione di idoneità, o ad una non corretta valutazione degli organi al momento del prelievo (6-19).

Queste osservazioni hanno indotto la comunità scientifica pertinente a rivalutare i criteri di accettabilità degli organi in base alla storia clinica di ogni singolo donatore, alla evidenza di ripresa di malattia e alle caratteristiche delle singole neoplasie valutate secondo i criteri della organizzazione mondiale della sanità (WHO).

PROFILI DI RISCHIO

Indipendentemente dalle indicazioni sotto riportate, in caso di neoplasia presente al momento del prelievo o in anamnesi, il profilo di rischio deve essere discusso con il Centro Nazionale Trapianti e/o con la Second Opinion, in base alle caratteristiche del tumore: tipo istologico, grado, stadio, tempo intercorso dalla comparsa della neoplasia e follow-up disponibile.

- 1) **DONATORE IDONEO A RISCHIO STANDARD:** per donatore standard si intende un donatore che non presenti al momento della donazione o nell'anamnesi storia di neoplasia.

Nel concetto di donatore standard rientrano anche tutte le condizioni di *precancerosi e displasia*.

In molti donatori viene rilevata al momento della donazione o segnalata nell'anamnesi la presenza di *precancerosi* epiteliali. La *precancerosi* in sé rappresenta un evento preneoplastico e, se rimossa, non induce progressione neoplastica, né tantomeno rischio di diffusione metastatica. Le *precancerosi* epiteliali vengono recentemente appellate con il suffisso IN acronimo di Neoplasia Intraepiteliale e un prefisso che riconosce la topografia della *precancerosi* (es- PIN Prostate Intraepithelial Neoplasia, CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia).

Le *precancerosi* più frequenti in corso di donazione o nella storia clinica dei donatori sono rappresentate da:

- 1) tutte le proliferazioni epiteliali della mucosa dell'apparato respiratorio superiore e digerente appellate come *Papillomi o Adenomi* con displasia sia di alto sia di basso grado (precedentemente gradata come di grado lieve, moderato e severo);
- 2) CIN/SIL (neoplasia cervicale intraepiteliale/lesione squamosa) della cervice dell'utero;

- 3) PIN prostatica (Prostate Intraepithelial Neoplasia) sia di basso sia di alto grado;
- 4) tutte le lesioni precedentemente rimosse nelle quali la diagnosi istologica al momento del prelievo o nella storia clinica riferisca di un processo DISPLASTICO.

N.B. Donatori con evidenza di displasia al momento del prelievo sono da ritenersi DONATORI STANDARD, mentre per i donatori con anamnesi positiva per displasia in qualsiasi distretto è necessario conoscere il follow-up.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO NON STANDARD: la presenza di una neoplasia accertata al momento del prelievo o presente nella anamnesi del donatore deve essere valutata cercando di inquadrare al meglio le caratteristiche istologiche della stessa e i parametri prognostici rappresentati da grado e stadio secondo WHO/AJCC ed eventuale terapia eseguita.

L'inquadramento nosografico della neoplasia è fondamentale per definire il profilo di rischio della stessa e per rendere utilizzabili gli organi.

La presenza di una neoplasia definita maligna al momento del prelievo o presente nell'anamnesi di un donatore non inficia in assoluto l'utilizzo degli organi. Il donatore con neoplasia maligna accertata al momento della donazione può essere ritenuto un DONATORE IDONEO NON STANDARD, la valutazione del PROFILO DI RISCHIO (parametro necessario all'utilizzazione del donatore ed alla scelta candidato ricevente) deve essere posta sulla valutazione dell'inquadramento nosologico della neoplasia ed ai corrispettivi parametri di grado e stadio.

Riferendoci alle neoplasie extra sistema nervoso centrale (CNS) potremmo definire il profilo di rischio come TRASCURABILE, ACCETTABILE, INACCETTABILE, in base al potenziale rischio di trasmissione come prospettato dai dati della letteratura.

2.1. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO TRASCURABILE

Rientrano in questa categoria i donatori affetti dalle seguenti neoplasie:

- Carcinoma in situ di qualsiasi organo (escluso carcinoma in situ ad alto grado della mammella);
- Carcinoma basocellulare cutaneo;
- Carcinoma spinocellulare cutaneo;
- Carcinoma urotelialepapillifero intraepiteliale di **basso grado** (pTa) o infiltrante il chorion(pT1) sec. WHO 2016.*
- Carcinoma prostatico con score di Gleason \leq 6;
- Micro carcinomapapillifero della tiroide (carcinoma < 1 cm);
- Carcinoma del rene (a cellule chiare, papillifero o cromofobo) a **basso grado (grado 1-2)**< 4 cm (PT1a secondo WHO 2016) basso stadio.**

*Se il donatore ha in anamnesi una storia di **carcinoma urotelialepapillifero** di basso grado pTa o pT1 è necessario conoscere il **follow-up**.

Per quanto riguarda le **neoplasie renali la valutazione di rischio trascurabile richiede la conoscenza delle dimensioni reali della neoplasia, l'istotipo e il grado nucleolare. A tal fine la procedura di valutazione deve essere fatta da un anatomopatologo sulla lesione interamente asportata. Il patologo dovrà riportare nel report alcuni parametri:

- dimensioni della neoplasia;
- aspetto macroscopico (colore, presenza di emorragia o necrosi);
- presenza di rima parenchimale libera da neoplasia;
- grado nucleolare (con i limiti legati alla frozensection).

Le **lesioni renali** che vengono individuate al momento del prelievo o nella preparazione "a banco" dell'organo NON devono essere resecate a pezzetti, questo preclude una corretta misurazione della lesione e, quindi, lo stadio e possono indurre alterazioni del tessuto che rendono difficile la lettura del preparato in frozensection.

2.2. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO ACCETTABILE

Rientrano in questa categoria i donatori che presentano al momento del prelievo o nella storia clinica DEL donatore una neoplasia maligna, diversa per tipologia e stadio di malattia da quelle per le quali è stato definito un rischio inaccettabile. Possono essere inserite in questo gruppo quelle lesioni neoplastiche accertate al momento del prelievo per le quali sono definibili con certezza istotipo, grado e stadio e per le quali si possa definire un profilo di rischio di progressione metastatica in rapporto a quanto succede nella popolazione generale. In questa categoria possono essere inclusi carcinomi diagnosticati come di basso grado e basso stadio (esclusi i carcinomi della mammella).

2.3. DONATORI CON PROFILO DI RISCHIO ACCETTABILE SOLO PER PAZIENTI IN GRAVI CONDIZIONI CLINICHE

Rientrano in questa categoria i donatori che presentano al momento del prelievo o nella storia clinica neoplasie maligne per le quali il profilo di rischio pur rientrando nei criteri di inaccettabilità, quali ad esempio neoplasie infiltranti, può essere rivalutato in rapporto al rischio/beneficio per pazienti in gravi condizioni cliniche.

Se nell'anamnesi del potenziale donatore viene segnalata una neoplasia potenzialmente trasmissibile con il trapianto, definita oncologicamente guarita***, gli organi non sono in nessun caso utilizzabili per trapianto (donatore a rischio inaccettabile) nel caso in cui siano trascorsi meno di 10 anni dalla diagnosi di guarigione a meno che non si tratti di neoplasie che anche quando in atto permettono di considerare il donatore idoneo ma a rischio accettabile o trascurabile (necessaria segnalazione al CNT e/o alla second opinion).

***In relazione alla segnalazione in letteratura di casi di ripresa di malattia neoplastica anche dopo 10 o 15 anni dalla rimozione del tumore primitivo, il concetto di guarigione clinica oncologica (generalmente classificata come assenza di ripresa di malattia da oltre 10 anni) non può essere inteso come rischio 0 di trasmissione neoplastica in ambito trapiantologico. In questo senso un donatore che ha avuto una storia di neoplasia maligna, anche se "oncologicamente guarita" non può essere ritenuto come standard ma deve essere classificato come non standard con un profilo di rischio che verrà definito in base ai parametri anatomo-clinici, di terapia eseguita e di follow-up.

Nei casi di utilizzo di donatori con neoplasia maligna è raccomandata la conservazione a lungo termine di un campione della neoplasia, elemento di confronto utile per la biosorveglianza post-trapianto. Analoga raccomandazione riguarda la conservazione di campioni biologici prelevati dai riceventi che abbiano sviluppato una neoplasia nel corso del follow-up post trapianto.

VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Facendo riferimento alla classificazione WHO (OMS 2016) e ai più recenti dati della letteratura il rischio di trasmissione donatore/ricevente per le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) può essere in tal modo suddiviso:

a) **Donatore Non Standard con Rischio Trascurabile (portatori di neoplasia cerebrale giudicati idonei per la donazione di organi)**

- neoplasie cerebrali benigne;
- neoplasie cerebrali a basso grado di malignità (grado 1,2 e 3 WHO).

b) **Donatore Non Standard con Rischio Accettabile**

- neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO (con eccezione dei tumori embrionari, glioblastoma e gliosarcoma) *in assenza di fattori di rischio clinici*#

c) **Donatore non idoneo per Rischio Inaccettabile ##**

- neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO a maggior rischio di trasmissibilità tumorale *in presenza di almeno uno dei fattori di rischio clinici*#
- tumori embrionari
- glioblastoma
- gliosarcoma
- melanomi (anche in assenza di fattori di rischio clinici)
- linfomi maligni (anche in assenza di fattori di rischio clinici)
- processi metastatici

Fattori di rischio clinici: lunga durata della malattia, precedenti interventi chirurgici, craniotomia, (shunt ventricolari) e/o i trattamenti radioterapici intensivi. Fanno eccezione gli interventi chirurgici cerebrali e le craniotomie eseguite a fini diagnostici contestualmente al prelievo o in un momento immediatamente precedente, cioè nel corso del ricovero che è esitato in exitus del paziente.

In presenza di queste patologie, la definizione di rischio inaccettabile, a differenza di quelle condizioni neoplastiche che sono state definite come criteri assoluti di esclusione, è compito della second opinion.

CASI PARTICOLARI

Donatore positivo per PSA

E' raccomandata la determinazione del PSA totale e del rapporto PSA libero/PSA totale in maschi di oltre 50 anni di età. L'esame dovrebbe essere eseguito sul campione di siero prelevato all'ingresso in ospedale, o possibilmente prima del cateterismo vescicale. Per soggetti di età superiore ai 50 anni, senza anamnesi positiva per patologia neoplastica prostatica si assume il seguente comportamento:

- valori di PSA totale al di sotto di 4ng/ml consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto con classe di **rischio standard**;
- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati a un valore del rapporto PSA libero/PSA totale maggiore di 25% consente il prelievo di organi a scopo di trapianto con classe di **rischio standard**;
- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati a un valore del rapporto PSA libero/PSA totale minore di 25% così come valori superiori a 10 ng/ml vanno valutati all'interno di un contesto più ampio, considerando che il valore del PSA può essere alterato per cause anche non correlate alla presenza di una neoplasia. In questo caso è necessaria una visita urologica, meglio se accompagnato dall'apposito modulo redatto dal CNT, un'ecografia transrettale su indicazione dell'urologo ed un eventuale accertamento biptico se sono stati rilevati noduli sospetti in senso neoplastico, possono dare esito negativo e in questo caso il donatore sarà classificato a rischio standard.
- Qualora l'esame istologico abbia evidenziato la presenza di un adenocarcinoma confinato all'interno della ghiandola prostatica ed esteso a uno o a entrambi i lobi etutti i campioni esaminati abbiano uno score di Gleason inferiore o uguale a 6, **il donatore può essere considerato idoneo con classe di rischio non standard ma trascurabile**. Quando uno o più campioni presentano un prevalente grado di Gleason > 6 e/o segni clinici, strumentali o istopatologici di estensione locale della neoplasia fuori della ghiandola prostatica il donatore viene considerato con **classe di rischio non standard ma accettabile**.

Neoplasia mucinosa intraduttale del pancreas (IPMN)

Secondo la definizione della WHO 2010 le IPMN sono Neoplasie Mucinosi Papillari Intraduttali del pancreas, e per essere definite tali devono avere una parte cistica e/o solida intraduttale di almeno 1 cm di asse maggiore. La formazione cistica e/o le formazioni cistiche devono essere comunicanti con il dotto pancreatico principale e/o con le sue diramazioni periferiche.

Le IPMN non sono una patologia infrequente. Globalmente rappresentano il 20% delle lesioni cistiche del pancreas. Questo dato non è da sottovalutare nell'ambito dell'attività trapiantologica relativa alla valutazione della qualità degli organi in quanto sempre maggiormente si ricorre a donatori anziani che rientrano nei c.d. "extended donor criteria".

Nell'ambito dell'attività trapiantologica, le IPMN possono identificare tre categorie di rischio:

1. IPMN con displasia di basso grado sec. WHO 2010: **rischio non standard, trascurabile**;
2. IPMN con displasia di alto grado /carcinoma in situ sec. WHO 2010: **rischio non standard, accettabile**;
3. IPMN con componente di adenocarcinoma infiltrante: **rischio inaccettabile**.

Un'attenta valutazione anamnestica e dei fattori di rischio e una valutazione macroscopica dell'organo (profilo del pancreas irregolare con cisti singola o multiple, valutazione del processo uncinato del pancreas, presenza o meno di fuoriuscita di muco dalla papilla di Vater, atrofia corpo-coda con area di consistenza aumentata a livello della testa/corpo), possono essere importanti per riconoscere la patologia. Di importanza fondamentale rimane lo studio radiologico ECO/TC/RM con la valutazione del diametro del dotto pancreatico principale, la presenza di aree nodulari, di formazioni cistiche comunicanti /non comunicanti con il dotto principale.

In caso di dubbio o in caso di dover escludere una componente infiltrante, è necessario un prelievo bioptico per diagnosi estemporanea. Di importanza fondamentale è il materiale da inviare:

1. se cisti singola periferica occorre eseguire una resezione completa della formazione cistica mantenendo l'integrità della parete della cisti;
2. se il sospetto è di IPMN o LESIONI MULTIPLE: pancreasectomia completa.

Il ruolo del Patologo è dare una diagnosi istologica che rientri nella definizione della WHO 2010 dei tumori cistici del pancreas.

In caso di CISTI SINGOLA:

- valutare il contenuto, se possibile (muco, liquido sieroso, materiale ematico e fibrina);
- valutare le dimensioni;
- valutazione macroscopica della parete della cisti: spessore, proiezioni endofitiche, noduli murali;
- campionamento della parete per esame al congelatore con plurimi prelievi per diagnosi estemporanea da aree differenti.

In caso di PANCREASECTOMIA TOTALE :

- È necessario per ridurre la tempistica eseguire un accurato esame macroscopico di tutto il pancreas con sezioni seriate a partire dalla testa fino alla coda, valutando il dotto pancreatico principale (diametro, contenuto, proiezioni endofitiche, spessore parete) e i dotti pancreatici periferici (diametro, comunicazione con MPD, proiezioni endofitiche).
- L'esame al congelatore non può essere eseguito su tutto il pancreas, si ritiene necessario però eseguire prelievi multipli con campionamento del dotto pancreatico principale e dei dotti periferici (le IPMN possono avere carattere di segmentarietà).
-

Tumori stromali gastro-intestinali (GIST)

Sono un gruppo di neoplasie con caratteristiche biologiche correlate alla sede di insorgenza, alle dimensioni, alla presenza di mitosi e necrosi. Si allega la tabella della classificazione biologica dei Gist secondo Miettinen.

Table 4. Risk classification for primary GIST by mitotic index, size, and tumor site. Adapted by NCCN from Miettinen and Lasota, Seminars in Diagnostic Pathology 2006; 23 (2) 70 -83.					
Tumor Parameters		Risk of Progressive Disease^a			
Mitotic index	Size	Stomach	Duodenum	Jejunum or ileum	Rectum
≤ 5 per 50 hpf	≤ 2cm	None	None	None	None
	> 2 ≤ 5 cm	Very low (1,9%)	Low (8,3%)	Low (4,4%)	Low (8,5%)
	> 5 ≤ 10 cm	Low	Insufficient data	Moderate (24%)	Insufficient data
	>10 cm	Moderate (10%)	High (34%)	High (52%)	High (57%)
> 5 per 50 hpf	≤ 2cm	None^b	Insufficient data	None^b	High (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	Moderate (16%)	High (50%)	High (73%)	High (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	High (55%)	Insufficient data	High (85%)	Insufficient data
	>10 cm	High (86%)	High (86%)	High (90%)	High (71%)
^a defined as metastasis or tumor – related death					
^b denotes small number of cases					

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74 : 358–362.
- 2) Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012; 94: 1200–1207.
- 3) Desai R, Collett D., Watson CJE, Johnson P, Evans T, Neuberger J: Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. *BJS* 2014; 101 : 768–774.
- 4) Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto, DW. Deceased donor with a past history of malignancy: an Organ Procurement and Transplantation Network/United Network of Organ Sharing update. *Transplantation* 2007; 84: 272–274.
- 5) Sack FU, Lange R, Mehmanesh H, Amman K, Schnabel P, Zimmermann R, Dengler T, Otto HF, Hagl S: Transferral of extrathoracic donor neoplasm by the cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant*.16(3):298-301, 1997.
- 6) Barrou B, Bitker MO, Delcourt A, Ourahma S, Richard F: Fate of renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation* 72 (3): 540-541, 2001.
- 7) Llamas F, Gallego E, Salinas A, Virseda J, Pérez J, Ortega A, Nam SH, Gómez C: Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplant Proc*.Dec 41(10):4422-4424, 2009.
- 8) Ferreira GF, Azevedo de Oliveira R, Jorge LB, Nahas WC, Saldanha LB, Ianhez LE, Srougi M: Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 25: 641-643, 2010.

- 9) Forbes GB, Goggin MJ, Dische FE, Saeed IT, Parsons V, Harding MJ, Bewick M, Rudge CT
Accidental transplantation of bronchial carcinoma from a cadaver donor to two recipients of renal allografts. *J ClinPathol*.1981 Feb;34(2):109-15.
- 10) Winter TC, Keller PR, Lee FT Jr, Pozniak MA. Donor-derived malignancy: transmission of small-cell lung cancer via renal transplantation. *J Ultrasound Med*.2001 May;20(5):559-62.
- 11) Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T, Jones KD, Ascher NL, Feng S.: Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2003 Oct;9(10):1102-7.
- 12) Nair BT, Bhat SH, Narayan UV, Sukumar S, Saheed M, Kurien G, Sudhindran S: Donate organs not malignancies: postoperative small cell lung carcinoma in a marginal living kidney donor. *Transplant Proc*.2007 Dec;39(10):3477-80.
- 13) Zelinkova Z, Geurts-Giele I, Verheij J, Metselaar H, Dinjens W, Dubbink HJ, Taimr P: Donor-transmitted metastasis of colorectal carcinoma in a transplanted liver. *TransplInt Jan*;25(1):e10-15, 2012.
- 14) Ison MG, Nalesnik MA: An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transpl*. 2011, 11: 1123-1130.
- 15) Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, Patel MJ, Brown MD, Proby CM, Euvrard S, Otleby CC, Stasko T; Melanoma Working Group of The International Transplant Skin Cancer Collaborative and Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe: Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. May;10(5):1297-304, 2010.
- 16) Strauss DC, Thomas M: Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol*. 11: 790-796, 2010.
- 17) MacKie RM, Reid R, Junor B: Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med*, 348: 567-568, 2003.
- 18) Bajai NS, Watt C, Hadjiliadis D, Gillespie C, Haas AR, Pochettino A, Mendez J, Sterman DH, Schuchter LM, Christie JD, Lee JC, Ahya VN: Donor transmission of malignant melanoma in a lung transplant recipient 32 years after curative resection. *Transpl Int*. Jul;23(7):e26-31, 2010.
- 19) Braun-Parvez L, Charlin E, Caillard S, Ducloux D, Wolf P, Rolle F, Golfier F, Flicoteaux H, Bergerat JP, Moulin B. Gestational choriocarcinoma transmission following multiorgan donation. *Am J Transplant*. Nov; 10(11):2541-6, 2010.
- 20) IARC, 4^o Edition. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, 2010.
- 21) Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12:183–197.
- 22) Perez-CuadradoRobles et al. Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *United European Gastroenterology Journal* 2016, Vol. 4(4) 580–586.
- 23) Clifford S. et al. Preoperative Classification of Pancreatic Cystic Neoplasms: The Clinical Significance of Diagnostic Inaccuracy. *Ann SurgOncol*. 2013; 20(9): 3112–3119.

2. VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE INFETTIVE

(Prof. Grossi)

La prevenzione della trasmissione di infezioni con un trapianto d'organo richiede il rispetto di un percorso ben delineato che consenta di ridurre al minimo il rischio per il ricevente. Le linee guida consentono di armonizzare l'approccio metodologico anche se spesso è necessario adattare a specifiche situazioni. La creazione della rete per la sicurezza voluta dal Centro Nazionale Trapianti e la disponibilità della "second opinion" può aiutare a risolvere situazioni complesse o controverse. Garantire un adeguato livello di sicurezza cercando di incrementare contemporaneamente il numero di organi disponibili per il trapianto è uno degli obiettivi prioritari della Rete Nazionale per i Trapianti ma rappresenta certamente una notevole sfida che richiede professionalità, impegno e volontà di superamento delle conflittualità che la gestione di una materia così complessa inevitabilmente determina. Il rispetto delle raccomandazioni e l'adeguata gestione dei flussi informativi consente l'acquisizione di adeguata messe di dati tale da garantire la validazione o la modifica delle linee guida che rappresentano uno strumento dinamico che si adatta alle nuove sfide epidemiologiche e alla disponibilità di farmaci in grado di controllare infezioni per le quali oggi esistono solo limitate opzioni terapeutiche.

Profili di rischio

Nel caso in cui un potenziale donatore mostri segni o sintomi di un processo infettivo, documentato o meno dalla positività di esami sierologici/molecolari o colturali o dall'anamnesi emerga una positività per patologie infettive o comportamenti a rischio per infezione, il donatore può essere considerato idoneo ma con un livello di rischio non standard, trascurabile o accettabile. Le specifiche dei profili di rischio sono di seguito riportate, con indicazione delle raccomandazioni e restrizioni relative ai pazienti.

1. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

1.1. Donatori con positività degli anticorpi anti HBcAb

- Il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (mediamente intorno al 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente.
- Il trapianto di fegato da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anti core del virus B, è consentito comunque a favore sia di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi e positivi per HBsAb con titolo uguale o > 10 e nei pazienti HBsAg negativi e anti-HBc positivi o HBsAg negativi e HBsAb negativi. Pertanto il riscontro di tale positività in un donatore non impedisce che il trapianto venga eseguito purché il ricevente sia controllato e seguito nel tempo. (Strong recommendation, moderate quality of evidence).
- Il trapianto di rene, cuore, polmone da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B, non comporta un rischio ulteriore a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi nel caso in cui questi ultimi siano stati vaccinati per

l'infezione da virus B. Il trapianto di rene, cuore e polmone da donatori HBcAb positivi in soggetti HBsAg e HBsAb negativi non vaccinati o vaccinati con documentata assenza di risposta "non responder", presenta un rischio particolarmente basso di trasmissione di epatite B al ricevente, ma tale rischio non è assente. Va, comunque, sottolineata l'opportunità di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti in attesa di trapianto. (Strong recommendation, moderate quality of evidence). Si raccomanda il follow-up di tali riceventi almeno per il primo anno, oltre che per confermare il rischio realmente trascurabile di trasmissione, anche allo scopo di evitare possibili contenziosi a fronte di infezioni da HBV che il paziente può acquisire per via sessuale o altra via, indipendentemente dalla positività degli anti-HBc del donatore.

1.2. Lue

Nota sulla sierodiagnosi luetica.

Se il test TPHA (o altro test treponemico) risulta positivo è necessario eseguire anche un test non treponemico (usualmente VDRL o RPR). La positività del test treponemico esprime la memoria immunologica di un pregresso contatto con l'agente eziologico della sifilide ma non fornisce indicazioni riguardo al periodo in cui il contatto è avvenuto. La contemporanea positività del test treponemico e del test VDRL o RPR potrebbe invece indicare un'infezione recente o in atto. Questo non pregiudica l'idoneità del donatore, ma richiede un trattamento profilattico nei riceventi. Poiché il riscontro di un'infezione luetica recente o in atto potrebbe indicare l'esposizione del donatore ad altre malattie sessualmente trasmissibili è necessario un approfondimento anamnestico e eseguire esami più approfonditi per escludere altre infezioni sessualmente trasmissibili, in particolare la ricerca di HIV, HBV e HCV con metodiche biomolecolari. I riceventi devono essere dettagliatamente informati al momento del trapianto e devono sottoscrivere appropriato e dettagliato consenso informato.

1.3. Meningite in trattamento >24hr

Ci sono numerosi dati che documentano che donatori con meningite causata da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* possono essere utilizzati, anche se batteriemici, purchè sia il donatore che i riceventi vengano trattati con farmaci attivi. I riceventi devono essere trattati con farmaci attivi per almeno 10 giorni, se il donatore è anche batteriemico, e comunque al meno fino all'esito delle emocolture del donatore.

1.4. Batteriemie con antibiogramma

Organi da donatori batteriemici possono essere trapiantati senza complicanze se il donatore e il ricevente vengono trattati con farmaci antimicrobici mirati nei confronti del patogeno responsabile. L'uso di organi da donatori con endocardite infettiva rimane controverso per il rischio di infezioni metastatiche ma possono comunque essere utilizzati a discrezione del centro trapianti. Il ricevente deve proseguire il trattamento per almeno 10-14 giorni con farmaci attivi, la cui scelta e durata va modulata in funzione dell'esito delle emocolture del donatore.

1.5. TBC non disseminata

Non infrequente è il riscontro di potenziali donatori con storia di pregressa infezione tubercolare, della quale spesso non è semplice ricostruire il trattamento, o con reperti radiografici polmonari suggestivi per pregressa infezione tubercolare (noduli calcifici). In presenza di una tubercolosi anamnestica è raccomandato un adeguato follow up dei riceventi; a questo scopo si consiglia di effettuare controlli con cadenza settimanale per il primo mese post – trapianto proseguendo quindi con cadenza quindicinale sino al terzo

mese, con ricerca mediante esame microscopico diretto, esame colturale e amplificazione genica su urine, espettorato o altre secrezioni respiratorie, sangue (non biomolecolare) o campioni biotici.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE

2.1. HCV positivo *

Il trapianto da donatore anti HCV positivo a ricevente positivo per gli anticorpi anti- HCV può essere effettuato in tutti i potenziali riceventi che risultino HCV-RNA positivi; il trapianto in ricevente HCV negativo può essere effettuato solo per organi salvavita in condizioni di urgenza clinica. (Raccomandazione forte, evidenza di livello medio). Il trapianto di cuore, polmone e rene da donatori anti-HCV positivi ma HCV-RNA negativi, in seguito a trattamento antivirale o per guarigione spontanea, si associa ad un rischio particolarmente basso di trasmissione e può essere effettuato previa acquisizione di parere da parte del CNT/second opinion infettivologica e sottoscrizione di apposito consenso.

Al fine di verificare la veridicità dei risultati della sierologia per HCV si raccomanda di rispettare quanto riportato nel comunicato stampa del Ministero della Salute n. 56 del 13 marzo 2007 che raccomanda l'indicazione nel referto del valore numerico prodotto dallo strumento e della relativa soglia di positività (valori di densità ottica ≥ 3.8 con i test EIA di Ortho e Abbott sono pressochè sempre espressione di vera positività e si associano spesso a positività dell'HCV-RNA).

* l'utilizzo di tali donatori sarebbe estendibile anche a riceventi HCV-RNA negativi se fosse possibile intraprendere un trattamento antivirale con i nuovi DAA, ma le regole AIFA oggi non lo consentono. Il donatore anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo (evenienza che diventerà sempre più frequente con l'utilizzo dei nuovi DAA) potrebbe essere utilizzato anche nei riceventi HCV-RNA negativi con specifico monitoraggio.

2.2. Donatore positivo per il virus B (HBsAg+)

L'accertata presenza di infezione HBV nel donatore richiede i seguenti comportamenti:

a – in un ricevente HBsAg+ il trapianto è consentito, purché il donatore non presenti co-infezione da virus Delta, documentata dalla positività dell'antigene HDV, o dalla positività delle IgM anti-HDV o delle IgG anti-HDV con titolo $>1:100$ o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDV-RNA (la negatività delle sole IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta) e il ricevente di fegato non presenti co-infezione da virus delta.

b – in un ricevente HBsAg- sprovvisto di anticorpi verso il virus B o con anticorpi anti-HBs a titolo considerato protettivo (uguale o superiore a 10 mIU/mL): il trapianto di organi salva vita in condizioni di urgenza clinica può essere eseguito, purché il donatore non presenti co-infezione da virus Delta, documentata dalla positività dell'antigene HDV, o dalla positività delle IgM anti-HDV o delle IgG anti- HDV con titolo $>1:100$ o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDV-RNA (la negatività delle sole IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta). I riceventi dovranno comunque ricevere idonea profilassi peri- e post-trapianto e l'andamento del trapianto deve essere seguito nel tempo.

2.3. Comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive

Nei casi in cui il processo di valutazione non permette un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione e nei casi in cui il donatore ha tenuto nelle quattro settimane precedenti la donazione riferiti o documentati comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive, la cui eventuale presenza non è rilevabile anche con l'utilizzo delle più sensibili metodiche di biologia molecolare il donatore è da ritenere a rischio non standard accettabile.

I comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive sono:

- a) Uso di droghe per via parenterale o per via inalatoria;
- b) Esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose;
- c) Detenzione in ambiente carcerario;
- d) Abitudini sessuali che possono aumentare il rischio di trasmissione di malattie e che di seguito si riportano a titolo indicativo:
 - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con persone affette o sospette di essere affette da infezione HIV, HCV, HBV.
 - Persone il cui comportamento sessuale abituale e reiterato (promiscuità, occasionalità, rapporti sessuali con scambio di denaro o droga) li espone ad elevato rischio di contrarre malattie infettive trasmissibili con il sangue o altri liquidi biologici.
 - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con persone con storia di rapporti sessuali mercenari cioè in cambio di denaro o droghe.
 - Persone che hanno avuto rapporti sessuali con soggetti che hanno fatto uso di droghe per via e.v., i.m., s.c. o inalatoria.
 - Persone che hanno avuto diagnosticato o sono stati in trattamento medico per sifilide, gonorrea, Clamydia o ulcere genitali.

In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso, in funzione delle informazioni disponibili e/o delle particolari condizioni dei riceventi (in gravi condizioni cliniche) che abbiano sottoscritto il modulo di corretta informazione. Tali pazienti devono essere sottoposti ad adeguato specifico follow-up.

2.4. Infezioni da batteri multi antibiotico resistenti

Lo sviluppo d'infezioni sostenute da batteri multi-resistenti nei reparti di terapia intensiva rappresenta un problema emergente nel mondo occidentale. Epidemie nosocomiali sostenute da *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o altri ente robatteri con profili di multi- o pan-resistenza, vengono infatti sempre più frequentemente riportate. Recentemente sono stati descritti casi di trasmissione con il trapianto d'organo di microrganismi multi-o pan-resistenti con gravi conseguenze per i riceventi. In presenza di segni e sintomi clinici di infezione durante la degenza in terapia intensiva, per determinare l'eventuale agente patogeno con relativo antibiogramma ed escludere la presenza di batteri multi – resistenti è necessario disporre dei risultati degli accertamenti microbiologici al momento della donazione.

Nel caso in cui non siano disponibili risultati di esami microbiologici al momento della donazione, in presenza di segni e sintomi clinici (in particolare febbre elevata) e di alterazione dei parametri di laboratorio (leucocitosi neutrofila, sedimento urinario con leucociti, nitriti, batteri, espettorato purulento, etc.) suggestivi per la presenza di un processo infettivo in atto, il livello di

rischio del donatore deve essere attentamente valutato acquisendo, se ritenuto necessario, il parere della *Second Opinion* infettivologica.

L'accertata presenza di *infezioni sistemiche* (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili pur costituendo un criterio di esclusione assoluta dalla donazione, necessita il parere della *second opinion*. Per infezioni *localizzate* (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, etc.), in assenza di batteriemia, l'esclusione si applica unicamente agli organi interessati dal processo infettivo. La semplice positività del tampone rettale per batteri multi antibiotico resistenti (*Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemici) non rappresenta criterio di esclusione dalla donazione, fatta eccezione per la donazione di intestino. La documentata colonizzazione (positività del tampone rettale) impone comunque il massimo rispetto delle procedure di asepsi al fine di evitare la contaminazione degli organi prelevati.

Raccomandazioni:

- 1. In tutti i potenziali donatori** vanno effettuati gli accertamenti microbiologici su *sangue, urine, tracheo aspirato o BAL e tampone rettale* cui vanno aggiunti, in presenza di specifiche situazioni, *liquor o altri campioni biologici ritenuti significativi*, i cui risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale e al Centro Nazionale Trapianti Operativo
- 2.** In caso di evidenziazione, all'anamnesi, di situazioni a particolare rischio per infezione da HIV è indispensabile eseguire indagini biomolecolari mirate a restringere il più possibile il "periodo finestra". Il donatore potrà essere utilizzato solo in casi di urgenza, o per pazienti con infezione HIV oppure di particolari condizioni del ricevente, previa sottoscrizione, al momento dell'iscrizione in lista, del modulo di corretta informazione e, al momento del trapianto, di consenso informato dettagliato e appropriato al caso. E' comunque raccomandata, in questi casi, la consultazione della *Second Opinion* nazionale.
- 3.** E' obbligatoria la ricerca di anticorpi di classe IgG anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV-1, anti-HSV-2, anti-VZV e anti- Toxoplasma. Sebbene la disponibilità dei risultati non sia richiesta al momento del trapianto, deve essere sempre effettuata e i risultati tempestivamente comunicati ai centri che hanno effettuato i trapianti.
- 4.** Si raccomanda l'effettuazione della ricerca dei plasmodi malarici in donatori di etnia africana per i quali non sia possibile escludere un recente soggiorno nel paese d'origine. In ogni caso l'etnia e la provenienza geografica del donatore deve essere sempre comunicata ai centri trapianto per consentire loro la messa in atto di indagini tese a diagnosticare precocemente eventuali problematiche che dovessero sviluppare i riceventi.

Donatori provenienti da aree endemiche per la malattia di Chagas (Sudamerica)

La tripanosomiasi americana o Malattia di Chagas (M.d.C.) è endemica in 22 nazioni nell'emisfero occidentale continentale, ed è causata dal protozoo *Trypanosomacruzi*. La M.d.C, ritenuta fino ad oggi un problema di sanità pubblica dell'America latina, è stato definito un problema globale da parte dell'Ufficio Regionale del Sud America della WHO.

Questo è l'elenco delle nazioni del Centro e Sud America dove l'infezione è attualmente endemica: *Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Georgia del Sud e Isole*

Sandwich Meridionali, Guatemala, Guyana Francese, Guyana, Honduras, Isole Falkland, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay, Venezuela.

Il trapianto d'organi in pazienti con malattia di Chagas e l'utilizzo di organi da donatori infetti è stato oggetto di controversia per molti anni nelle aree endemiche. Negli anni più recenti il crescente numero di individui infetti che ora vivono in aree non endemiche ha fatto crescere la possibilità che questi soggetti possano diventare candidati al trapianto o donatori d'organo. In particolare il ricevente di cuore da donatore infetto può presentare un elevato rischio *quoad vitam* mentre l'utilizzo di altri organi si associa a un rischio minore e per di più sono disponibili test diagnostici e trattamenti efficaci per prevenire lo sviluppo della malattia.

Alla luce del crescente numero di soggetti latino- americani immigrati nel nostro paese, è opportuno attenersi alle seguenti raccomandazioni operative:

- Per i potenziali donatori nati o che abbiano vissuto per periodi prolungati o che siano nati da madre originaria di uno dei Paesi dove la malattia di Chagas è endemica, è opportuno attuare lo screening sierologico, il cui risultato sia disponibile indicativamente entro 10 giorni dal trapianto al fine di effettuare un monitoraggio e un eventuale trattamento efficace e tempestivo del ricevente. (Strong recommendation, moderate quality of evidence).
- Il CNT potrà essere di supporto ai CRT nell'individuare i laboratori di riferimento cui far effettuare in tempo utile le indagini sierologiche e/o parassitologiche.
- Tutti i riceventi di organi da donatori sieropositivi per Chagas dovranno essere sottoposti a monitoraggio sierologico e parassitologico con test diretti (Strout) e/o PCR. Controverso è l'uso della profilassi post- trapianto e la maggior parte dei centri si limita al monitoraggio parassitologico. I riceventi per i quali venisse documentata la trasmissione dell'infezione dovranno essere trattati con Benznidazolo per 60-90 giorni.

Nelle situazioni sotto riportate è necessario per la definizione dell'idoneità del donatore contattare comunque la second opinion infettivologica:

- Infezioni sistemiche (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili.
- Sieropositività per HIV1 o 2**.
- Sieropositività contemporanea per HBsAg e HDV.
- Rabbia in atto.
- Malattia da prioni accertata.
- Tuberculosis disseminata in atto, intesa come l'infezione tubercolare che interessa più di un organo (polmoni, linfonodi, organi addominali, etc) che fa presupporre la disseminazione ematogena o la positività delle emocolture per *Mycobacterium tuberculosis*.

**questa condizione potrebbe essere modificata in caso di specifico provvedimento normativo.

3. VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A MALATTIE EMATOLOGICHE

(Dr.ssa Lombardini)

PROFILI DI RISCHIO

1. DONATORE STANDARD

1.1. Gammopatie monoclonali di incerto significato (M-GUS -Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance)

1.1.1. Rilevazione casuale di M-GUS con Componente Monoclonale inferiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS, ma si evidenzi la presenza di una componente monoclonale (CM) per la prima volta, mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero (**esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e da non richiedere, salvo anamnesi positiva**), inferiore a 1,5 g/dL il donatore è da considerare a **rischio standard**.

1.1.2. Donatore con anamnesi positiva per M-GUS con Componente Monoclonale inferiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore abbia **un'anamnesi positiva** per M-GUS è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) e il dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG, IgA, IgM). Nel caso in cui la **CM sia inferiore a 1,5 g/dL**, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica, indipendentemente dalla frazione immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare a **rischio standard**.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

2.1. Gammopatie monoclonali di incerto significato (M-GUS -Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance)

2.1.1. Rilevazione casuale di M-GUS con Componente Monoclonale maggiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS, ma si evidenzi la presenza di una componente monoclonale (CM) per la prima volta, mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero, (**esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e da non richiedere, salvo anamnesi positiva**), maggiore a 1,5 g/dL il donatore è idoneo con livello

di **rischio non standard trascurabile**, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica.

2.1.2. Donatore con anamnesi positiva per M-GUS con Componente Monoclonale superiore a 1,5 g/dL

Nel caso in cui il donatore abbia un'**anamnesi positiva** per M-GUS è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) e il dosaggio quantitativo delle sottofrazioni immunoglobuliniche (IgG, IgA, IgM). Nel caso in cui la CM sia superiore a 1,5 g/dL, in assenza di ulteriori alterazioni ematochimiche/strumentali e di sintomatologia specifica, indipendentemente dalla frazione immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare idoneo con livello di rischio non standard trascurabile.

2.1.3. Donatore con anamnesi positiva per policitemia vera o trombocitemia essenziale

In letteratura pochi sono dati a disposizione per una reale valutazione del rischio di trasmissione di queste patologie, anche se non vi sono evidenze della loro trasmissione mediante trapianto di organi. Le cellule staminali clonogeniche, che caratterizzano tali patologie, si trovano soprattutto nel midollo osseo, ma possono circolare nel sangue periferico e quindi possono accumularsi nella milza e nel fegato. Non si può inoltre escludere che aderiscano alle pareti dei vasi, anche dopo la perfusione dell'organo durante la donazione e che vengano successivamente rilasciati nel sangue del ricevente durante la riperfusione. Da sottolineare, tuttavia, che in letteratura è riportato un caso di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in ambito familiare, nel quale la sorella donatrice era affetta da trombocitemia essenziale. Al follow-up il ricevente (fratello) non ha mostrato sviluppo della patologia da cui era affetta la sorella. Pertanto in base a quanto riportato, si raccomanda che la valutazione del rischio in tali situazioni venga **sempre condivisa con la second opinion ematologica**. Indicativamente il livello di rischio può essere così definito:

- a) in caso di **anamnesi positiva** del donatore per **policitemia vera** o per **trombocitemia essenziale**, **senza necessità di trattamento o nei casi in cui la diagnosi sia stata confermata da anni e in buon controllo terapeutico**, il donatore può essere considerato **idoneo** con un profilo di rischio **non standard trascurabile o accettabile**. La disponibilità dei risultati di esami (quali emocromo + formula leucocitaria - effettuata su striscio di sangue periferico, aspirato e/o biopsia midollare, esami di biologia molecolare o genetici, ecografia addominale), effettuati in precedenza, e di informazioni relative alla data di diagnosi e alla risposta alla terapia effettuata o in corso, possono essere utili per definire il livello di rischio del donatore. Tuttavia, indipendentemente dalla disponibilità dei risultati di tali indagini e/o informazioni, per una corretta valutazione del rischio dovrebbero essere disponibili i seguenti esami: **emocromo + formula leucocitaria, effettuata su striscio di sangue periferico e aspirato midollare**, per escludere la presenza di blasti in circolo e/o a livello midollare al momento della donazione. Importanti risultano anche l'ecografia addominale per escludere la presenza di epato-splenomegalia ed eventualmente una biopsia epatica e/o renale.

3. DONATORIA RISCHIO ACCETTABILE

In caso di **storia anamnestica positiva** per **linfoma di Hodgking e non Hodgking** trattati con **chemio/radioterapia** e in **remissione da oltre 10 anni dalla fine del trattamento**, il donatore può essere considerato **idoneo** con una classe di **rischio non standard**. L'ulteriore definizione del profilo di rischio in

accettabile o accettabile solo per pazienti in gravi condizioni cliniche, deve essere condivisa con la second opinion ematologica.

4. DONATORI A RISCHIO ACCETTABILE SOLO PER PAZIENTI IN GRAVI CONDIZIONI CLINICHE

4.1. La presenza di **mielofibrosi primaria** potrebbe essere un quadro a rischio più elevato di trasmissione a causa di una maggiore percentuale di blasti circolanti rispetto alla policitemia vera e alla trombocitemia essenziale. In questo caso il livello di rischio potrebbe essere **non standard accettabile per pazienti in gravi condizioni cliniche**. In quest'ultimo caso la disponibilità di esami effettuati durante iter diagnostico precedente, le informazioni relative alle caratteristiche della patologia (data di diagnosi, terapia e risposta ad essa), ma soprattutto i risultati degli esami effettuati al momento della donazione (emocromo + formula leucocitaria, effettuata su striscio di sangue periferico e aspirato midollare, ecografia addominale ed eventualmente una biopsia epatica e/o renale), risultano indispensabili per l'attribuzione del livello di rischio.

5. DONATORE NON IDONEO PER RISCHIO INACCETTABILE

- a) In caso di nuova diagnosi di **policitemia vera, trombocitemia essenziale o mielofibrosi primaria** durante la valutazione/donazione, il donatore deve essere considerato **non idoneo per rischio inaccettabile**, dal momento che la tempistica del prelievo non consente di effettuare uno screening diagnostico completo della patologia.
- b) In caso di **leucemia mieloide o linfatica cronica** in atto o pregressa, anche se trattata, il donatore deve essere considerato **non idoneo per rischio inaccettabile**.

In questi è comunque necessario consultare la second opinion.

Casi particolari

*Nel caso in cui l'anamnesi del donatore sia positiva per una **sindrome mielodisplastica** è indicato effettuare **una formula leucocitaria su striscio di sangue periferico e un aspirato midollare**, ove ritenuto necessario. E' necessario comunque contattare la second opinion per la valutazione dell'idoneità del donatore e il livello di rischio.*

Bibliografia

- 1) Haldar D, Chen F, Byron J, Elsharkawy AM, Perera MT. Is it time to revisit contraindications to organ donation from donors with a JAK-2 mutation? Safe use of a liver allograft from a donor with essential thrombocythaemia. *Transpl Int.* 2015 Jul;28(7):881-3.
- 2) Chee L, Spearing RL, Morris CM, McDonald M, Hanrahan V, Ebbett A, Scott R, Florkowski C, Walmsley T, Patton WN. Acquired myeloma-associated Type III hyperlipidaemia treated by nonmyeloablative HLA-identical sibling allogeneic stem cell transplant using a donor with essential thrombocythaemia (ET): evidence of engraftment without manifestation of ET in recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Jun; 35 (12):1213-4.

Appendice 1

ELENCO DELLE INDAGINI DA ESEGUIRE IN TUTTI I SOGGETTI SOTTOPOSTI A VALUTAZIONE DI IDONEITA' ALLA DONAZIONE DI ORGANI A SCOPO DI TRAPIANTO

Valutazione sierologica

- HIV (anticorpi)
- HCV (anticorpi),
 - **Se positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
 - Test di conferma(RIBA)
 - HCV-RNA qualitativo e quantitativo
 - Genotipo (Il risultato non è vincolante ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma deve essere acquisito appena possibile)
- HBV (HBsAg, HBcAb, Anti-HBs su prelievo di sangue possibilmente pre-trasfusione);
 - **Se HBsAg positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
 - HBcAb IgM totali
 - HBeAg
 - HBeAb
 - HBV-DNA qualitativo e quantitativo

(I risultati di tali test non sono vincolanti ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma devono essere acquisiti appena possibile)

- HDV (indispensabile nei pazienti HBsAg positivi: HDV-IgG o HDVAg o HDV- RNA)
- TPHA o altro test treponemico di screening (VDRL o RPR se positivo il test di screening)
- CMV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- HSV-1 e 2 (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- EBV (anticorpi VCA-IgG ed EBNA (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- VZV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- Toxoplasma (anticorpi-IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto)
- Ricerca HSV-DNA, VZV-DNA, HHV-6-DNA, CMV-DNA, EBV-DNA, Ente-rovirus -RNA e West Nile (solo da luglio a Novembre) su sangue e liquor per donatori con diagnosi di encefalite e, comunque, secondo indicazioni del CNT.

Indagini biomolecolari supplementari da effettuare a donatori per i quali l'anamnesi, l'esame obiettivo o i risultati di esami di laboratorio facciano emergere dubbi:

- HIV-RNA e/o
- HCV-RNA e/o
- HBV-DNA
- HEV- RNA(su sangue e tessuto epatico solo in caso di donatori con epatite ad eziologia non determinata)
- Ricerca anticorpi di classe IgG e IgM e RNA di West Nile Virus per i donatori provenienti da aree endemiche stagionali indicate annualmente dal Centro Nazionale Trapianti
- Test sierologici per Chagas nei donatori provenienti da aree endemiche.

- Ricerca di plasmodi malarici per pazienti provenienti da aree endemiche (emoscopia su striscio sottile e/o goccia spessa, test antigenici, test biomolecolari)

Esami Colturali

Esami colturali: sangue, urine, escreato o altro campione respiratorio, tampone rettale (*anche in assenza disegni clinici di infezione, il giorno della donazione; i risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale*).

Valutazione biochimica

- *Standard (da eseguire sempre)*
 - Emocromo con formula
 - Piastrine
 - Creatininemia, Azotemia
 - Elettroliti sierici
 - Protidemia totale
 - Albuminemia
 - CPK – CPK-MB
 - Glicemia
 - LDH – GOT- GPT
 - Bilirubina totale e diretta
 - Fosfatasi alcalina
 - Gamma GT
 - PT, PTT e Fibrinogeno
 - Esame urine completo
 - Emogasanalisi di base
- *Non Standard (da eseguire su richiesta)*
 - Trigliceridi
 - Troponina
 - Ac. Urico
 - Colesterolo
 - Lipasi
 - AT III FDP
 - D-Dimero
 - Emogasanalisi al 100% di ossigeno nel potenziale donatore di polmone
 - PSA (total/free) nei maschi di età > 50 anni
 - BetaHCG (ogni volta che la causa di una emorragia cerebrale spontanea non è certa)
 - Esame tossicologico su sangue e urine

Appendice 2

MODULO DI CORRETTA INFORMAZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A RICEVERE ORGANI DA DONATORE A RISCHIO NON STANDARD ACCETTABILE

Io sottoscritto/a nato a il candidato al trapianto di presso il centro di
dichiaro che sono stato/a esaurien- temente informato/a dal Dott. su
quanto segue:

La valutazione d' idoneità del donatore di organi ha come obiettivo di escludere sulla base delle informazioni disponibili la presenza di fattori idonei a trasmettere una patologia infettiva e/o neoplastica e di identificare tutte le condizioni che, ove presenti, inducono a ritenere che il rischio di trasmissione di gra-

vi patologie sia talmente elevato da superare ampiamente il rischio connesso al mantenimento in lista di attesa del potenziale ricevente.

Tale valutazione è sempre eseguita collegialmente in tutti i centri Italiani dai sanitari coinvolti nelle attività di prelievo e trapianto in collaborazione con il rispettivo Centro regionale per i Trapianti e con la struttura operativa del Centro Nazionale Trapianti.

Secondo quanto previsto dalla normativa vigente, il processo di valutazione d' idoneità segue l' apposito schema e le raccomandazioni emanate dal Centro Nazionale Trapianti.

Tale schema prevede che venga raccolta attentamente l' anamnesi prossima e remota (ottenuta dai familiari e comprensiva di eventuali esami ematochimici/strumentali eseguiti precedentemente), che venga eseguito uno scrupoloso esame obiettivo e che vengano eseguiti gli esami di laboratorio e gli esami strumentali (es.: ecografia, esami Rx, ecc...) ritenuti necessari dai medici responsabili per escludere la presenza di fattori di rischio oltre alle indagini effettuate nel corso del prelievo.

In base a questo processo i potenziali donatori di organi possono essere giudicati idonei alla donazione quando non presentano fattori idonei a trasmettere una patologia infettiva o neoplastica o di altra natura (e che pertanto vengono definiti come donatori idonei con rischio "standard") oppure non idonei quando, sulla base delle informazioni disponibili, risultino presenti fattori che rendano possibile la trasmissione di malattie in grado di ridurre drasticamente o addirittura annullare il beneficio atteso dall' intervento di trapianto.

Vi sono, tuttavia, una serie di condizioni per le quali tale rischio non è completamente assente ma non è nemmeno tale da indurre a escludere a priori la possibilità di utilizzo (del tutto o in parte), degli organi di quel donatore.

In quest' area si collocano una serie di condizioni e di situazioni che sono state esplorate nel corso degli ultimi 10 anni dal Centro Nazionale Trapianti attraverso l' adozione di specifici protocolli di studio (donatori con patologie infettive) e di linee guida (donatori con patologia neoplastica o donatori con elementi anamnestici tali da indurre a ritenere possibile o probabile la trasmissione di patologie infettive, ancorché non identificate o identificabili al momento del prelievo degli organi) che hanno consentito di raccogliere informazioni in merito all' esito dei trapianti eseguiti con organi provenienti da tali donatori a rischio non standard.

L' esperienza condotta in questi dieci anni con questa tipologia di donatori (che si possono definire idonei ma con rischio "non standard") ha consentito di dimostrare che, ove si rispettino le prescrizioni contenute nei protocolli e nelle linee guida adottati dal Centro Nazionale Trapianti, non si registrano differenze significative in termini di sopravvivenza del paziente e dell' organo trapiantato rispetto ai pazienti che hanno ricevuto organi da donatori a rischio standard. Per questi motivi è possibile oggi estendere nella pratica routinaria l' utilizzo di questi donatori, seppure mantenendo, ove indicate, una serie di restrizioni o di raccomandazioni che sono state applicate in questi dieci anni.

Secondo le raccomandazioni del Centro Nazionale trapianti è possibile pertanto distinguere i seguenti profili di rischio dei donatori di organi:

In base ai dati anamnestici, clinici, biochimici e strumentali raccolti il potenziale donatore potrà essere classificato come:

- idoneo in assenza di elementi noti che comportino un rischio di trasmissione di patologia oppure in presenza di fattori di rischio noti che non impediscono l' utilizzo degli organi a scopo di trapianto ma che implicano restrizioni nella selezione dei riceventi o il rispetto di alcune raccomandazioni;
- non idoneo in presenza di fattori che invece comportano un rischio inaccettabile di trasmissione di patologia tra donatore e ricevente

La classe di rischio di un donatore potrà essere pertanto essere definita come segue:

A – STANDARD

In questa classe di rischio rientrano tutti quei donatori per i quali dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio per malattie trasmissibili.

B - NON STANDARD

B.1 con Rischio Trascurabile

Rientrano in questo livello di rischio non standard i casi in cui sono presenti dei fattori di rischio nel donatore ma tali fattori, non implicano alcuna restrizione nella selezione dei riceventi in quanto non sono tali da determinare insorgenza di patologia correlata idonea a comportare un aumentato rischio di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del ricevente.

B.2 con Rischio Accettabile

Rientrano in quest'ambito i casi in cui, sebbene il processo di valutazione evidenzi la presenza di agenti patogeni o patologie trasmissibili, l'utilizzo degli organi di questi donatori è giustificato dal fatto che, a patto di rispettare determinate restrizioni o raccomandazioni, ciò non comporta alcuna variazione della probabilità di successo del trapianto e/o della sopravvivenza del paziente; inoltre questi organi possono essere utilizzati in riceventi la cui particolare condizione clinica rende il rischio del non trapianto sensibilmente superiore rispetto al rischio del trapianto. In questi casi il profilo specifico di rischio viene valutato comparando il rischio intrinseco del donatore, il tipo di organo o organi donati con i relativi rischi e le caratteristiche cliniche del ricevente.

Preso atto di tutto quanto sopra esposto, io sottoscritto/a
nato a _____

il candidato al trapianto di _____ presso il centro di _____ sottoscrivo che la mia firma apposta oggi non è un consenso a ricevere il trapianto, ma indica solo ed esclusivamente che ho ricevuto le informazioni e i dati che identificano i livelli, le tipologie del rischio del donatore e degli organi. Ho compreso che i medici del centro trapianti valuteranno tali livelli di rischio sulla base delle mie necessità secondo le procedure descritte in questo documento.

Ho capito che la disponibilità di organi prelevati da donatori con profili di rischio non standard mi verrà segnalata solo se io firmo la richiesta sotto riportata e solo per le condizioni indicate.

L'autorizzazione a ricevere un trapianto con organi a rischio non standard ma accettabile è del tutto volontaria e non implica alcun svantaggio nell'assegnazione degli organi: in caso di compatibilità con un donatore a rischio standard avrò infatti le stesse probabilità di assegnazione degli altri pazienti in lista.

Ho capito che prima di propormi l'organo a rischio non standard ma accettabile, i medici del centro trapianti in ogni caso valuteranno preventivamente se lo stesso organo sia adeguato alle mie condizioni e possa essere appropriato per il trapianto.

E' obbligo del medico presentarmi, al momento della convocazione per il trapianto, il modulo che descrive ogni specifica condizione del donatore e spiegarmi le circostanze e le valutazioni mediche che mi identificano come possibile ricevente.

Se accetto, dovrò firmare il consenso al trapianto e a sottopormi a tutte le indagini previste dopo l'intervento.

Sono stato informato che potrò ritirare la mia disponibilità al programma in ogni momento senza che questo possa pregiudicare il proseguimento delle cure mediche o la eventuale assegnazione di un altro organo.

Dichiaro quindi di aver ricevuto e compreso tutte le informazioni relative al trapianto con organi da donatore a rischio non standard ma accettabile e quanto sopra descritto.

Data

Firma del candidato al trapianto

Firma del Medico

Appendice 3

PROCEDURA CONSIGLIATA PER L'ARCHIVIAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI DEL DONATORE DI ORGANI

Raccomandazioni generali

Prelevare i campioni biologici del donatore d'organi identificando le provette con nome, cognome, data di nascita, data di prelievo e sede ospedaliera di prelievo.

Utilizzare per l'archiviazione dei campioni provette resistenti alle temperature di conservazione del campione.

Tipo di provette consigliate:

- ✓ provette da 2 ml con tappo a vite in plastica (tipo Micro tube 2ml with cap);
- ✓ provette coniche da 1,5 ml con tappo a pressione in plastica (tipo Eppendorf);
- ✓ cryovials da 1.8 ml con tappo a vite con guarnizione in plastica (tipo NUNC);

Identificare le provette da archiviare tramite etichette resistenti alle temperature di conservazione e riportanti come codice il numero seriale del Centro Nazionale Trapianti, la data di prelievo e la tipologia di campione.

Per garantire una corretta conservazione dei campioni i contenitori di archiviazione devono essere dotati di sistemi di monitoraggio della temperatura e di sistemi di allarme. E' necessario prevedere sistemi di sicurezza per la conservazione dei campioni in caso di guasto al contenitore, mancanza di alimentazione elettrica, mancanza di alimentazione di azoto liquido dove pertinente.

Set minimo di campioni da conservare (obbligatorio)

1 - Prelevare un campione di almeno 8/10 ml di sangue periferico trattato con EDTA.

Archiviare:

2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **PLASMA** ciascuna.. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C.

2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **SANGUE INTERO** o **BUFFY COAT** ciascuna. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C.

2 - Prelevare un campione di almeno 8 ml di sangue periferico senza anticoagulante.

Archiviare 2 provette con tappo a vite da 2 ml in plastica resistente alle temperature di conservazione contenenti 2 ml di **SIERO** ciascuna. Conservazione in congelatore meccanico a temperature uguali o inferiori a -40°C.

I campioni biologici vanno conservati per un periodo minimo di 10 anni.