

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p><b>CRITERI GENERALI PER LA VALUTAZIONE DI IDONEITÀ DEL DONATORE DI ORGANI</b></p>	<p><b>D.V.05/P.A.34</b></p> <p>Rev. 02 del 15/09/2012</p> <p>Pag. 1 di 11</p>
---	--	---

### **Premessa**

L'esito di un trapianto da donatore cadavere dipende da molteplici fattori legati alle condizioni del ricevente ed alle caratteristiche del donatore. Con il trapianto il rischio di trasmissione di patologie è sempre presente; qualsiasi organo prelevato a scopo di trapianto deve avere una qualità accettabile e non deve esporre il ricevente a rischi inaccettabili. Nonostante una corretta applicazione delle Linee Guida per la valutazione del donatore, il rischio di trasmissione di patologie nella pratica trapiantologica è sempre presente.

### **Scopo delle linee-guida:**

- A. definire i livelli di rischio accettabili/non accettabili per l'utilizzo degli organi;
- B. stabilire le modalità operative del processo di valutazione del rischio.

### **A. Definizione dei livelli di rischio**

**1. Rischio inaccettabile (criteri di esclusione assoluti).** Rientrano in questo ambito i donatori che presentano i criteri di esclusione di idoneità assoluti, riportati a pagina 3. Nei suddetti casi nessun organo può essere utilizzato a scopo di trapianto.

**2. Rischio aumentato ma accettabile.** Rientrano in questo ambito i casi in cui, sebbene il processo di valutazione evidenzi la presenza di agenti patogeni o patologie trasmissibili, l'utilizzo degli organi è giustificato dalla particolare condizione clinica del/i ricevente/i, o dall'urgenza clinica del ricevente. Più specificatamente rientrano nel rischio aumentato ma accettabile quei casi in cui il rischio del non trapianto per il ricevente viene valutato 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. Al momento in cui le condizioni cliniche del paziente vengono giudicate tali da indicare anche l'utilizzo per trapianto di un organo a rischio aumentato ma accettabile, deve essere sottoscritto un modulo di corretta informazione e successivamente, al momento del trapianto il consenso informato per l'intervento. In tutti i casi in cui viene utilizzato per un trapianto un organo a rischio aumentato, deve essere tenuta traccia delle caratteristiche del donatore, della motivazione dettagliata dell'aumento del rischio (in particolare del grading e dello staging se la causa è di tipo neoplastico) e del tipo e della durata della terapia immunosoppressiva successiva. Appare indispensabile inoltre che siano specificate dettagliatamente le modalità del follow-up e le eventuali terapie finalizzate alla prevenzione o alla riduzione del rischio di trasmissione di malattia donatore-ricevente.

**3. Rischio calcolato (criteri relativi a protocolli specifici).** Rientrano in questo livello i casi in cui la presenza di uno specifico agente patogeno o stato sierologico del donatore è compatibile con il trapianto in riceventi che presentino lo stesso agente o stato sierologico, a prescindere dalle condizioni del ricevente. Vengono compresi in questo ambito anche i donatori con meningite in trattamento antibiotico mirato da almeno 24 ore e quelli con batteriemia documentate in trattamento antibiotico mirato.

**4. Rischio non valutabile e/o rischio potenzialmente elevato per patologie infettive.** Casi in cui il processo di valutazione non permette un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione e casi in cui il donatore ha tenuto nelle due settimane precedenti la donazione riferiti o documentati comportamenti ad 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.

Tali comportamenti sono:

- a. Uso di droghe per via parenterale o per via inalatoria;
- b. Rapporti sessuali mercenari o promiscui;
- c. Rapporti sessuali con soggetti con documentata infezione da HIV;
- d. Esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose;
- e. Detenzione in ambiente carcerario.

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. Tali condizioni sono:

#### **4.1 Condizioni salvavita**

- candidati al trapianto che si trovino in condizioni di urgenza clinica comprovata e per i quali, a giudizio del clinico trapiantatore, il beneficio atteso risulti superiore al rischio di contrarre l'infezione da HIV o altre patologie infettive non documentabili al momento della donazione;
- candidati che abbiano già una infezione da HIV.

#### **4.2 Condizioni elettive**

- soggetti con documentata infezione da HIV al momento dell'inserimento in lista o a soggetti che non presentino l'infezione da HIV ma per i quali, a giudizio del clinico trapiantatore, il beneficio atteso risulti superiore al rischio di contrarre l'infezione da HIV o altre patologie infettive non documentabili al momento della donazione. Per il trapianto di rene tale condizione si identifica nella presenza di almeno uno tra i seguenti requisiti:

- a. completa assenza di accessi vascolari e impossibilità di praticare terapia sostitutiva;

<b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b>	<b>CRITERI GENERALI PER LA VALUTAZIONE DI IDONEITÀ DEL DONATORE DI ORGANI</b>	D.V.05/P.A.34  Rev. 02 del 15/09/2012  Pag. 2 di 11
------------------------------------	---	--

- b. presenza in lista superiore a 10 anni;
- c. condizione di iperimmunizzazione superiore all'80% per un periodo superiore a 5 anni;
- d. altri casi particolari concordati con il CNT.

In ogni caso è raccomandato avvalersi del parere degli esperti della Second Opinion del Centro Nazionale Trapianti. Gli organi di questi donatori, a prescindere dalle condizioni e/o tipologia del ricevente, vanno offerti a candidati che abbiano sottoscritto al momento dell'iscrizione in lista di attesa, o comunque prima che si renda disponibile un organo da donatore con queste caratteristiche, l'allegato modulo di sottoscrizione di adeguata informazione la cui copia deve essere a disposizione del CNT e del centro regionale e interregionale di riferimenti

#### **5. Rischio standard.**

Casi in cui dal processo di valutazione non emergono fattori di rischio per malattie trasmissibili.

N.B. Qualora ci fossero dubbi vanno interpellati gli esperti del Centro Nazionale trapianti (Second Opinion).

N.B. Al momento in cui un paziente diventa candidabile per il trapianto con un organo a rischio aumentato o a rischio non valutabile occorre ottenere conferma al momento del trapianto del suo consenso informato precedentemente espresso.

Gli esperti del Centro Nazionale Trapianti (Second Opinion) possono essere consultati per i chiarimenti che si ritengono opportuni. In caso di differenza di valutazione tra la Second Opinion nazionale ed gli altri attori coinvolti nel processo di donazione e trapianto sull'utilizzazione di un donatore a rischio aumentato o a rischio non valutabile, qualora il parere della Second Opinion fosse più restrittivo rispetto a quello del coordinamento, viene applicato il parere della Second Opinion che e' tenuta ad inviare al CNT ed al coordinamento coinvolto una dettagliata motivazione scritta della scelta effettuata.

#### **B. Modalità operative del processo di valutazione del rischio**

Ogni regione individua la struttura di coordinamento (Centro Regionale o Interregionale di Riferimento) alla quale si riferiscono tutte le rianimazioni ed i coordinatori locali nelle procedure di segnalazione del potenziale donatore;

I Rianimatori e i Coordinatori locali devono segnalare al Centro Regionale o Interregionale ogni soggetto sottoposto ad accertamento di morte;

Il processo che porta alla valutazione dell'idoneità del donatore di organi è un processo multifasico e multidisciplinare;

Il Rianimatore e il Coordinatore locale valutano, congiuntamente al Centro Regionale o Interregionale, l'idoneità del donatore da avviare al prelievo di organi, seguendo la procedura presentata nelle seguenti linee guida. Il livello di rischio attribuito deve essere archiviato dal Centro Regionale o Interregionale;

L'eziologia della lesione cerebrale deve essere in ogni caso diagnosticata.

La valutazione di idoneità del donatore si deve basare, in tutti i casi, su:

- anamnesi;
- esame obiettivo;
- esami strumentali e di laboratorio. Si sottolinea la necessità che gli esami di laboratorio vengano eseguiti su un campione raccolto prima di trattamenti che comportino emodiluizione e/o di somministrazione di emoderivati. Qualora non fosse possibile, si è tenuti a segnalare l'avvenuta somministrazione di sangue o emoderivati poiché le sierologie potrebbero risultare falsamente positive;
- eventualmente esami istopatologici e/o autoptici.

Le seguenti condizioni rappresentano, se in atto, **criteri di esclusione di idoneità assoluti.**

***Sieropositività per HIV1 o 2;***

***Sieropositività contemporanea per HBsAg ed HDV;***

***Neoplasia maligna in atto ad alto potenziale metastatico;***

***Tubercolosi in atto***

***Infezioni sistemiche sostenute da microrganismi per i quali non esistono opzioni terapeutiche praticabili;***

***Malattie da prioni accertate;***

Tutte le informazioni che modifichino lo stato di rischio del donatore, devono essere tempestivamente comunicate ai Centri Regionali e ai Centri Interregionali coinvolti nel processo di donazione.

#### **ANAMNESI**

L'anamnesi, raccolta utilizzando criteri standardizzati, riguarderà almeno i seguenti punti: abitudini sessuali, uso di sostanze stupefacenti, occupazione ed attività ricreative, viaggi in aree endemiche per specifiche patologie (malaria, west nile, tripanosomiasi, etc.), morsi di animali (cani, pipistrelli, criceti, etc.), malattie preesistenti quali malattie autoimmuni, infettive, neoplastiche, malattie ad eziologia completamente o parzialmente sconosciute. L'anamnesi deve indagare la possibile presenza di malattie infettive diffuse in atto in altri membri della famiglia (es: malattie esantematiche in fratelli di donatore pediatrico). Nell'**Allegato A** è riportato un elenco delle informazioni anamnestiche da raccogliere.

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p><b>CRITERI GENERALI PER LA VALUTAZIONE DI IDONEITÀ DEL DONATORE DI ORGANI</b></p>	<p><b>D.V.05/P.A.34</b></p> <p>Rev. 02 del 15/09/2012</p> <p>Pag. 3 di 11</p>
---	--	---

- In assenza di un familiare i dati anamnestici devono essere cercati presso conviventi, conoscenti, medico curante.
  - Nell'impossibilità di raccogliere l'anamnesi, per poter valutare l'idoneità del donatore, sarà necessario eseguire esami ed indagini volti ad identificare l'eventuale esistenza di uno dei fattori di esclusione (esami infettivologici biomolecolari per le infezioni da HIV, HCV, HBV, eseguiti da laboratori provvisti di adeguate competenze specialistiche ed adeguate esperienze di settore, in modo da ridurre al massimo il "periodo finestra"; eventuale esame autoptico. Se tali accertamenti risultano negativi il livello di rischio andrà concordato con la second opinion in funzione anche delle specifiche circostanze che hanno condizionato il decesso del paziente.
  - Se non è possibile farli, l'utilizzo del donatore deve essere valutato caso per caso in funzione delle situazioni di urgenza o di particolari condizioni dei riceventi, avvalendosi anche del parere degli esperti della second opinion.
  - In caso di evidenziazione, all'anamnesi, di situazioni a particolare rischio per infezione da HIV, sarà necessario dimostrare l'idoneità del donatore attraverso indagini biomolecolari mirate a restringere il più possibile il "periodo finestra". In questi casi vale comunque quanto previsto al punto 4 (donatori a rischio potenzialmente elevato per patologie infettive). Se non è possibile eseguire tali indagini, il donatore può essere utilizzato solo in casi di urgenza, oppure di particolari condizioni del ricevente, previo consenso informato e sentito il parere della Second Opinion nazionale
  - Nel caso della evidenziazione, all'anamnesi, di una patologia neoplastica pregressa dovranno essere raccolte, ove possibile, notizie precise direttamente dalla struttura sanitaria dove era stata fatta diagnosi. Le notizie devono riguardare: la data della diagnosi; la diagnosi istologica; le cure praticate; i successivi controlli; lo stato attuale (le notizie possono essere raccolte con l'invio tramite fax della copia dei referti o delle cartelle cliniche).
- ESAME OBIETTIVO**
- L'esame obiettivo esterno ha lo scopo di evidenziare segni riferibili a malattie trasmissibili.
- L'esame obiettivo esterno è mirato ad evidenziare:
- Cicatrici cutanee;
  - Lesioni pigmentate cutanee o mucose;
  - Ittero;
  - Tatuaggi;
  - Esantemi (in particolare in età pediatrica);
  - Segni palesi di uso di stupefacenti.
- Si raccomanda:
- palpazione della tiroide, della mammella, dei testicoli, di stazioni linfonodali superficiali;
  - esplorazione rettale, se il donatore ha superato l'età di 50 anni .
- Se l'anamnesi o l'esame obiettivo esterno fanno porre il sospetto di qualche danno rilevante agli effetti dell'idoneità del donatore, è necessario approfondire l'indagine con adeguati esami di laboratorio o strumentali. Gli esperti del centro nazionale trapianti (second opinion) possono essere contattati ogni qualvolta l'applicazione delle linee guida non consenta una adeguata valutazione del livello di rischio.
- ESAMI DI LABORATORIO (Allegato B):**
- Il CRT o CIR deve garantire la conservazione a lungo termine di un campione di sangue intero o Buffy Coat del donatore e del ricevente.
- Per verificare il livello di sicurezza del donatore è obbligatorio eseguire i seguenti esami, che devono essere tempestivamente comunicati prima del trapianto:
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria;
  - Anticorpi anti-HIV1 e HIV2
  - HBsAg;
  - Anticorpi anti-HCV;
  - Anticorpi anti-HBc;
  - La determinazione di un test treponemico (usualmente TPHA)
  - Determinazione della gonadotropina corionica nei casi in cui non sia definibile la causa o l'origine dell'emorragia cerebrale.
  - 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 ed i risultati tempestivamente comunicati ai centri che hanno effettuato i trapianti.
  - 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.
  - Non infrequente è il riscontro di potenziali donatori con storia di pregressa infezione tubercolare, della quale non è semplice ricostruire il trattamento, o con reperti radiografici polmonari suggestivi per pregressa infezione tubercolare

<b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b>	<b>CRITERI GENERALI PER LA VALUTAZIONE DI IDONEITÀ DEL DONATORE DI ORGANI</b>	D.V.05/P.A.34  Rev. 02 del 15/09/2012  Pag. 4 di 11
------------------------------------	---	--

(noduli calcifici). La presenza di una tubercolosi anamnestica configura un rischio calcolato ed impone un monitoraggio dei riceventi (Allegato G)

- Nota sulla sierodiagnosi luetica. Se il test TPHA (o altro treponemico) risulta positivo è necessario eseguire anche un test non treponemico (usualmente VDRL). 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 potrebbe invece indicare un'infezione recente in atto. Questo non pregiudica l'idoneità del donatore, ma potrebbe indicare la necessità di un trattamento profilattico nei riceventi, nonché un'esposizione del donatore a malattie trasmissibili e come tale segnalare l'opportunità di un approfondimento anamnestico e/o di eseguire esami più approfonditi per altre infezioni virali.

**ESAMI STRUMENTALI (Allegato B):**

- Rx torace;
- Ecografia addominale superiore e inferiore,
- Ecografia transrettale (su indicazione clinica dell'urologo)

**VALUTAZIONE DEL RISCHIO AL TAVOLO OPERATORIO**

- Accertamento della possibilità di trasmissione delle malattie rilevate nelle fasi precedenti.

- Ispezione e palpazione degli organi toracici (compresa l'esplorazione e la palpazione delle principali stazioni linfonodali profonde).

- Ispezione e palpazione degli organi addominali (compresa quella dei reni previa apertura e rimozione della capsula del Gerota e del grasso pararenale, ed ispezione della superficie convessa del rene sino al grasso ilare).

- Esecuzioni di ulteriori indagini necessarie alla valutazione di anomalie riscontrate durante il prelievo.

**Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie neoplastiche in atto**

Se al momento del decesso il possibile donatore è portatore di un tumore maligno può essere donatore di organi e viene considerato a rischio standard, nel caso si tratti di uno dei tumori seguenti:

- Carcinoma in situ di qualsiasi organo;
- Basalioma;
- Carcinoma spinocellulare cutaneo senza metastasi;
- Carcinoma papillifero dell'epitelio uroteliale (T1a secondo la classificazione TNM);
- Carcinomi con potenziale metastatico particolarmente basso tanto da essere considerato trascurabile (carcinoma prostatico confinato alla ghiandola prostatica con score di Gleason totale combinato  $\leq 6$  o parzialmente prevalente  $\leq 3$  [ vedi "donatore positivo per PSA"]);
- Carcinoma follicolare minimamente invasivo della tiroide e carcinoma papillifero capsulato della tiroide.

Per altri tumori, per i quali le indagini epidemiologiche indichino che il rischio di trasmissione del tumore è molto inferiore al potenziale beneficio del trapianto, il centro di trapianto può decidere di utilizzare l'organo previo consenso informato (donatore a rischio aumentato ma accettabile). In generale, il profilo specifico di rischio metastatico fa comunque e sempre riferimento al comportamento biologico dello specifico tumore nei pazienti convenzionali e dai dati della letteratura che riguardino specificatamente eventuali casi di trasmissione in soggetti trapiantati.

Per ogni organo di donatore con neoplasia utilizzato è raccomandata infine la conservazione a lungo termine di un campione della neoplasia, elemento di confronto utile per la biosorveglianza posttrapianto (in linea con quanto già previsto dalle linee-guida nazionale sul "bioconservatorio" per la gestione dei campioni biologici dei donatori di organi e tessuti). 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 identificate nell'anamnesi**

Se nell'anamnesi del potenziale donatore figura in passato una neoplasia potenzialmente trasmissibile con il trapianto, definita guarita, gli organi non sono in nessun caso utilizzabili per trapianto (donatore a rischio inaccettabile) nei seguenti casi:

1. 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 a rischio aumentato ma accettabile. L'utilizzo degli organi segue le norme proprie della categoria "rischio aumentato ma accettabile".
2. Carcinoma mammario; Melanoma; Leucemie; Linfomi.

**Valutazione dell'idoneità del donatore con neoplasie del sistema nervoso centrale**

Facendo riferimento alla classificazione WHO (OMS2000) ed 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:

**1. Rischio standard (portatori di neoplasia cerebrale giudicati idonei per la donazione di organi)**

- neoplasie cerebrali benigne
- neoplasie cerebrali a basso grado di malignità (grado I WHO)

**2. Rischio aumentato ma accettabile previo consenso informato (in assenza di fattori di rischio clinici\*)**

neoplasie cerebrali maligne grado 2, 3 e 4 WHO ad eccezione dei tumori maligni a più elevato rischio metastatico (tumori embrionari, glioblastoma e gliosarcoma).

**3. Rischio aumentato ma accettabile previo consenso informato solo in emergenza (in assenza di fattori di rischio clinici\*)**

- tumori embrionari
- glioblastoma
- gliosarcoma

**4. 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

**\*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.

**NB:** i melanomi ed i linfomi maligni del SNC rappresentano una condizione assoluta di rischio inaccettabile anche in assenza di fattori di rischio clinici.

Viene riportata in **Allegato C** la classificazione WHO (OMS 2000) dei tumori del SNC che suddivide le neoplasie cerebrali in base al tipo istologico di appartenenza ed al grado di differenziazione tumorale (grado 1, 2, 3, 4 WHO).

Per altre neoplasie riportate nella classificazione WHO:

- non comprese nell'elenco allegato alle presenti linee guida (allegato C);

- per le quali non è possibile stabilire un grading;

- che non possono essere comprese fra quelle di sicura derivazione gliale o neuronale (es. alcuni tipi di sarcomi, tumori a cellule germinali, etc...);

- che sono comprese nelle sindromi familiari (es. Li-Fraumeni, von Hippel-Lindau, Neurofibromatosi, etc..).

la valutazione del profilo specifico di rischio non può essere ricondotta allo schema classificativo precedente. In questi casi la valutazione segue le norme generali delle "modalità operative del processo di valutazione del rischio".

**Valutazione della idoneità degli organi**

- L'anamnesi, l'esame obiettivo e la diagnostica strumentale devono esplorare la funzionalità dei singoli organi ed evidenziare l'eventuale presenza di patologie d'organo in atto.

- La valutazione dell'idoneità dei singoli organi è fatta sui dati raccolti nella rianimazione (anamnesi, esame obiettivo, diagnostica strumentale, di laboratorio, ed eventualmente istopatologica).

- La valutazione dell'idoneità (o della non idoneità) dell'organo, effettuata da ogni centro trapianti, non è assoluta, ma si riferisce esclusivamente per i pazienti in lista in quel centro.

- Se il donatore rientra nei **casi particolari** indicati nei punti successivi la donazione di un organo può essere effettuata secondo quanto indicato;

**Definizione di situazioni urgenti o di particolari condizioni cliniche del ricevente**

- Si intendono quei riceventi per cui è stato richiesto un organo in regime di urgenza sulla base di protocolli definiti a livello nazionale. Per particolari condizioni cliniche si intendono delle condizioni certificate dal centro trapianti per cui è giustificato l'impiego di organi generati da donatori a rischio aumentato ma accettabile, o non valutabile e/o potenzialmente elevato per malattie infettive o per cui è stata richiesta un'allocazione in regime di anticipo.

- La segnalazione deve prevedere l'espressione di consenso informato, salvo i casi nei quali il soggetto si trovi in condizioni di incapacità di intendere e di volere.

**Casi particolari**

**Rilevazione casuale di M-GUS**

Nel caso in cui il donatore di organi abbia **un'anamnesi negativa** per M-GUS (Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance), ma si evidenzia la presenza di una componente monoclonale (CM) mediante analisi elettroforetica delle proteine durante il ricovero (**esame non richiesto nella valutazione dell'idoneità del donatore e da non richiedere, salvo anamnesi positiva**), se la CM è inferiore a 1,5 g/dl il donatore è da considerare a rischio standard, mentre se la CM è maggiore a 1,5 g/dL, il livello di rischio e la procedura relativa alla valutazione dell'idoneità del donatore devono essere concordate con la second opinion del Centro Nazionale Trapianti.

**Donatore con anamnesi positiva per M-GUS**

Nel caso in cui il potenziale donatore abbia **un'anamnesi positiva** per M-GUS (Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance), è necessario valutare la concentrazione della CM (componente monoclonale) ed 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

<p><b>Az. Osp. – Univ. Pisana</b></p>	<p><b>CRITERI GENERALI PER LA VALUTAZIONE DI IDONEITÀ DEL DONATORE DI ORGANI</b></p>	<p><b>D.V.05/P.A.34</b></p> <p>Rev. 02 del 15/09/2012</p> <p>Pag. 6 di 11</p>
---	--	---

immunoglobulinica presente, il donatore è da considerare a rischio standard.

Nel caso in cui la **CM sia superiore a 1,5 g/dL**, l'utilizzo del donatore e il livello di rischio devono essere valutati caso per caso, avvalendosi del parere degli esperti della second opinion.

**Donatore con infezione da HCV**

Il trapianto da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV a ricevente negativo per gli anticorpi anti-HCV (rischio aumentato ma accettabile) può venire effettuato, previo consenso informato, solo in situazione di urgenza clinica comprovata per organi salvavita.

Il trapianto da donatore positivo per gli anticorpi anti-HCV a ricevente positivo per gli anticorpi anti-HCV (rischio calcolato) è consentito, previo consenso informato, purché il ricevente risulti HCV-RNA positivo e l'evoluzione del trapianto sia controllata e seguita nel tempo, in base a quanto previsto dal protocollo nazionale definito dal Centro Nazionale Trapianti. I dati devono essere raccolti in un registro nazionale.

**Donatore positivo per il virus B (HBsAg+)**

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

- In un ricevente HBsAg+ il trapianto è consentito, previo consenso informato, purché:

**a)** il donatore e il ricevente non siano positivi anche per l'antigene HDV, per le IgM anti- HDV o le IgG anti-HDV con titolo >1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDV-RNA; la negatività delle IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta;

**b)** il ricevente di fegato non presenti co-infezione da virus delta;

**c)** l'andamento del trapianto sia seguito nel tempo, sulla base di un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti. I dati devono essere raccolti in un registro nazionale.

- 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 può essere eseguito, previo consenso informato, purché:

**a)** il donatore e il ricevente non siano positivi anche per l'antigene HDV, o le IgG anti-HDV con titolo >1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o per HDV-RNA; la negatività delle IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta;

**b)** solo per organi salvavita, in pazienti in condizioni di emergenza. L'andamento del trapianto deve essere seguito nel tempo, sulla base di un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti. I dati devono essere raccolti in un registro nazionale.

**Donatore con anticorpi IgG anti-core del virus B (HBcAb)**

Il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (mediamente intorno al 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente. Pertanto il riscontro di tale positività in un donatore prevede che il trapianto venga eseguito, previo consenso informato, e che il ricevente sia controllato e seguito nel tempo, secondo un protocollo nazionale comune definito a cura del Centro Nazionale Trapianti.

**a)** Il trapianto di rene, cuore, polmone da donatore HBsAg negativo e positivo per l'anticorpo anticore del virus B, è consentito comunque a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi nel caso in cui questi ultimi siano stati vaccinati per l'infezione da virus

B. In entrambi i casi il consenso informato non è necessario; ma il follow-up post trapianto va ugualmente effettuato.

**b)** Il trapianto di rene, cuore e polmone da donatori HBcAb positivi in soggetti HBsAg e HBsAb negativi 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. In questi casi è necessario chiedere il consenso informato ed effettuare il follow-up post trapianto. Va sottolineata l'opportunità di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti in attesa di trapianto.

**c)** Il trapianto di fegato da donatore HBsAg negativo e positivo per l'anticorpo anticore del virus B, è consentito comunque a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi e positivi per HBsAb con titolo uguale o >10 e nei pazienti HBsAg negativi e HBsAb negativi. In ogni caso deve essere ottenuto un consenso informato ed è necessario seguire il paziente con i protocolli nazionali definiti a cura del Centro Nazionale Trapianti..

**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.

- valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati ad un valore del rapporto PSA libero/PSA

totale maggiore di 25% consente il prelievo di organi a scopo di trapianto.

Valori superiori 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, così come la determinazione di PSA superiore a 10ng/ml, rappresenta un valore indicativo. Nel caso di riscontro di valori patologici sono necessari una visita urologica,

un'ecografia transrettale su indicazione dell'urologo ed un eventuale accertamento biptico se sono stati rilevati noduli sospetti in senso neoplastico.

In caso di difficoltà di interpretazione del quadro clinico è opportuno attivare gli esperti del Centro Nazionale Trapianti (second opinion).

Qualora pur in presenza di un adenocarcinoma confinato all'interno della ghiandola prostatica ed esteso ad uno o ad entrambi i lobi, lo score di Gleason non presenti nessun campione esaminato con prevalente grado 4, **il donatore può essere considerato a rischio standard**. È necessario invece il consenso informato quando uno o più campioni presentano un prevalente grado 4 di Gleason e/o segni clinici, strumentali o istopatologici di estensione locale della neoplasia fuori della ghiandola prostatica. In questo caso si applicano le procedure del **“rischio aumentato ma accettabile”**. Rientrano nel **“rischio inaccettabile”** solo i casi di accertate metastasi linfonodali o a distanza.

Nell'impossibilità di controlli istopatologici può essere utilizzata la metodica del PSA *density* determinato dividendo i valori di PSA sierici per il peso della prostata. Il peso della prostata può essere determinato dalle misure volumetriche ottenute con ecografia transrettale utilizzando la seguente formula:

lunghezza x larghezza x altezza x ( $\pi/6$ )

Se il PSA *density* è  $\leq$  a 0,01 ng/ml/g il donatore può essere considerato a **rischio standard**; per valori superiori in mancanza di qualsiasi supporto utile per una definizione e stratificazione del profilo specifico di rischio di diffusione metastatica (esame al congelatore della ghiandola prostatica o esame di frammenti agobiottici prelevati a sestante) in presenza di valori di PSA patologici il Centro Nazionale Trapianti può autorizzare l'utilizzo di organi per riceventi urgenti previo consenso informato, tenendo conto del tipo di organi donati nonché delle caratteristiche cliniche del ricevente.

#### **ALLEGATO A**

Lista di controllo delle informazioni anamnestiche da raccogliere sui possibili donatori di organi

Notizie anamnestiche disponibili  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Rischio per HIV/epatite  NO  N.N.  SI \_\_\_\_\_

Malattie infettive pregresse  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Uso di sostanze stupefacenti  NO  N.N.  SI \_\_\_\_\_

Neoplasie  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Familiarità per neoplasie  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

#### **Esecuzione recente di PSA**

Se il donatore ha più di 50 anni  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

#### **Anamnesi**

Interventi chirurgici  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Irregolarità mestruali  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Gravidanza in atto  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Aborto recente  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Cardiopatìa  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Pneumopatìa  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Epatopatìa  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Nefropatìa  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Diabete  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Altre malattie autoimmuni  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Ipertensione  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Uso cronico di farmaci  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Dislipidemie  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Etilismo  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Tabagismo  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

Malattie ad eziologia non nota  N.N.  NO  SI \_\_\_\_\_

#### **Donatore pediatrico**

Esantemi  N.N.  NO  SI

Quali? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_

Quali? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_

Quali? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_

13

#### **ALLEGATO B**

##### **Valutazione di idoneità del donatore**

Valutazione sierologica:

HIV (anticorpi)

- HCV (anticorpi)
- HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb su prelievo di sangue possibilmente pre-trasfusione)
- HDV (indispensabile nei pazienti HBsAg positivi)
- 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 e 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, Enterovirus-RNA e West Nile su sangue e liquor per donatori con diagnosi di encefalite

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

- 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
- Ricerca anticorpi di classe IgG e IgM e RNA di West Nile Virus per i donatori provenienti da aree endemiche non stagionali indicate dal Centro Nazionale Trapianti
- Test sierologici per Chagas nei donatori provenienti da aree endemiche (vedi All. E).

*Esami Colturali*

Esami colturali: sangue, urine, escreato (anche in assenza di segni clinici di infezione, il giorno della donazione; i risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale) (vedi All. D).

*Valutazione biochimica:*

*Standard (da eseguire sempre) Da eseguire su richiesta*

- Emocromo con formula
  - Piastrine
  - Creatininemia Azotemia
  - Elettroliti sierici
  - Protidemia totale
  - Albuminemia
  - Amilasi in donatori di età
  - CPK – CPK-MB inferiore a 65 aa
  - Troponina
  - Glicemia
  - LDH GOT GPT
  - Bilirubina totale e diretta
  - Fosfatasi alcalina
  - GammaGT
  - PT PTT fibrinogeno
  - Es. urine completo
  - Emogasanalisi di base
  - Trigliceridi
  - Ac. Urico
  - Colesterolo
  - Lipasi
  - AT III FDP
  - D-Dimero
  - Emogasanalisi al 100% di ossigeno nei 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
- Valutazioni strumentali raccomandate:*



- ECG
  - RX Torace
  - Ecocardiografia nei potenziali donatori di cuore
  - Ecografia completa addominale e pelvica
- Indagini strumentali aggiuntive su indicazione clinica:
- ecografia prostatica transrettale
  - ecografia tiroide, mammella, testicolo;
  - TC toraco-addominale

#### **ALLEGATO C**

#### **“CLASSIFICAZIONE WHO 2000 DEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO”**

#### **TUMORI DEL TESSUTO NEUROEPITELIALE**

##### **Tumori astrocitari**

- Astrocitoma pilocitico (grado I WHO)*
- Xantastrocitoma pleomorfo grado 2 WHO)*
- Astrocitoma subependimale a grandi cellule (grado 1 WHO)*
- Astrocitoma diffuso (grado 2 WHO)*
- Astrocitoma Anaplastico (grado 3 WHO)*
- Glioblastoma multiforme (grado 4 WHO )*
- Gliosarcoma (grado 4 WHO)*

##### **Tumori oligodendrogliali e gliomi misti**

- Oligodendroglioma (grado 2 WHO)*
- Oligodendroglioma anaplastico (grado 3 WHO)*
- Oligoastrocitoma (grado 2 WHO)*
- Oligoastrocitoma anaplastico (grado 3 WHO)*

##### **Tumori ependimali**

- Ependimoma (grado II WHO)*
- Ependimoma anaplastico (grado 3 WHO)*
- Ependimoma mixopapillare (grado I WHO)*
- Subependimoma (grado 1 WHO)*

##### **Tumori dei plessi choroidei**

- Papilloma dei plessi choroidei (grado 1 WHO)*
- Carcinoma dei plessi choroidei (grado 3 WHO)*

##### **Tumori neuronali e tumori misti neuronali-gliali**

- Gangliocitoma e Ganglioglioma (grado 1 e grado 1 o 2 WHO rispettivamente)*
- Tumore neuroepiteliale disembrionblastico (grado I WHO)*
- Neurocitoma centrale (grado 2 WHO)*
- Liponeurocitoma cerebellare (grado 1 o 2 WHO)*
- Paraganglioma (grado I WHO)*

16

##### **Tumori del parenchima pineale**

- Pineocitoma (grado 2 WHO)*
- Pineoblastoma (grado 4 WHO)*

##### **Tumori embrionali**

- Ependimoblastoma (grado 4 WHO)*
- Medulloblastoma (grado 4 WHO)*
- Medulloepitelioma (grado 4 WHO)*
- PNET (grado 4 WHO)*
- Tumore rabdoide/teratoide atipico (grado 4 WHO)*
- Neuroblastoma*
- Ganglioneuroblastoma*

##### **TUMORI DEI NERVI PERIFERICI E TUMORI NEUROBLASTICI**

- Neuroblastoma olfattorio*
- Neuroblastoma del sistema nervoso simpatico*
- Schwannoma (grado I WHO)*
- Neurofibroma (grado I WHO)*
- Perineurioma (tumore benigno)*
- Tumore maligno dei nervi periferici (grado 3 o 4 WHO)*

**TUMORI MENINGOTELIALI DELLE MENINGI**

*Meningioma (grado 1 WHO)*

*Meningioma atipico ( grado 2 WHO)*

*Meningioma anaplastico (maligno) (grado 3 WHO)*

**TUMORI MESENCHIMALI NON MENINGOTELIALI**

*Neoplasie mesenchimali benigne (grado 1 WHO)*

*Emangiopericitoma (grado 2 o 3 WHO)*

*Sarcomi ad alto grado di malignità (grado 3,4 WHO)*

**TUMORI MELANOCITARI**

*Melanocitoma (neoplasia a basso grado di malignità)*

*Melanocitosis / melanosis diffusa (neoplasia a basso grado di malignità)*

*Melanoma maligno (neoplasia ad alto grado di malignità)*

**TUMORI DI INCERTA ORIGINE**

*Astroblastoma (grado WHO da stabilire)*

*Glioma chordoide del III ventricolo*

*(provvisoriamente assegnato grado 2 WHO)*

*Gliomatosis cerebri (grado II WHO)*

*Emangioblastoma (grado I WHO)*

**TUMORI A CELLULE GERMINALI**

*Germinoma*

*Carcinoma embrionario*

*Tumore del sacco vitellino*

*Choriocarcinoma*

*Teratoma (maturo, immaturo, con trasformazione maligna)*

*Tumore misto a cellule germinali*

**TUMORI DELLA REGIONE SELLARE**

*Craniofaringioma (grado 1 WHO)*

*Tumore a cellule granulose della neuroipofisi (grado 1 WHO)*

**LINFOMI**

**TUMORI METASTATICI**

**Allegato D**

**1. Rischio di trasmissione di batteri multi- o pan-resistenti dal donatore al ricevente di organi**

**La accertata presenza di infezioni sistemiche (batteriemie) o localizzate (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, etc) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili costituisce criterio di esclusione assoluta dalla donazione.**

Lo sviluppo di infezioni sostenute da batteri multiresistenti nei reparti di terapia intensiva rappresenta un problema emergente nel mondo occidentale. Epidemie nosocomiali sostenute da *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* o altri enterobatteri con profili di pan-resistenza, vengono infatti sempre più frequentemente riportate. Recentemente sono stati descritti casi di trasmissione con il trapianto d'organo di microrganismi multi- o panresistenti con gravi conseguenze per i riceventi.

**In tutti i potenziali donatori vanno effettuati gli accertamenti microbiologici su sangue, urine, tracheoaspirato o BAL, liquor o altri campioni biologici ritenuti significativi (tamponi rettale), i cui risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale.** In presenza di **segni e sintomi clinici di infezione durante la degenza in TI**, per determinare l'eventuale agente patogeno con relativo antibiogramma ed escludere la presenza di batteri multiresistenti 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 valutato acquisendo il parere della *Second Opinion* infettivologica e del CNT.**

**Allegato E**

**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 *Trypanosoma cruzi*. 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'attuale elenco delle nazioni del Centro e Sud America dove l'infezione è endemica:

Argentina Belize  
Bolivia Brasile  
Cile Colombia  
Costa Rica Ecuador  
Georgia del Sud ed Isole Sandwich  
Meridionali  
Guatemala  
Guiana 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 minimo 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.
- Il CNT potrà essere di supporto ai CRT/CIR nell'individuare i laboratori di riferimento cui far effettuare in tempo utile le indagini sierologiche e/o parassitologiche.
- I donatori viventi sieropositivi dovranno essere sottoposti a trattamento specifico per 30 giorni prima della donazione.
- 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.

#### **Allegato F**

**Donatori con storia o reperti suggestivi per tubercolosi pregressa.** Non infrequente è il riscontro di potenziali donatori con storia di pregressa infezione tubercolare, della quale non è semplice ricostruire il trattamento, o con reperti radiografici polmonari suggestivi per pregressa infezione tubercolare (noduli calcifici). E' evidente che il riscontro di lesioni a carico del parenchima polmonare o di altri organi impone sempre il prelievo bioptico con esame istopatologico per escludere patologie neoplastiche. La pregressa infezione tubercolare presenta un rischio potenziale di trasmissione con il trapianto d'organo, anche se l'entità di tale rischio è difficilmente quantizzabile. Il meccanismo patogenetico è da ricondurre alla riattivazione dei micobatteri, presenti in forma latente nell'organo trapiantato, in riceventi in trattamento immunosoppressivo. Per tale ragione la raccomandazione è di sottoporre i riceventi a monitoraggio microbiologico con cadenza settimanale per il primo mese post-trapianto proseguendo quindi con cadenza quindicinale sino al terzo mese post-trapianto. Il monitoraggio è finalizzato alla ricerca di micobatteri mediante esame microscopico diretto, esame colturale e amplificazione genica su urine, espettorato o altre secrezioni respiratorie, sangue (non disponibili test biomolecolari per ricerca diretta su sangue) o campioni bioptici.