

Il trapianto renale da cadavere: valutazione di idoneità del donatore e del rene

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche
2018, Vol. 30(3-4) 237-247

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936218823525

journals.sagepub.com/home/gtn



Aris Tsalouchos¹ e Maurizio Salvadori²

Abstract

Deceased donor kidney transplant: assessment of eligibility for donor and kidney

Kidney transplantation is the optimal treatment for selected patients with end-stage kidney failure. However, the demand for kidney transplantation exceeds the supply of organs available. At the beginning of the twenty-first century, in an attempt to increase the pool of deceased donor organs and reduce organ discard rates, kidney transplant programs have been developed using Expanded Criteria Donor kidneys, for Single or Dual Kidney Transplantation, and kidneys from Donation after Circulatory Death. Moreover, for appropriately selected candidates, are now offered organs from donors with increased but “acceptable” risk profile for the transmission of infectious and neoplastic diseases. Based on this reality, to date, the assessment of eligibility for a deceased donor to kidney transplantation is complex and requires a multidisciplinary approach through each step of the donation process. In this review, we outline the various modalities of kidney transplantation from a deceased donor. We also report the eligibility criteria based on the donor profile for diseases transmissible to the recipient, and the scores based on donor characteristics and histology criteria from kidney biopsies that are currently used to refine the quality of organs used for transplantation.

Keywords

Deceased Donor Kidney Transplant, Donor assessment, Kidney assessment

Introduzione



Il trapianto di rene rappresenta il miglior trattamento, in termini di sopravvivenza e qualità della vita,¹ per i pazienti con end-stage renal disease (ESRD) che non presentano controindicazioni a questo tipo di terapia sostitutiva della funzione renale. Nei pazienti che non hanno la possibilità di ricevere il rene da donatore vivente, il trapianto da donatore

cadavere è l'unica alternativa alla dialisi, e a tutt'oggi rimane la fonte predominante per il reperimento di reni trapiantabili.

Nel corso degli anni, diverse barriere che prima presentavano delle controindicazioni al trapianto sono state superate portando sempre un maggior numero di pazienti ad

essere inclusi nelle liste d'attesa. Inevitabilmente, questo ha portato ad una progressiva discrepanza tra richiesta ed offerta di reni per il trapianto. Il problema del reperimento degli organi e delle lunghe liste d'attesa è ulteriormente sottovalutato nel nostro paese in presenza di una notevole disuguaglianza tra i centri dialisi nel segnalare i potenziali candidati al trapianto.² Infatti, è difficile immaginare che soltanto 6,500 pazienti sui circa 47,000 in trattamento dialitico (14%) risulterebbero idonei al trapianto di rene.

Negli ultimi anni, le campagne d'informazione e sensibilizzazione dell'opinione pubblica insieme ad interventi di carattere legislativo, a livello nazionale ed

¹Azienda UsI Toscana Centro, S.O.S Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Cosma e Damiano, Pescia, Italy

²Professore di Nefrologia già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze, Italy

Corresponding author:

Dr. Aris Tsalouchos, Azienda UsI Toscana Centro, S.O.S Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Cosma e Damiano, Via Cesare Battisti, 2, 51017 Pescia, Italy.

E-mail: aris.tsalouchos@uslcentro.toscana.it

internazionale, hanno determinato un progressivo aumento delle donazioni di organi. Sull'aumento del numero dei trapianti da donatore cadavere ha inoltre inciso l'utilizzo di reni provenienti da donatori a cuore battente o cosiddetta "morte encefalica" (Donation after Brain Death, DBD) con criteri di donazione estesi (Expanded Criteria Donors, ECDs), nonché, recentemente, l'utilizzo di reni provenienti da donatori a cuore non battente o cosiddetta "morte circolatoria" (Donation after Circulatory Death, DCD).

Considerando gli ultimi 10 anni (2008-2017), in Italia si è evidenziato una decisa tendenza in ascesa dei trapianti di rene da donatore cadavere pari al 20%.³ Tuttavia, nello stesso periodo il numero degli iscritti nelle liste d'attesa è rimasto sostanzialmente invariato (6,538 nel 2008 contro i 6,492 alla fine del 2017) continuando ad affermare un'importante discrepanza tra richiesta ed offerta di reni da trapiantare. Nel 2017, anno record per i trapianti di rene in Italia, sono stati complessivamente effettuati 2,221 trapianti, con l'87% dei pazienti (1,927/2,221) che hanno ricevuto un trapianto da donatore cadavere, mentre sono entrati in lista d'attesa 1,952 nuovi pazienti.³

In presenza di questo complesso scenario, la valutazione dell'idoneità del donatore cadavere e del potenziale organo da trapiantare è diventata nel tempo sempre più impegnativa, e richiede l'intervento di un team multidisciplinare composto da diverse figure specialistiche in campo medico (nefrologo, anestesista-rianimatore, chirurgo dei trapianti, anatomopatologo, infettivologo, oncologo, ecc.) sotto la coordinazione del Centro Nazionale Trapianti (CNT) e dei singoli Centri Regionali Trapianti (CRT) responsabili per l'allocazione degli organi da trapiantare.

Nella presente rassegna riportiamo le diverse categorie di donatori e di trapianto renale da donatore cadavere. Inoltre, discutiamo i criteri d'idoneità per il trapianto, in termini di qualità dell'organo e di sicurezza per quanto riguarda il rischio di trasmissione di patologie sia infettive che neoplastiche. Questi parametri devono essere verificati attraverso le diverse fasi di valutazione a partire dal momento della segnalazione del potenziale donatore fino all'ultima valutazione durante la preparazione dell'organo al trapianto, ovvero la cosiddetta chirurgia "di banco".

Categorie di donatori e di trapianto renale da donatore cadavere

Definizione di morte e principali categorie di donatori

La morte si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo (Art.1 Legge 23/12/1993 n° 578) e può essere determinata da:

I) lesioni cerebrali primitive (es. emorragica, ischemica, anossica o traumatica); cosiddetta "morte encefalica" accertata da criteri neurologici in pazienti con cuore battente;

II) dopo arresto cardio-circolatorio (ACC); cosiddetta "morte circolatoria" accertata da criteri cardiaci.

Nel primo caso l'accertamento della morte consiste in sei ore di osservazione durante le quali il potenziale donatore cadavere a cuore battente presenta una completa e irreversibile perdita della funzionalità encefalica, identificata dall'assenza contemporanea di flusso ematico cerebrale, di attività ri-flessa del tronco cerebrale e di attività respiratoria spontanea.

Nel caso invece di morte circolatoria, la legislazione italiana prevede l'assenza di attività cardiaca elettrica, documentata con registrazione elettrocardiografica continua, e di qualunque manovra rianimatoria per 20 minuti. Dopo questo tempo di mancata circolazione, definito dagli anglosassoni "no-touch period", si ha la certezza che l'encefalo ha cessato irreversibilmente di funzionare.

Il trapianto di rene da donatore cadavere prevede di conseguenza due principali categorie di donazione e di donatori:

I) donazione e donatori dopo accertamento di "morte encefalica" (DBD);

II) donazione e donatori dopo accertamento di "morte circolatoria" (DCD).

Il trapianto di rene da "Expanded Criteria Donors"

Inizialmente, il trapianto di rene è stato un trattamento di privilegio soltanto per i giovani pazienti con ESRD. Il tipico DBD era giovane, di età simile a quella del ricevente, deceduto per evento traumatico, senza anamnesi positiva per ipertensione o altri fattori di rischio cardiovascolari, e con funzione renale nei limiti della norma al momento della morte.

Gli eccellenti risultati ottenuti col trapianto hanno progressivamente esteso questo trattamento a categorie di pazienti che fino a pochi anni fa erano escluse dalle liste di attesa, in quanto anziani, diabetici, portatori di HCV, HBV, HIV o di altra morbilità extra-renale. La conseguente transizione epidemiologica avvenuta nella composizione delle liste di attesa per l'immissione di pazienti sempre più anziani, in associazione all'aumento numerico dei candidati idonei, ha determinato nei primi anni '90 l'utilizzo di reni sub-ottimali provenienti da DBD con criteri di donazione oltre lo standard per ampliare il pool dei reni trapiantabili.

Tabella 1. Definizione di Expanded Criteria Donors per il trapianto di rene da donatore cadavere a cuore battente.⁴

	A	B
Età	≥ 60 anni	50-59 anni e almeno due delle seguenti caratteristiche
Creatinina		> 1.5 mg/dL
Ipertensione		Anamnesi positiva per ipertensione arteriosa
Causa di morte		evento cerebrovascolare

Gli ECD definiscono i donatori di rene con età ≥ 60 anni oppure quelli con 50-59 anni di età e almeno due delle caratteristiche riportate nella colonna B.

Nel 2002, è stato ben codificato per la prima volta, dal United Network for Organ Sharing (UNOS) negli U.S.A., il termine “Expanded Criteria Donors” (ECD) per meglio definire e distinguere i DBD sub-ottimali rispetto quelli con criteri di donazione standard (Standard Criteria Donors- SCD).⁴ I criteri classificativi degli ECD intendevano riflettere la qualità dell’organo, e la definizione è stata guidata da caratteristiche del donatore note per avere una importanza prognostica significativa per la sopravvivenza del trapianto (tabella 1).

Secondo i criteri classificativi di UNOS, rispetto agli SCD, gli ECD aumentano il rischio di perdita dell’organo del 70% a 10 anni dal trapianto.⁴ Tuttavia, i riceventi da ECD dimostrano di avere un incremento medio dell’aspettativa di vita pari a 5 anni rispetto pazienti con le stesse caratteristiche che sono rimasti in lista di attesa e hanno continuato il trattamento dialitico.⁵ Il vantaggio in termini di sopravvivenza è stato dimostrato per tutte le fasce d’età ed è massimo per pazienti con diabete mellito e ipertensione arteriosa come etiologia di ESRD.⁵

Il doppio trapianto di rene

In presenza di un beneficio così tangibile in termini di sopravvivenza del ricevente di rene da ECD rispetto il paziente che resta in lista di attesa, alcuni centri trapianto, nel tentativo di espandere ulteriormente il pool dei donatori, si sono spinti oltre proponendo il doppio trapianto di rene (Dual Kidney Transplantation, DKT) da ECD. Questa metodica di trapianto renale, nata con l’intento di salvare quegli organi destinati ad essere scartati, presuppone di ottenere degli obiettivi in termini di funzionalità e sopravvivenza dell’organo altrimenti non raggiungibili con il singolo trapianto di rene (Single Kidney Transplantation, SKT) da donatore con le stesse caratteristiche cliniche ed istologiche. I dati riportati dalla letteratura dimostrano che i riceventi di DKT da ECD presentano migliori risultati in termini di sopravvivenza e funzionalità dell’organo rispetto agli SKT negli studi con donatori delle stesse caratteristiche, e risultati simili negli studi dove i reni con peggiori caratteristiche cliniche e istologiche sono stati allocati a ricevere il DKT.⁶ I criteri di valutazione per l’allocazione

del rene per il DKT verranno discussi in un paragrafo dedicato.

Il trapianto di rene da “Donors after Circulatory Death”

Prima del 1968, anno in cui vennero pubblicati i criteri per la diagnosi di morte encefalica dalla Harvard Medical School, tutti i reni trapiantati provenivano da DCD oppure da donatori viventi. Negli anni successivi, in Occidente hanno prevalso i trapianti da DBD per i migliori risultati ottenuti in termini di sopravvivenza dell’organo. Questi risultati si sono osservati grazie all’assenza del danno da ischemia calda definita come il tempo intercorso dal momento dell’arresto cardiaco fino all’avvio della conservazione ipotermica del potenziale organo da trapiantare (che coincide con l’inizio dell’ischemia fredda). L’unica eccezione è rimasta il Giappone dove il legislatore, sotto la pressione dell’opinione pubblica, non accetta i criteri di morte encefalica, e la prima legge, ancora con molte restrizioni, che permette la donazione di organi da alcuni DCD fu approvata soltanto nel 1997.

Nei primi anni ’80, nel tentativo di espandere ulteriormente il pool dei donatori cadavere, gli Olandesi di Maastricht, con la partecipazione di Spagna e Inghilterra, iniziarono il primo programma Europeo per la donazione da DCD. Nello stesso periodo, e per le stesse motivazioni, è stato ripreso l’interesse nel trapianto renale da DCD anche negli USA, Canada e Australia. Nel 1994, si svolse a Maastricht il primo Workshop Internazionale sulla donazione di organi da DCD. In tale occasione, fu elaborata una classificazione semplice in quattro categorie di donatori,⁷ che nel 2013 è stata modificata conservando le categorie originarie, ma creando alcune sottocategorie (tabella 2).⁸ La nuova classificazione di Maastricht specifica meglio le due maggiori discriminanti dei DCD con riferimento alla determinazione del tempo d’ischemia calda, ovvero le circostanze dell’ACC (improvviso o pianificato / non controllato o controllato) e la procedura terapeutica inizialmente praticata (rianimazione o meno). Inoltre, è stato aggiunto il luogo in cui si verifica l’ACC improvviso (intraospedaliero o extraospedaliero).

I dati riportati in letteratura dimostrano che nonostante una maggiore incidenza di ritardata ripresa di funzionalità dell’organo (Delayed Graft Function, DGF), definita con la richiesta di dialisi nella prima settimana dopo il trapianto, il trapianto renale da DCD presenta simili risultati di sopravvivenza a lungo termine rispetto al trapianto da DBD.⁹ Gli stessi risultati si ottengono anche confrontando i riceventi di rene da ECD dopo morte circolatoria e ECD dopo morte encefalica.⁹ Inoltre, in un recente studio spagnolo, Molina et al.¹⁰ hanno mostrato comparabili risultati di sopravvivenza del rene trapiantato a lungo termine (10 anni), confrontando 237 trapianti da DCD non controllati (categorie di Maastricht I e II) e 237 trapianti da “standard criteria DBD donors”.

Tabella 2. Classificazione di Maastricht modificata per donatori dopo accertamento di “morte circolatoria” (Donors after Circulatory Death-DCD).⁸

Categoria I. (DCD non controllati)	ACC non testimoniato IA: intraospedaliero IB: extraospedaliero	ACC improvviso e inatteso senza nessun tentativo di rianimazione da un team medico; WIT va considerato rispetto alle raccomandazioni locali in vigore
Categoria II. (DCD non controllati)	ACC testimoniato IA: intraospedaliero IB: extraospedaliero	ACC improvviso, inatteso e irreversibile con inefficace tentativo di rianimazione da un team medico
Categoria III. (DCD controllati)	ACC dopo sospensione delle terapie di sostegno vitale	Pianificata sospensione del trattamento di sostegno vitale; ACC atteso
Categoria IV. (DCD non controllati o controllati [#])	ACC dopo morte encefalica	ACC improvviso dopo diagnosi di morte encefalica, ma prima il prelievo

ACC: arresto cardio-circolatorio, WIT: warm ischemia time (tempo di ischemia calda).

[#]In alcuni Paesi, dove la legislazione non accetta i criteri di morte cerebrale (ad esempio, il Giappone), il procedimento di questo potenziale DBD può essere convertito in un DCD controllato.

Prima valutazione di idoneità del donatore e del potenziale rene da trapiantare

La valutazione d'idoneità del donatore e del potenziale rene da trapiantare è un processo multifasico e multidisciplinare finalizzato, oltre all'esplorazione della funzionalità del singolo organo, alla ricerca di patologie del donatore che possano rappresentare un rischio potenziale per il ricevente. In trapiantologia il rischio zero è un termine che non esiste, ma gli organi prelevati a scopo di trapianto devono avere una qualità accettabile e non devono esporre il ricevente a rischi inaccettabili, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.

La prima valutazione di idoneità inizia con la raccolta dell'anamnesi, l'esecuzione di un attento esame obiettivo, la richiesta di esami di laboratorio (valutazione biochimica e sierologica) e di indagini strumentali.¹¹

Anamnesi

L'anamnesi, raccolta utilizzando tutte le fonti d'informazione disponibili, deve indagare:

I. La presenza di eventuale nefropatia familiare con alterazioni strutturali a carico del rene e delle vie urinarie (anomalie congenite dei reni e del tratto urinario, CAKUT, malattie renali cistiche ereditarie, tubulopatie renali ereditarie, podocitopatie ereditarie, sindrome di Alport, ecc). In alcune di queste patologie la funzione renale potrebbe essere nei limiti della norma al momento del decesso del donatore, ma molte di queste possono determinare una disfunzione del rene nel post-trapianto.

II. La presenza di insufficienza renale cronica, di fattori di rischio cardiovascolare (età, familiarità, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, obesità, fumo, ecc.) e di eventi cardiovascolari pregressi o determinanti il decesso del potenziale donatore. Questi dati clinici distinguono i donatori in SCD e ECD (tabella 1) e quindi sono fondamentali per decidere se procedere direttamente con il trapianto, in caso di SCD, oppure, in caso di ECD, richiedere la biopsia renale pre-impianto o ancora scartare direttamente il rene in presenza di molteplici fattori di rischio che possono pregiudicare la qualità dell'organo.

III. La presenza di malattie preesistenti quali malattie autoimmuni, malattie infettive croniche, malattie neoplastiche pregresse o in atto, altre patologie croniche di eziologia nota, completamente o parzialmente sconosciute.

IV. La presenza di malattie infettive in periodo di incubazione e di malattie neoplastiche misdiagnosticate. A tale scopo vanno indagate le abitudini sessuali, l'uso di sostanze stupefacenti, recenti viaggi in aree endemiche di determinate malattie infettive, morsi di animali, segni e sintomi di sospetta neoplasia in atto.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo del donatore cadavere è mirato all'indagine di segni riferibili a patologie trasmissibili. A tale scopo vanno ricercate: cicatrici e lesioni cutanee, compresi segni palesi di uso di stupefacenti e morsi di animali, lesioni cutanee esantematiche, tatuaggi e piercing, lesioni delle mucose, la presenza di ittero, alterazioni palpatorie di organi ipocondriaci (epatomegalia, splenomegalia) e a carico della tiroide, della mammella, dei testicoli e delle stazioni linfonodali superficiali.

Tabella 3. Esami di laboratorio, colturali e indagini strumentali per la valutazione di idoneità del donatore cadavere e del potenziale organo per trapianto di rene.¹¹

Esami biochimici:

Da eseguire sempre: emocromo con formula, creatinina, azotemia, elettroliti sierici, glicemia, proteine totali, albuminemia, LDH, AST, ALT, CPK, CPK-MB, troponina, bilirubina totale e diretta, fosfatasi alcalina, gamma GT, amilasi, lipasi, PT, PTT, INR, fibrinogeno, esame urine completo, emogasanalisi, PSA (total/free) nei maschi di età >50 anni, betaHCG in tutte le donne in età fertile nel caso di emorragia cerebrale spontanea non certa, esame tossicologico su sangue e urine.

Da eseguire su richiesta: qualunque ulteriore esame si ritenga opportuno per la valutazione

Esami sierologici:

HIV (anticorpi), HCV (anticorpi, se positivi eseguire: HCV-RNA qualitativo e quantitativo + genotipo), markers HBV (HBsAg e HBcAb, se positivi eseguire: HBsAb, HBV-DNA qualitativo e quantitativo, markers HDV se HbsAg pos), TPHA (se positivo, eseguire anche VDRL), CMV (anticorpi IgG), HSV 1 e 2 (anticorpi IgG), EBV (anticorpi VCA-IgG ed EBNA), VZV (anticorpi IgG), Toxoplasma (anticorpi IgG).

In donatori con sospetta encefalite, su sangue e liquor ricerca di: HSV-DNA, VZV-DNA, HHV-6-DNA, CMV-DNA, EBV-DNA, Enterovirus-RNA e West Nile Virus (nei mesi estivi).

In donatori con anamnesi positiva per viaggi e/o provenienza da aree endemiche dei seguenti patogeni: test sierologici per malattia di Chagas, West Nile Virus, Zika virus, Plasmodi malarici, Flaviviridae (Febbre Dengue, Chikungunya, ecc.).

Esami colturali: il giorno della donazione anche in assenza di segni clinici di infezione: emocoltura, urino-coltura, esame colturale dell'espettorato o di altro campione respiratorio, tampone rettale.

Esami strumentali: Ecografia addome completo, Rx torace, ECG, Ecocardiogramma con valutazione della FE e del SIV. Indagini strumentali aggiunte su indicazione clinica: Ecografia prostatica trans-rettale, ecografia tiroide, mammella, testicolo, Tc torace-addome, ecc.

L'esame obiettivo deve comprendere l'esplorazione rettale per i donatori di età superiore ai 50 anni.

Esami di laboratorio, colturali e strumentali

Gli esami di laboratorio, colturali e strumentali utili alla valutazione del livello di sicurezza del donatore per la trasmissione di eventuali malattie infettive e neoplastiche, e dell'idoneità del potenziale trapianto, sono elencati nella tabella 3.

Livelli di idoneità e profili di rischio per malattie trasmissibili

Alla conclusione della prima fase di valutazione, il potenziale donatore può risultare idoneo al trapianto in assenza di noti elementi clinici che possono comportare un rischio di trasmissione di patologia oppure, applicando sempre i principi bioetici della beneficiabilità e del "neminem laedere", in presenza di fattori di rischio che non impediscono l'utilizzo degli organi a scopo di trapianto ma implicano restrizioni nella selezione dei riceventi e il rispetto di alcune raccomandazioni. Al contrario, il donatore risulta inidoneo al trapianto se in presenza di fattori che possono comportare un rischio inaccettabile di trasmissione di patologia dal donatore al ricevente.

In tutti i casi nei quali la valutazione di idoneità del donatore non è immediatamente e chiaramente definibile è necessario il parere della "second opinion", ovvero di un consulente esperto per la singola patologia in questione, indicato dal CNT, per definire il livello di rischio del donatore.

In Italia, il giudizio definitivo di idoneità e la definizione del profilo di rischio attribuito al donatore competono al CRT di riferimento della sede del donatore. In riferimento alle linee di indirizzo "criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi" del CNT, pubblicate nel luglio 2015,¹² vengono riconosciute le seguenti categorie di rischio:

- I. Donatore idoneo a rischio standard:** In questa categoria rientrano i donatori senza fattori di rischio per la trasmissione di malattie dal donatore al ricevente.
- II. Donatore idoneo a rischio non standard**
 - IIA. Donatore con rischio trascurabile:** In questa categoria rientrano i donatori in cui sono presenti dei fattori di rischio per trasmissione di malattie che, tuttavia, non implicano alcuna restrizione nella selezione del ricevente in quanto, qualora trasmesse, sono facilmente trattabili e non sono tali da comportare un rischio aumentato di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del ricevente.
 - IIB. Donatore con rischio accettabile:** In questa categoria rientrano i donatori nei quali, sebbene il processo di valutazione abbia evidenziato la presenza di agenti patogeni e/o patologie trasmissibili, oppure non ha permesso un'adeguata classificazione del rischio per mancanza di uno o più elementi di valutazione, l'utilizzo degli organi è giustificato dal fatto che l'eventuale trapianto non comporta alcuna variazione della

probabilità di successo del trapianto stesso e/o della sopravvivenza del paziente, a patto di rispettare determinate restrizioni o raccomandazioni nella selezione del ricevente. 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. I pazienti giudicati di poter trarre vantaggio clinico dopo trapianto di rene proveniente da donatore a rischio non standard ma accettabile, devono sottoscrivere un consenso informato al momento dell'iscrizione in lista di attesa e immediatamente prima dell'intervento con tutte le informazioni appropriate del caso specifico.

III. Donatore a rischio inaccettabile: In questa categoria rientrano i donatori con condizioni cliniche che comportano un rischio di trasmissione di patologia la cui gravità supera il beneficio atteso dal trapianto o il rischio di mortalità conseguente alla permanenza in lista del potenziale ricevente.

Nella tabella 4 vengono riportate le condizioni cliniche che definiscono i donatori con rischio non standard e rischio inaccettabile.

In ogni caso, il livello di idoneità e il profilo di rischio del donatore per malattie trasmissibili è un processo dinamico che viene ristabilito in ognuna delle successive fasi del processo di valutazione.

Prelievo del potenziale organo e seconda valutazione di idoneità

Valutazione dell'equipe chirurgica

Dopo la prima valutazione di idoneità del donatore e del potenziale organo da trapiantare il processo di valutazione continua al momento del prelievo degli organi. L'equipe chirurgica incaricata al prelievo degli organi è tenuta ad accertarsi di tutti i sospetti, o elevati, rischi di malattie trasmissibili rilevati nella prima fase di valutazione procedendo all'ispezione e palpazione degli organi toracici, degli organi addominali e delle principali stazioni linfonodali profonde. Per quanto riguarda i reni, la valutazione viene effettuata tramite apertura e rimozione del complesso fasciale renale (fascia del Gerota) e del grasso pararenale con ispezione della superficie convessa del rene sino al grasso ilare. Nel caso di dubbi sul rischio di trasmissione di patologie non riscontrate nella fase precedente, tali da mettere in discussione l'idoneità del donatore, sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici. L'esame istologico intraoperatorio, allestito in 10-15 minuti dall'arrivo del tessuto nel laboratorio, è in

grado di valutare in tempi rapidi neoformazioni di sospetta natura neoplastica.

Tecniche di preservazione degli organi del "Donor after Circulatory Death"

Nei DCD, un parametro importante che può incidere sulla qualità dell'organo, e di conseguenza sulla sopravvivenza del rene a breve e lungo termine nel post-trapianto, è la tecnica di preservazione degli organi prima del prelievo, che consiste nella perfusione e/o refrigerazione in situ degli organi. Esistono due tipi di perfusione degli organi:

i) La perfusione in situ con soluzioni fredde: attraverso questa tecnica si sostituisce il sangue nel territorio degli organi da prelevare con un liquido di perfusione refrigerato a 4°C. La durata della perfusione non dovrebbe superare le due ore.

ii) Circolazione extracorporea attraverso l'Extra Corporeal Membran Oxygenation (ECMO): l'ECMO è una tecnica di circolazione assistita che depura il sangue venoso, eliminando l'anidride carbonica, tramite il suo passaggio da un ossigenatore, detto anche polmone artificiale, prima di rientrare nel sistema va-scolare arterioso.

Il vantaggio dell'ECMO rispetto alla perfusione in situ con soluzione fredda consiste nella possibilità di prolungare il trattamento fino a sei ore, se i parametri biochimici lo permettono. Inoltre, l'ECMO è in grado di garantire una migliore vitalità tissutale che si traduce in una minore incidenza di DGF.¹³ Purtroppo, per problemi organizzativi non è possibile avere sempre a disposizione l'ECMO, e questa tecnica spesso si limita ai donatori già in circolazione extracorporea al momento dell'ACC.

Valutazione istopatologica del potenziale organo e sistemi di classificazione qualitativa basati su variabili cliniche

Di fronte ad un potenziale donatore di trapianto renale da ECD e DCD si pone il problema di capire se effettivamente i reni siano validi per il trapianto. Per queste tipologie di donatori, il CNT ha un'organizzazione strutturata che considera la metodica di esecuzione di una biopsia renale pre-trapianto al momento del prelievo con applicazione dello score istologico di Karpinski, che prende in considerazione le percentuali di sclerosi glomerulare, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e riduzione del calibro arteriolare, presenti nel campione prelevato.¹⁴ Il sistema proposto prevede che a ciascuna di queste variabili istologiche vada assegnato un punteggio compreso tra 0 (assenza di lesioni) e 3 (marcate alterazioni) (tabella 5).

Tabella 4. (Continued)

DONATORE IDONEO	
Non standard con rischio accettabile	
<i>In relazione a patologie infettive:</i>	
Anti-HCV+ con HCV RNA+ anti-HCV+ con HCV RNA impossibile da ottenere prima delle operazioni di allocazione/prelievo d'organo	Necessario il parere della "second opinion" per le misure profilattiche nel post-trapianto Follow-up mediante determinazione di HCV RNA quantitativo su sangue periferico a 1, 2, 4, 8 e 12 settimane post-trapianto
HBsAg+ con HDV-	I riceventi dovranno ricevere idonea profilassi peri- e post-trapianto e l'andamento del trapianto deve essere seguito nel tempo I pazienti devono essere sottoposti ad adeguato e specifico follow-up
HBsAg+ con HDV+	L'utilizzo degli organi non è precluso a priori e deve essere valutato caso per caso. I riceventi devono essere sottoposti ad adeguato e specifico follow-up
Comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive: Uso di droghe per via parenterale o per via inalatoria Esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV Detenzione in ambiente carcerario Abitudini sessuali che possono aumentare il rischio di trasmissione di malattie	
<i>In relazione a patologie neoplastiche:</i>	
Neoplasia maligna, diversa per tipologia e stadio di malattia da quelle con rischio trascurabile e rischio inaccettabile neoplasie cerebrali maligne grado 4 WHO (con eccezione dei tumori embrionali, glioblastoma e gliosarcoma) in assenza di fattori di rischio clinici	Tutti i riceventi con potenziale beneficio del trapianto maggiore del rischio connesso alla trasmissione di neoplasia maligna come in condizioni di urgenza clinica (<i>Previa sottoscrizione di specifico consenso informato</i>)
<i>In relazione a patologie ematologiche:</i>	
Anamnesi per Linfoma di Hodgking e non Hodgking trattati e in remissione da oltre 10 anni. Anamnesi per mielofibrosi primaria (profilo di rischio tra accettabile solo per gravi condizioni cliniche o inaccettabile)	Il profilo di rischio dev'essere discusso con il CNT e/o con la "second opinion", in base alle caratteristiche del tumore I riceventi devono essere sottoposti ad adeguato e specifico follow-up
DONATORE NON IDONEO	
<i>In relazione a patologie infettive:</i>	
- Infezioni sistemiche (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili (da condividere con la "second opinion" infettivologica) - Sieropositività per HIV 1 o 2 (indispensabile il parere della "second opinion" per verificare l'eventuale idoneità del donatore, solo per riceventi HIV positivi) - Rabbia in atto - Malattia da prioni accertata - Tubercolosi disseminata in atto	Il profilo di rischio deve essere discusso con il CNT e/o con la "second opinion" ematologica I riceventi devono essere sottoposti ad adeguato e specifico follow-up
<i>In relazione a patologie neoplastiche:</i>	
- Neoplasie maligne metastatizzate - Carcinoma in atto ad eccezione di: i) carcinoma della prostata ii) carcinoma della vescica iii) carcinoma del rene iv) carcinoma micro papillifero della tiroide per i quali è necessario contattare la "second opinion" - Microcitoma polmonare - Melanoma diagnostico con un follow-up inferiore a 5 anni	
<i>In relazione a patologie ematologiche:</i>	
- Linfomi in atto - Mieloma multiplo in atto - Leucemia acuta in atto - Leucemia mieloide o linfatica cronica in atto o pregressa, anche se trattata - Nuovi diagnosi di policitemia vera, trombocitemia essenziale o mielofibrosi primaria durante la valutazione per donazione, dal momento che la tempistica del prelievo non consente di effettuare uno screening diagnostico completo della patologia	

*Il trapianto da donatori con endocardite infettiva è controverso per il rischio di infezioni metastatiche, può comunque essere effettuato a discrezione del centro trapianti.

#Per 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. Le lesioni renali che vengono individuate al momento del prelievo o nella preparazione "a banco" dell'organo non devono essere reseccate a pezzetti.

Tabella 5. Criteri per valutare il grado di lesioni nel rene da donatore cadavere secondo lo score istologico di Karpinski.¹⁴

PARAMETRI CONSIDERATI	SCORE ISTOLOGICO	
Sclerosi glomerulare globale	0	Nessun glomerulo interessato
	1	Meno del 20% di glomeruli interessati
	2	Dal 20% al 50% di glomeruli interessati
	3	Più del 50% di glomeruli interessati
Atrofia tubulare	0	Assente
	1	Meno del 20% di tubuli interessati
	2	Dal 20% al 50% di tubuli interessati
	3	Più del 50% di tubuli interessati
Fibrosi interstiziale	0	Assente
	1	Meno del 20% di fibrosi interstiziale
	2	Dal 20% al 50% di fibrosi interstiziale
	3	Più del 50% di fibrosi interstiziale
Stenosi di arterie ed arteriole	0	Assente
	1	Spessore parietale aumentato ma inferiore al diametro del lume
	2	Spessore parietale pari o lievemente superiore al diametro del lume
	3	Spessore parietale significativamente superiore al diametro del lume

Remuzzi e colleghi,¹⁵ basandosi sullo score istologico di Karpinski, hanno proposto dei criteri di allocazione, che il CNT ha poi adottato (tabella 5).

- i) Reni con punteggio istologico pari o inferiore a 3 possono essere impiegati in SKT
- ii) Reni con punteggio istologico pari a 4, 5 o 6 possono essere impiegati in DKT
- iii) Reni con punteggio pari o superiore a 7 devono essere scartati per un numero insufficiente di nefroni a far fronte alle richieste metaboliche del ricevente anche nel caso di DKT.

Negli ultimi anni, vari gruppi di studio hanno poi proposto altri sistemi di score puramente istologici, utili a valutare l'allocazione del potenziale organo. Tra questi vanno ricordati il Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), il Chronic Allograft Damage Index (CADI), il "Donor Score", il "Total Chronic Banff Score", il "CIV Score", e il "Donor Chronic Damage Score".¹⁶ Tuttavia, la biopsia renale pre-trapianto ha mostrato di avere scarso valore predittivo della reale qualità dei reni in quanto l'associazione tra i vari score istologici proposti e i risultati clinici nel post-trapianto è debole.^{16,17} I limiti della biopsia pre-trapianto sono riconducibili all'inevitabile aumento del tempo di ischemia fredda, all'ampia variabilità nei risultati ottenibili, secondaria al tipo di tecnica di prelievo impiegato (biopsia con ago sottile o biopsia a cuneo) e la variabilità delle dimensioni dei campioni stessi (un campione adeguato deve contenere almeno 25 glomeruli e 2 arterie), alla disomogenea distribuzione delle lesioni istologiche all'interno dell'organo e alla variabilità interosservatore nella valutazione istologica.¹⁶

Diversi gruppi di studio hanno pensato che sistemi di classificazione basati su variabili cliniche potrebbero assicurare una più semplice, rapida ed economica classificazione e allocazione dei reni provenienti da ECD rispetto ai sistemi basati sulla valutazione dei parametri istologici, consentendo di limitare il ricorso alla valutazione istologica pre-trapianto e fronteggiare i limiti connessi all'approccio bioptico.

Il Kidney Donor Profile Index (KDPI) è il sistema più rappresentativo di classificazione puramente clinica, e prende in considerazione i seguenti indicatori di rischio del donatore: età, altezza, peso, etnia, storia di ipertensione, diabete, causa di morte, valore della creatinina sierica, positività per epatite C, donazione dopo arresto cardiaco. Si tratta di un sistema che supera la definizione dicotomica proposta dall'ECD e sottolinea come non tutti i reni di qualità sub-ottimale siano tra loro uguali. Il KDPI assegna ad ogni rene un punteggio su una scala percentuale (0-100%) con riferimento alla qualità dei reni trapiantati nell'anno precedente. Ad esempio, un donatore con KDPI uguale a 80% presenta un rischio di fallimento del trapianto maggiore rispetto all'80% dei trapianti renali effettuati nell'ultimo anno. Il KDPI viene attualmente utilizzato come nuovo sistema di allocazione dei reni di tutti i potenziali donatori negli USA; un KDPI superiore all'85% ha sostituito lo status ECD.¹⁸

Secondo i dati di UNOS, solo l'11% dei reni provenienti da donatori con KDPI >85% vengono utilizzati per il trapianto, e la loro sopravvivenza a 5 anni è, approssimativamente, soltanto del 50%.¹⁹ Recentemente, il valore predittivo di KDPI sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato è stato validato retrospettivamente in una coorte europea.²⁰ Tuttavia, in questa coorte, a differenza dei dati riportati da UNOS, la sopravvivenza a 5 anni per i reni provenienti da donatori con KDPI >85% è stata

>70%.²⁰ Analoghi dati sono stati riportati in studi retrospettivi eseguiti nella popolazione di trapiantati italiani dove, applicando soltanto il KDPI, dovrebbero essere stati scartati organi che invece hanno avuto un outcome favorevole.²¹ Qualsiasi donatore italiano di età >63 anni, deceduto per evento cerebrovascolare e senza altri fattori di rischio, ha un KDPI >85% e di conseguenza, secondo i dati di UNOS,¹⁹ risulterebbe scartato nel 90% dei casi. Ekser et al,²² onde evitare un eccessivo numero di organi scartati, hanno quindi proposto di integrare la biopsia pre-trapianto per una migliore valutazione dei donatori con KDPI >85%.

Inoltre, per i reni che, dopo il prelievo, vengono conservati con la macchina di perfusione rispetto alla classica conservazione statica ipotermica, oltre al dimostrato vantaggio di significativa riduzione del rischio e della durata di DGF,²³ si aggiunge il vantaggio di una migliore valutazione clinica del potenziale trapianto sulla base di parametri come il flusso, la pressione di perfusione e le resistenze intraparenchimali al flusso.²⁴ In aggiunta, è possibile effettuare sul liquido refluo analisi seriate per determinare le concentrazioni di biomarcatori di danno renale, anche se questi ultimi non hanno un valore predittivo assoluto, come è stato evidenziato in una nostra recente review.²⁵

Esiste un tempo critico di ischemia oltre il quale un organo offerto dovrebbe essere scartato?

Con il termine “tempo di ischemia fredda” si definisce il tempo intercorso dall’inizio della perfusione del potenziale organo con liquido refrigerato e la fine della refrigerazione del rene. Per i DCD, al tempo di ischemia fredda viene aggiunto il tempo di ischemia calda, che comprende il tempo di ischemia calda pura, corrispondente al tempo che intercorre tra asistolia e l’inizio delle manovre rianimatorie ed il tempo dedicato alla registrazione di ECG piatto (20 minuti per la legislazione italiana), ed il tempo durante il quale il donatore è sottoposto a manovre di rianimazione.

Durante l’intera fase di ischemia il rene, non vascularizzato, subisce un danno tissutale dovuto al ridotto apporto di ossigeno, che induce uno switch dal metabolismo aerobico a quello anaerobico. La rapida riduzione dell’ATP intracellulare e l’aumento dei livelli dell’acido lattico determinano la liberazione di enzimi lisosomiali e la formazione di radicali liberi di O₂ a livello mitocondriale. La perdita di una piccola percentuale di tessuto vitale è inevitabile. La successiva riperfusione, dopo l’impianto, aggrava il danno tissutale richiamando i leucociti che rilasciano potenti mediatori dell’infiammazione. Per ridurre gli effetti del complesso meccanismo del danno da ischemia/riperfusione, il tempo di ischemia calda pura non dovrebbe superare i 30-40 minuti, mentre il tempo di ischemia calda totale non dovrebbe superare i 150 minuti.

Con le attuali tecniche a disposizione, si raccomanda di mantenere il tempo di ischemia fredda sotto le 24 ore quando vengono trapiantati reni da DBD, e sotto le 12 ore quando vengono trapiantati reni da DCD, mentre la decisione di utilizzare reni da donatori con tempo di ischemia fredda oltre le 36 ore dovrebbe essere valutata caso per caso.²⁶

Chirurgia di banco e terza valutazione di idoneità

La valutazione del potenziale organo si conclude con la cosiddetta chirurgia “di banco”, la quale consiste in un’accurata preparazione chirurgica dell’organo al trapianto. Molto spesso l’operazione di prelievo viene effettuata da un’equipe chirurgica diversa da quella che esegue l’impianto. Di conseguenza, l’equipe incaricata al trapianto effettua la valutazione di idoneità definitiva dopo un’ulteriore e completa ispezione del parenchima renale, delle strutture vascolari e dell’uretere. Particolare attenzione viene posta al riscontro di anomalie vascolari o urologiche che possano condizionare le tecniche di anastomosi e la buona riuscita del trapianto stesso. In caso di arterie multiple, esse vengono preservate pena l’insorgenza di aree di necrosi parenchimale o, in caso di arterie polari inferiori, di ischemia dell’uretere.

Conclusioni

L’iter valutativo del potenziale donatore al trapianto renale è dispendioso e necessita la collaborazione di diverse figure professionali sotto il coordinamento del CNT. Attualmente esistono criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi per quanto riguarda il rischio di malattie trasmissibili, infettive e neoplastiche, e indicazioni per la valutazione dell’idoneità dei singoli organi fatta sui dati clinici raccolti, con l’eventuale supporto della biopsia renale. Tuttavia, a tutt’oggi manca a livello internazionale un sistema classificativo di idoneità al trapianto renale che integri il profilo di rischio del donatore per malattie trasmissibili alla valutazione degli organi. Non potendo dissociare la sopravvivenza dell’organo da quella del paziente è necessaria la creazione di un nuovo sistema di allocazione, possibilmente universale, basandosi su un algoritmo univoco predittivo dell’outcome sia del trapianto che del ricevente.

Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

Bibliografia

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725–1730.
2. Neri L, Gallieni M, Rocca Rey LA, et al. MigliorDialisi Study Group. Inequalities in transplant waiting list activation across Italian dialysis centers. *Am J Nephrol* 2013; 37(6):575-585.
3. Centro Nazionale Trapianti - Comunicato stampa del 17 gennaio 2018. <http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntPrimoPianoDett.jsp?area=cntgenerale&menu=menuPrincipale&id=400>. Accessed July 1, 2018.
4. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2(8):701–711.
5. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(3):589–597.
6. Snanoudj R, Timsit MO, Rabant M, et al. Dual Kidney Transplantation: Is It Worth It? *Transplantation* 2017; 101(3):488-497.
7. Kootstra G, Daemen JHC and Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27:2893-2894.
8. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016; 29(7):749-759.
9. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int* 2015; 88(2):241-249.
10. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernández-Ruiz M, et al. Kidney transplantation from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant* 2018[Epub ahead of print]
11. Centro Nazionale Trapianti - Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi. Versione 1.0 approvata nella seduta CNT del 23 febbraio 2017. http://www.trapiantipiemonte.it/pdf/Linee/ProtocolloIdoneitaDonatore_dic2017.pdf. Accessed July 1, 2018.
12. Centro Nazionale Trapianti – Criteri generali per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi. Versione approvata dal CNT nella seduta di 7 luglio 2015. <http://trapianti.net/wp-content/uploads/2015/10/LINEE-GUIDA IDONEITADONATORE.pdf>. Accessed July 1, 2018
13. Brook NR and Nicholson ML. Kidney transplantation from non heart-beating donors. *Surgeon* 2003; 1(6):311-322.
14. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, et al. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999; 67(8):1162-1167.
15. Remuzzi G, Grinyò J, Ruggenti P, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12):2591-2598.
16. Naesens M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation* 2016; 100(7):1425-1439.
17. Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, et al. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant* 2015; 15(7):1903-1914.
18. Organ Procurement and Transplant Network. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI). https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf. Accessed July 1, 2018
19. Rege A, Irish B, Castleberry A, et al. Trends in Usage and Outcomes for Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation in the United States Characterized by Kidney Donor Profile Index. *Cureus* 2016; 8(11):e887.
20. Lehner LJ, Kleinstaub A, Halleck F, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(8):1465-1472.
21. Ruggenti P and Remuzzi G. Invited letter in response to: "Is the kidney donor profile index (KDPI) universal or UNOS-specific?". *Am J Transplant* 2018; 18(4):1033-1034.
22. Ekser B, Powelson JA, Fridell JA, et al. Is the kidney donor profile index (KDPI) universal or UNOS-specific? *Am J Transplant* 2018; 18(4):1031-1032.
23. Moers C, Pirenne J, Paul A et al. Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012; 366(8):770-771.
24. Matsuno N, Konno O, Mejit A, et al. Application of machine perfusion preservation as a viability test for marginal kidney graft. *Transplantation* 2006; 82(11):1425-1428.
25. Salvadori M and Tsalouchos A. Pre-transplant biomarkers and prediction of post-transplant outcomes in kidney transplantation. *J Renal Inj Prev* 2017; 6(3):222-230.
26. Abramowicz D, Cochat P, Claas F, et al. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 Suppl 2:ii1-71.