

INDICAZIONI al TRAPIANTO di POLMONE e SELEZIONE dei RICEVENTI

Considerazioni Generali

Il trapianto di polmoni è indicato in pazienti con malattie polmonari terminali, progressivamente disabilitanti, con aspettativa di vita compresa tra 12 e 18 mesi, nonostante l'adozione di tutte le appropriate terapie mediche o chirurgiche alternative.

L'aspettativa di vita per ogni specifica patologia è altamente variabile e spesso non è possibile fare previsioni attendibili, in ogni caso, considerando i rischi intrinseci del trapianto polmonare e la carenza di un numero sufficiente ai bisogni di polmoni donati, si ritiene appropriato non considerare candidati per il trapianto pazienti che non siano allo stadio terminale dell'insufficienza respiratoria, o pazienti che presentino coesistenti gravi disfunzioni di altri organi. ⁽²⁾

Il processo di valutazione di un paziente potenziale candidato al trapianto di polmone va iniziato con la raccolta di una dettagliata anamnesi e l'attenta valutazione di tutti gli esami strumentali e di laboratorio disponibili così da consentire al gruppo di specialisti di trapianto polmonare cui il paziente è stato riferito di dare una risposta alle seguenti domande:

- *“La patologia polmonare è abbastanza severa da giustificare il trapianto nell'immediato futuro?”*
- *“Vi sono altre patologie d'organo o malattie concomitanti che rendano inaccettabile il rischio perioperatorio di un possibile trapianto di polmone?”*
- *“Se vi è una indicazione al trapianto, non vi sono ovvie controindicazioni, e i fattori di rischio sono accettabili, è questo il momento di inserire il paziente in lista di attesa, o è possibile attendere ancora?”*

Un primo importante fattore da tenere in considerazione è l'età del paziente potenziale candidato al trapianto. Attualmente nei centri di trapianto polmonare di maggior esperienza l'età massima considerata accettabile per essere sottoposti a trapianto di polmone singolo è di 65 anni, per trapianto di polmone bilaterale è di 55 anni, e per trapianto combinato cuore-polmoni di 50 anni. ^{(1) (4)}

Poiché gli studi iniziali di Toronto hanno dimostrato che, trapianti effettuati in

pazienti d'età avanzata vanno incontro ad una maggiore incidenza di complicanze di vario genere, attualmente non sono accettati pazienti d'età superiore a 65 anni ⁽⁵⁾ e pazienti con una storia di gravi malattie nei cinque anni precedenti alla valutazione attuale.

Un'eccezione a ciò è rappresentata dal paziente con carcinoma broncoalveolare bilaterale senza metastasi, il quale potrebbe essere considerato un potenziale candidato per il trapianto in alcuni programmi. ⁽²⁾

La presenza di gravi coronaropatie può giustificare l'esclusione dal programma di trapianto sebbene alcuni pazienti trattati con angioplastica per affezioni di un singolo vaso coronarico sono stati trapiantati con successo. ⁽⁴⁾

Pazienti con seri problemi psicologici e/o psichiatrici e tossicodipendenti o alcool-dipendenti non dovrebbero essere candidati per trapianto di polmoni. ⁽²⁾

Gravi stresses fisici, emotivi e finanziari sia del paziente sia della famiglia possono rappresentare un criterio d'esclusione. ⁽⁴⁾

Una precedente toracotomia non è una controindicazione assoluta al trapianto di polmoni, anche se distorsioni anatomiche e aderenze dovute a precedenti interventi chirurgici possono complicare le procedure del trapianto.

Pazienti che ricevono alte dosi di corticosteroidi (20mg di prednisone o più il giorno) non possono essere candidati per il trapianto perché così alte dosi di steroidi influiscono negativamente sulla guarigione dell'anastomosi bronchiale e sulla suscettibilità alle infezioni postoperatorie, mentre pazienti trattati con steroidi a basse o medie dosi possono essere candidati ma con la consapevolezza di una maggiore incidenza di complicanze postoperatorie.

Naturalmente i potenziali candidati, se fumatori, devono assolutamente smettere di fumare pena l'esclusione dalla lista di attesa, infatti, è necessario un periodo di astinenza dal fumo di almeno sei mesi prima di potere effettuare il trapianto.

Infine, la ventilazione assistita è una controindicazione al trapianto.

Indicazioni e selezione

Una gran varietà di malattie polmonari parenchimali in fase terminale e disordini vascolari polmonari possono essere trattati con trapianto di polmoni o trapianto combinato cuore-polmoni:

Patologie ostruttive

Tab. 1 *suppurative*

Fibrosi cistica
Bronchiectasie

Tab.2 *non suppurative*

Enfisema idiopatico
Enfisema da deficit di alpha1 antitripsina
Displasie broncopolmonari
Bronchiolite obliterante post trapianto
Malattie virali
Malattie indotte da fumo o sostanze chimiche

Patologie restrittive

Tab. 3

Fibrosi polmonare idiopatica
Sarcoidosi
Asbestosi
Istiocitosi X
Bronchiolite obliterante in polmonite organizzante (BOOP)
Polmonite interstiziale desquamativa
Linfangiomatosi (LAM)
Silicosi
Fibrosi polmonare con malattia del connettivo trattabile

Patologie vascolari polmonari

Tab. 4

Ipertensione polmonare primitiva
Sindrome di Eisenmenger
Ipertensione polmonare secondaria a malattia tromboembolica
Miocardiopatia con ipertensione polmonare

Controindicazioni

Esistono controindicazioni *relative* e *assolute* da considerare nel corso delle necessarie valutazioni globali.

Le controindicazioni assolute al trapianto di polmoni o cuore-polmoni sono la conseguenza di vari fattori elencati nella tabella n. 5:

Tab. 5

Ventilazione assistita ⁽³⁾
Età superiore a 65anni per il trapianto di polmone singolo, superiore a 55 anni per il trapianto di polmoni bilaterale sequenziale, superiore a 45 anni per il trapianto cuore-polmone.
Gravi malattie sistemiche o multisistemiche
Infezioni in atto anche extrapolmonari
Significativa epatopatia (bilirubina > 3.0 mg/dl)
Insufficienza renale (clearance della creatinina in 24h < 50ml/min) tranne che in pazienti con severa ipertensione polmonare tale da provocare una reale ipoperfusione renale, in assenza di malattie renali intrinseche.
Cachessia od obesità
Terapia con corticosteroidi ad alte dosi (> 20mg/24h)
Fumo di sigarette
Malattie psichiatriche significative
Uso o abuso di alcool, droghe o farmaci
Severa osteoporosi

Le controindicazioni relative giustificanti ulteriori discussioni tra i vari chirurghi sono:

Tab. 6

Precedenti interventi chirurgici toracici
Aderenze pleuriche
Uso di corticosteroidi prima del trapianto

L'esperienza spesso dimostra che alcuni fattori considerati prima come controindicazioni assolute possono essere in realtà entro certi limiti accettabili. ⁽³⁾

Nel considerare tutti questi fattori come punti chiave da non sottovalutare mai, rimane sempre valido, comunque, il principio secondo cui ogni potenziale candidato deve essere valutato e indirizzato individualmente dal gruppo di chirurghi il quale deve sfruttare tutta la sua capacità ed esperienza per stimare adeguatamente, per ogni paziente, rischi e benefici pur non discostandosi dalle filosofie e dalle linee di condotta del programma.

Malattie sistemiche

La presenza di malattie sistemiche oltre l'affezione polmonare rappresenta un serio rischio di morte.

La terapia necessaria dopo il trapianto può compromettere ulteriormente la funzionalità di altri organi già alterati come cuore, fegato o reni.

Alterazioni renali non gravi possono precipitare fino alla vera insufficienza renale nel momento in cui è istituita una terapia immunosoppressiva nefrotossica.

Un livello di creatinina sierica maggiore di 2 mg/dl/24h o una clearance di creatinina inferiore a 50 ml/ min. sono sufficienti per l'esclusione dal programma.

Coronaropatie significative escludono la possibilità di effettuare il trapianto a causa dei rischi perioperatori di infarto del miocardio e per la prognosi non certo buona. ⁽³⁾

Un paziente con insufficienza ventricolare sinistra si può candidare solo se risulta possibile praticare il trapianto cuore-polmoni.

Pazienti con ipertensione polmonare e una bilirubina totale elevata hanno una prognosi post-operatoria peggiore dei pazienti con livelli di bilirubina normale o lievemente aumentata, perciò la candidatura di tali pazienti deve essere valutata in rapporto alla severità della loro patologia.

La presenza di diabete mellito non è una controindicazione sempre che non si riesca a controllare l'iperglicemia e sono anche presenti vari danni d'organo.

Le malattie del connettivo possono essere considerate come controindicazioni assolute o relative in base alle prospettive dei diversi programmi, all'attività o meno della malattia e al numero degli organi affetti.

L'osteoporosi sintomatica è considerata una controindicazione relativa al trapianto a causa della perdita della mobilizzazione del paziente che può andare incontro a complicanze quali polmoniti e atelectasia.

Deve pertanto essere attentamente valutata una storia di fratture ossee e dolore osseo in corso che può essere considerata come un rischio abbastanza elevato, inoltre, bisogna valutare eventuali fratture post-operatorie che potrebbero essere dovute ad osteoporosi secondaria da immunosoppressione.

Le malattie vascolari periferiche sono una controindicazione relativa anche se infezioni o occlusioni di vasi potrebbero avere gravi conseguenze in soggetti immunodepressi. ⁽³⁾

Infezioni

Pazienti con malattie polmonari suppurative sostenute da microrganismi resistenti non sono candidati a causa dell'elevato rischio di sviluppo di infezioni incontrollate nel momento in cui si inizia la terapia immunosoppressiva.

In pazienti con fibrosi cistica, le infezioni polmonari da *Burkholderia Cepacia* sono associate ad una mortalità post-operatoria significativamente elevata a causa dello sviluppo di resistenza agli antibiotici.

L'infezione attiva da *Mycobacterium tuberculosis* è una controindicazione assoluta.

Gli esiti a lungo termine di trapianti effettuati in pazienti con infezioni micobatteriche non tubercolari, soprattutto se affetti da FC non sono conosciuti ma, alcuni pazienti sono accettati in molti centri.

Il riscontro di *Aspergillus fumigatus* nell'espettorato di pazienti con FC in passato era considerato una controindicazione ma, oggi il trattamento sia pre sia post-operatorio con itraconazolo può controllare la colonizzazione del microrganismo in molti pazienti. ⁽³⁾

L'infezione da HIV esclude la possibilità del trapianto così come anche per pazienti con epatite cronica attiva a causa dell'aggressività dell'infezione virale una volta instaurata la terapia immunosoppressiva.

Alcuni programmi richiedono l'effettuazione di interventi sui seni paranasali in pazienti con FC per eliminare un'importante fonte di infezioni delle basse vie respiratorie dopo il trapianto. ⁽³⁾

Terapia corticosteroidea pre-trapianto

Sebbene inizialmente considerata una seria controindicazione al trapianto, oggi tale terapia è accettata in molti centri.

In passato si pensava che la somministrazione di corticosteroidi poteva influire negativamente sulla guarigione dell'anastomosi bronchiale e provocare quindi la morte del paziente.

Ora un numero sempre più crescente di centri effettuano trapianti in pazienti sottoposti a terapia steroidea lieve (da 10 a 20 mg di prednisone al giorno).

Comunque la candidatura di tali pazienti non è universalmente accettata. ⁽³⁾

Età

L'età è una controindicazione relativa dipendente molto spesso dalla cronica carenza di organi da trapiantare per il limitato numero di donatori, si ritiene opportuno pertanto controllare l'uso di risorse limitate.

In ogni caso pazienti di età superiore 50 anni mostrano di possedere una morbilità e mortalità maggiore rispetto ai pazienti più giovani. ⁽³⁾

Peso

Secondo le direttive di molti centri, il peso corporeo del potenziale ricevente deve essere entro una particolare percentuale del valore ideale.

La cachessia aumenta il rischio di intubazione prolungata, scarsa guarigione delle ferite e di infezioni secondarie. Anche l'obesità è generalmente considerata fonte di complicazioni. ⁽³⁾

Neoplasie

La presenza di neoplasie nel recente passato del paziente dovrebbe essere una controindicazione per il rischio di recidive, ecco perché molti centri ritengono necessario un periodo di cinque anni (comunque variabile) tra l'inizio del trattamento della neoplasia e il momento dell'introduzione nella lista d'attesa, per valutare lo sviluppo di eventuali recidive.

Il rischio di una diffusione della neoplasia è alto a causa dello stato immunosoppressivo. ⁽³⁾

Anomalie della gabbia toracica

Anomalie della gabbia toracica e/o disfunzioni diaframmatiche escludono la candidatura ma anche precedenti interventi chirurgici per biopsie o resezioni, possono influire seriamente sulla candidatura del paziente. ⁽³⁾

Condizione psicosociale

La candidatura al trapianto è esclusa se il paziente è un fumatore in atto o fa uso di droghe o alcool.

Altre condizioni psicosociali sono controverse e possono essere considerate controindicazioni relative, da valutare nel contesto sociale del paziente e della famiglia. ⁽³⁾

Considerazioni particolari devono essere fatte per pazienti con fibrosi cistica (FC) come si evince dalle tabelle 7-8-9.

Indicazioni

Tab. 7

Deterioramento della funzione polmonare (FEV1 < 30%)
Incremento dell'ipossia e dell'ipercapnia
Aumento dei giorni di ospedalizzazione per infezioni polmonari
Riduzione della capacità di compiere le comuni attività quotidiane
Ricorrenti manifestazioni capaci di mettere a rischio la vita del paziente quali pneumotorace ed emottisi

Controindicazioni

Tab. 8 *Assolute*

Flora respiratoria resistente
Insufficienza renale (clearance della creatinina < 50mg/min)
Infezione virale in atto (HIV, epatite..)
Insufficienza epatica (bilirubina > 3.0 mg/dl)
Varie complicanze non polmonari (ipertensione portale, varici esofagee, altre malattie sistemiche)
Mancanza di un adeguato supporto sociale e/o storia di una scarsa compliance ai regimi medici.

Tab. 9 *Relative*

Cachessia (peso < 70% dell'ideale rispetto all'altezza)
Evidenza di infezioni ricorrenti da <i>Aspergillus</i> o colonizzazione fungina dei seni paranasali o del tratto respiratorio
Diabete mellito scarsamente controllato
Precedenti interventi cardiotoracici maggiori
Ventilazione meccanica per più di tre giorni consecutivi

Da quanto detto finora, risulta chiaro che il processo di selezione del paziente da candidare al programma di trapianto prevede un approccio certamente multidisciplinare che coinvolge chirurghi, pneumologi, psichiatri, specialisti in malattie infettive ed assistenti sociali.

La rigosità e del processo di selezione è fondamentale in modo da assicurare ai migliori candidati la possibilità di un probabile successo, così come è importante anche l'obiettività, considerando la carenza effettiva di organi da trapiantare.

Approssimativamente circa l'8%-10% dei pazienti inizialmente considerati per il trapianto di polmoni sono alla fine aggiunti alla lista dei candidati e solo una parte di loro raggiungono in definitiva il traguardo del trapianto.⁽⁴⁾