
Stratificazione del rischio da donatore di organo in Italia 23

Adriano Peris, Jessica Bronzoni, Sonia Meli, Juri Ducci, Erjon Rreka, Davide Ghinolfi, Emanuele Balzano, Fabio Melandro e Paolo De Simone

23.1 Il contesto

23.1.1 Il rischio da donatore

La valutazione dell'idoneità dei donatori di organi e tessuti è finalizzata alla migliore corrispondenza tra donatore e ricevente e alla minimizzazione del rischio di trasmissione di malattie. Fondamentalmente, ci sono due tipi di malattie trasmissibili: infettive e neoplastiche. Inoltre, alcuni agenti tossici (in caso, ad esempio, di avvelenamento acuto del donatore di organo) possono essere inavvertitamente trasmessi ai destinatari del trapianto. Nell'ambito del trapianto di organi, la trasmissione della malattia può essere intenzionale (cioè volontaria, prevista) o involontaria (Tabella 23.1).

A. Peris
Organizzazione Toscana Trapianti, Regione Toscana,
Firenze

J. Bronzoni - S. Meli
UO Chirurgia epatica e trapianto di fegato, AOU
Pisana, Pisa

J. Ducci - E. Rreka - D. Ghinolfi - E. Balzano
F. Melandro
UO Chirurgia epatica e trapianto di fegato, AOU
Pisana, Pisa

P. De Simone
UO Chirurgia epatica e trapianto di fegato, AOU
Pisana, Pisa
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,
Molecolare e dell'Area Critica
Università di Pisa
e-mail: paolo.desimone@unipi.it

Per esempio, l'utilizzo del trapianto di fegato di soggetti epatite C positivi (HCV) può essere contemplato per riceventi HCV-positivi grazie alla recente disponibilità di agenti antivirali diretti (DAA) pangenotipici. In questi casi, il rischio di trasmissione virale è considerato minimo rispetto al beneficio previsto per il destinatario del trapianto. Più alta è la necessità del trapianto per un dato paziente, maggiore è il rischio che potenzialmente si può correre: cioè, la valutazione del rischio richiede la valutazione sia dei donatori che dei riceventi. Il processo di valutazione del donatore di organi comporta la raccolta delle informazioni disponibili, indagini di laboratorio, esami clinici e risultati dell'esplorazione chirurgica. È intrinsecamente multi-disciplinare e multi-fase, e il suo raggio d'azione va dall'identificazione del donatore alla sopravvivenza a lungo termine dei riceventi l'organo.

Malattia trasmissibile è qualsiasi condizione per la quale l'evidenza scientifica disponibile e i report clinici confermano il rischio di trasmissione. Nella pratica clinica, invece, malattia trasmissibile è quella che viene considerata tale da specialisti esperti e il cui rischio di trasmissione non può essere escluso completamente.

In Italia, il processo di valutazione del rischio da donatore si basa sulle linee guida fornite a tutti i professionisti

Categoria	Definizione	Casi
Involontaria	Trasmissione non intenzionale di infezioni, neoplasie o agenti tossici dal donatore al ricevente	- Trasmissione di carcinoma epatocellulare o infezione da HIV non nota nel donatore
Intenzionale	Trasmissione prevista basata sulla possibilità di trattamento e/o beneficio netto per il ricevente	- Trapianto di fegato da donatore HBsAg, anti-HBc o anti-HCV positivo - Trapianto da donatori con neoplasia a basso grado di malignità (es. cute, rene, prostata)

Tabella 23.1 Categorie di trasmissione di malattie derivate dal donatore in chirurgia dei trapianti

della rete dei trapianti dall'Agenzia Nazionale per i trapianti (Centro Nazionale Trapianti, CNT). A causa della complessità della pratica clinica, tuttavia, per assistere i professionisti dei trapianti a partire dal 2004 è reso regolarmente disponibile il consulto con esperti nazionali in malattie infettive, epatologia, ematologia e questioni legali.

23.1.2 I principi della valutazione del rischio da donatore

Ci sono tre principi fondamentali nel processo di valutazione dei donatori (Tabella 23.2). In primo luogo, in assenza di controindicazioni assolute alla donazione (cioè, infezioni sistemiche attive da batteri multiresistenti o tumori maligni invasivi con diffusione metastatica), il rischio di trasmissione di malattia deve essere va-

lutato rispetto al potenziale beneficio per il ricevente del trapianto. A parte un numero limitato di condizioni cliniche non idonee alla donazione (rischio inaccettabile), nessun donatore può essere escluso dalla valutazione e i suoi organi possono produrre benefici a potenziali candidati. In secondo luogo, i pazienti in attesa di trapianto di organo devono essere informati che il rischio di trasmissione di malattia è basso, ma definito (rischio standard). Infine, la valutazione del rischio è un processo continuo, basato su informazioni raccolte longitudinalmente dopo il trapianto. A questo proposito, il CNT si impegna ad aggiornare costantemente le linee guida sulla base dei dati clinici forniti dagli specialisti e sulla valutazione dei tassi di sopravvivenza post-trapianto degli organi trapiantati e dei pazienti.

#	Definizione
1	Nessun donatore può essere escluso dalla valutazione a meno che non sia portatore di una condizione clinica che controindichi la donazione (es. neoplasia metastatica)
2	Il rischio zero non esiste
3	La valutazione del rischio è un processo dinamico basato sulle informazioni cliniche disponibili

Tabella 23.2 Principi di base del processo di valutazione del rischio del donatore

Fase	#	Descrizione
Pre-trapianto	1	Storia clinica
	2	Esame obiettivo
	3	Test di laboratorio e diagnostica per immagini
	4	Chirurgia
Post-trapianto	5	Continua valutazione clinica e pronta segnalazione di eventuali eventi avversi

Tabella 23.3 Algoritmo per la valutazione del rischio del donatore

23.1.3 Il processo di valutazione del rischio

Il processo di valutazione del rischio da donatore è multi-fase e multi-disciplinare e coinvolge tutti i professionisti sanitari lungo l'intero continuum del percorso donazione-trapianto. La valutazione del rischio si basa su quanto segue (Tabella 23.3).

23.1.3.1 Reperimento di organi

(a) Storia clinica del donatore, con particolare attenzione alle malattie infettive e ai tumori maligni. Ciò comporta l'uso di tutte le fonti disponibili di informazione (medici curanti; membri della famiglia; personale sanitario, ecc.). Si deve prestare attenzione a (1) abitudini sessuali; (2) uso di droghe; (3) viaggi in aree con malattie infettive endemiche (cioè, malaria; malattia da virus West Nile; tripanosomiasi); (4) segni di morsi (cani, pipistrelli, criceti, ecc.), e (5) malattie precedenti o attuali di eziologia infettiva, neoplastica o autoimmune.

(b) Esame fisico del donatore: deve concentrarsi sulla presenza di cicatrici (cioè, interventi chirurgici precedenti), lesioni cutanee o mucose con particolare attenzione a: (1) tatuaggi; (2)

ittero; (3) eruzioni cutanee (specialmente in neonati e bambini); (4) ingrossamento di linfonodi; e (5) segni di uso attivo di droghe (venipuntura). Se il donatore ha più di 50 anni è fortemente raccomandato l'esame di tiroide, seno, testicoli, linfonodi superficiali e l'esplorazione rettale.

(c) Laboratorio e diagnostica per immagini: c'è una grande variabilità nel numero e nel tipo di indagini secondo la pratica clinica locale, ma il set di base deve comprendere emocromo, test di funzionalità renale ed epatica e sierologia per HBV, HCV e HIV. Possono essere previsti ulteriori test, in base alla pratica locale o alle condizioni cliniche del singolo donatore. In presenza di massicce somministrazioni di sangue e fluidi (es. traumi), tutta la sierologia virale deve essere interpretata con cautela. Le attuali direttive dell'Unione Europea raccomandano la conservazione a lungo termine di un campione di sangue intero o di frazione leuco-piastrinica sia del donatore che del ricevente per una valutazione longitudinale del rischio.

(d) Chirurgia del donatore: a prescindere dal numero e dal tipo di organi allocati, i chirurghi sono invitati a

esplorare gli organi toracici e addominali, compresi i reni in caso di nota mancata allocazione. L'esplorazione deve essere combinata, quando necessario, con prelievi e biopsie.

23.1.3.2 *Decorso post-trapianto*

Fondamentale è il monitoraggio continuo dei riceventi il trapianto e la pronta segnalazione di eventi avversi correlati e non alla donazione, per la raccolta di prove e l'aggiornamento delle attuali raccomandazioni.

23.1.4 *Categorie di rischio del donatore*

In base ai dati e alle informazioni sul reperimento, ogni donatore può essere ulteriormente classificato in una delle seguenti categorie (Tabella 23.4):

1. Donatore a rischio standard: questo gruppo comprende qualsiasi donatore d'organo senza particolari rischi di trasmissione di malattie. La probabilità di trasmissione di una malattia è estremamente bassa, ma non nulla.

2. Donatore a rischio non standard: questo gruppo è ulteriormente suddiviso in:

(a) donatore con un profilo di rischio trascurabile: questa categoria include donatori con malattie che non influiscono sul risultato post-trapianto e sul paziente e che non richiedono un trattamento speciale rispetto ai donatori a rischio standard.

(b) donatore con un profilo di rischio accettabile: in questi casi, l'utilizzo degli organi si basa sulla disponibilità del trattamento [cioè la profilassi contro il virus dell'epatite B (HBV) per i riceventi di organi di donatori HBsAg e/o anti-HBc positivi] o sul

beneficio per i riceventi (cioè il rischio di abbandono della lista di attesa a causa della progressione della malattia di base). In entrambi i casi, i riceventi devono essere informati al momento dell'inserimento in lista d'attesa per il trapianto e il consenso informato deve essere riportato nella cartella clinica. La categoria del profilo di rischio accettabile include anche il trapianto per pazienti con relativa urgenza clinica, cioè quelli con stato clinico grave, progressione imminente della malattia e conseguente rischio di abbandono della lista d'attesa (per esempio, carcinoma epatocellulare avanzato, candidati al trapianto di fegato o pazienti con trapianto di rene di lunga data con sensibilizzazione pre-trapianto).

3. Donatore con rischio inaccettabile: questo gruppo comprende donatori con evidenti fattori di rischio per la trasmissione di malattie, con particolare riguardo a malattie infettive attive da batteri multiresistenti e a tumori maligni metastatici. In questi casi si presume che il rischio del trapianto superi di gran lunga i benefici.

23.2 **Discussione**

Il trapianto di organi comporta un rischio modesto ma definito di trasmissione di malattie [1, 2]. Il rischio di trasmissione di tumori maligni nel trapianto di organi è attualmente stimato tra lo 0,01% e lo 0,05% [1, 2], quando vengono applicati criteri rigorosi per la selezione e la valutazione dei donatori. Una rassegna [3, 4] riporta un solo caso di melanoma, sottolineando così il beneficio del trapianto rispetto a un rischio di mortalità, nello stesso periodo di studio,

Categoria di rischio	Definizione	Assegnazione dell'organo
Standard	Non sono stati rilevati fattori di rischio durante la valutazione e il reperimento del donatore	Nessuna restrizione
Non standard	Trascurabile: presenza di malattia che non compromette il successo del trapianto o non richiederà trattamento (es. basalioma cutaneo, cancro della prostata con basso Gleason score)	Nessuna restrizione Necessità di consenso informato
	Accettabile: presenza di malattia che potrebbe compromettere il successo del trapianto, se non trattata (es. trapianto da donatore HBsAg e/o anti-HBc e /o anti-HCV positivo)	Necessaria selezione di riceventi appropriati (es. riceventi anti-HCV positivi per donatori anti-HCV positivi) Trattamento post trapianto Necessità di consenso informato
	Accettabile per pazienti con relativa urgenza clinica Presenza di malattia che potrebbe compromettere il successo del trapianto	Assegnazione rivolta a riceventi a rischio di progressione della malattia di base o di abbandono della lista di attesa Necessità di consenso informato
Inaccettabile	Presenza di fattori di rischio per malattia trasmissibile grave (es. neoplasia metastatica)	Evitare il trapianto

Tabella 23.4 Categorie di rischio del donatore secondo il Coordinamento Nazionale Trapianti (CNT) in Italia

del 2% in candidati in lista d'attesa per trapianto di rene e fino al 17% per trapianto di fegato. Al contrario, la mancanza di linee guida e la raccolta non accurata della storia clinica sono alla base di casi di trasmissione di tumori maligni da donatore a ricevente [5-19].

A causa dei tassi di donazione stagnanti, i criteri di selezione dei donatori sono stati ampliati e in molti paesi è stato introdotto l'uso di donatori a rischio non standard [20]. Ciò pone

chiaramente notevoli questioni etiche che devono essere analizzate e prese in considerazione dalle autorità e dalle istituzioni competenti. In Italia, l'introduzione nel 2004 di categorie di rischio per i donatori ha permesso l'uso sicuro di organi da donatori con tumori maligni, donatori HBsAg e/o anti-HBc positivi e, recentemente, da donatori HCV-positivi e HCV RNA-positivi in riceventi negativi, alla luce della disponibilità di DAA (agenti antivirali diretti) per il trat-

tamento dell'epatite C, senza alcun impatto negativo sui tassi di sopravvivenza globale del trapianto e dei pazienti [20].

L'applicazione delle linee guida nazionali e la stratificazione del rischio sono state cruciali per il raggiungimento di risultati favorevoli. Questo sottolinea il ruolo importante delle autorità/agenzie regionali e nazionali e dell'integrazione multidisciplinare di tutti i professionisti della salute lungo l'intero processo di donazione-trapianto. Il recupero delle informazioni cliniche può essere impegnativo nel contesto di una donazione dopo morte cerebrale e ancora di più nel contesto di una donazione non controllata dopo morte cardio-circolatoria, quando la pressione del tempo spinge i professionisti a ottenere risultati (cioè il reperimento di organi) il più rapidamente possibile. A questo proposito, la partecipazione attiva della famiglia del donatore, dei medici di medicina generale e delle istituzioni sanitarie al processo di donazione è fondamentale per un algoritmo efficiente e per la riduzione dei margini di incertezza al livello più basso (rischio standard). La donazione di organi è veramente un caso di iniziativa sociale e si basa sull'integrazione efficiente di tutti i livelli di cure (primarie, secondarie e terziarie). Le strategie di controllo del rischio possono essere efficaci solo se basate su politiche complessive che abbraccino l'intero spettro del processo di donazione-trapianto.

Bibliografia

1. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74:358–62.
2. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012;94:1200–7.
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;101:768–74.
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;84:272–4.
5. Sack FU, Lange R, Mehmanesh H, Amman K, Schnabel P, Zimmermann R, Dengler T, Otto HF, Hagl S. Transferral of extrathoracic donor neoplasm 14. by the cardiac allograft. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(3):298–301.
6. Barrou B, Bitker MO, Delcourt A, Ourahma S, Richard F. Fate of renal tubulopapillary adenoma transmitted by an organ donor. *Transplantation*. 2001;72(3):540–1.
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*. 2009;10:4422–4.
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*. 2010;25:641–3.
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 Clin Pathol*. 1981;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;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;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;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. *Transpl Int.* 2012;25(1):e10–5.
14. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transpl.* 2011;11:1123–30.
15. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, Patel MJ, Brown MD, Proby CM, Euvrard S, Otley 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.* 2010;10(5):1297–304.
16. Strauss DC, Thomas M. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol.* 2010;11:790–6.
17. MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med.* 2003;348:567–8.
18. Bajaj 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.* 2010;23(7):e26–31.
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.* 2010;10(11):2541–6.
20. Petrini C, Trapani S, Riva L, Florida G, Gainotti S, Lombardini L, Masiero L, Rizzato L, Costa AN. Organ transplantation from nonstandard risk donors: midway between rigid and flexible rules. *Transplant Proc.* 2019;51(9):2856–9.