

VALUTAZIONE DELL'IDONEITÀ DEL DONATORE IN RELAZIONE A PATOLOGIE INFETTIVE

La prevenzione della trasmissione di infezioni con un trapianto d'organo richiede il rispetto di un percorso ben delineato che consenta di ridurre al minimo il rischio per il ricevente.

Profili di rischio

Nel caso in cui un potenziale donatore mostri segni o sintomi di un processo infettivo, documentato o meno dalla positività di esami sierologici/molecolari o colturali o dall'anamnesi emerga una positività per patologie infettive o comportamenti a rischio per infezione, il donatore può essere considerato idoneo ma con un livello di rischio non standard, trascurabile o accettabile.

1. DONATORE IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE

1.1. Donatori con positività degli anticorpi anti HBcAb

- Il fegato di questi donatori ha un rischio elevato (mediamente intorno al 50%) di trasmissione di epatite B al ricevente.
- **Il trapianto di fegato** da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B è consentito a favore sia di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi e positivi per HBsAb con titolo uguale o > 10 e nei pazienti HBsAg negativi e anti-HBc positivi; è comunque preferibile che il ricevente abbia un quadro sierologico indicativo di pregresso contatto con l'HBV. Il trapianto di fegato nei **pazienti HBsAg negativi e HBsAb negativi** è, comunque, possibile ma si raccomanda un monitoraggio costante nel tempo nel post- trapianto ed un eventuale trattamento profilattico a giudizio del clinico (Strong recommendation, moderate quality of evidence). In entrambi i casi, è necessario che i riceventi sottoscrivano uno specifico modulo di consenso informato.
- **Il trapianto di rene, cuore, polmone** da donatore negativo per HBsAg e positivo per l'anticorpo anticore del virus B non comporta un rischio ulteriore a favore di pazienti HBsAg positivi o HBsAg negativi nel caso in cui questi ultimi siano stati vaccinati per l'infezione da virus B. Il trapianto di rene, cuore e polmone da donatori HBcAb positivi in **pazienti HBsAg e HBsAb negativi** non vaccinati o vaccinati con documentata assenza di risposta "non responder", presenta un rischio particolarmente basso di trasmissione di epatite B al ricevente, ma tale rischio non è assente ed è, pertanto, necessario far sottoscrivere specifico modulo di consenso informato. Va, comunque, sottolineata l'opportunità di sottoporre a vaccinazione tutti i pazienti in attesa di trapianto. (Strong recommendation, moderate quality of evidence). Si raccomanda il follow-up di tali riceventi almeno per il primo anno, oltre che per confermare il rischio realmente trascurabile di trasmissione, anche allo scopo di evitare possibili contenziosi a fronte di infezioni da HBV che il paziente può acquisire per via sessuale o altra via, indipendentemente dalla positività degli anti-HBc del donatore.

1.2. Donatori anti-HCV positivi con HCVRNA negativo per riceventi di cuore, polmoni e reni(vedi paragrafo 2.1)

1.3. Lue

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

1.4. Meningite in trattamento >24hr

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

1.5. Batteriemie con isolamento e antibiogramma

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

1.6. TBC non disseminata

Non infrequente è il riscontro di potenziali donatori con storia di pregressa infezione tubercolare, della quale spesso non è semplice ricostruire il trattamento, o con reperti radiografici polmonari suggestivi per pregressa infezione tubercolare (noduli calcifici). In presenza di una tubercolosi anamnestica è raccomandato un adeguato follow up dei riceventi; a questo scopo si consiglia di effettuare controlli con cadenza settimanale per il primo mese post-trapianto proseguendo quindi con cadenza quindicinale sino al terzo mese, con ricerca mediante esame microscopico diretto, esame colturale e amplificazione genica su urine, espettorato o altre secrezioni respiratorie, sangue (non biomolecolare) o campioni biotici.

2. DONATORE IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE

2.1. DONATORE ANTI-HCV POSITIVO

Ogni volta che venga segnalato un donatore HCV positivo è obbligatoria l'esecuzione dell'HCV-RNA qualitativo e/o quantitativo:

- a) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA positivo**: il trapianto di organi da questi donatori può essere effettuato in tutti i potenziali riceventi che risultino anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi. Il donatore è da considerarsi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE**.

Il trapianto di organi in riceventi HCV-RNA negativi può attualmente essere effettuato solo per organi salvavita e in condizioni di urgenza clinica (Raccomandazione forte, evidenza di livello medio).

Il trapianto di rene o di organi salvavita in condizioni elettive può essere effettuato solo nell'ambito di studi clinici.

Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA negativo** (in seguito a trattamento antivirale oper guarigione spontanea):

- o Il trapianto di **fegato** da questi donatori può essere effettuato in tutti i riceventi, previa acquisizione e sottoscrizione di consenso informato scritto del ricevente. Il donatore è da considerarsi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE**.
 - o Il trapianto di **cuore, polmone e reni** si associa ad un rischio particolarmente basso di trasmissione e può essere effettuato in tutti i riceventi, previa acquisizione e sottoscrizione di apposito consenso. In questo caso il donatore è da ritenersi **IDONEO A RISCHIO TRASCURABILE**.
- b) Donatore anti-HCV positivo con **HCV-RNA impossibile da ottenere prima delle operazione di allocazione/prelievo d'organo**: è da ritenersi **IDONEO A RISCHIO ACCETTABILE** e segue le considerazioni di cui al punto a).
- c) Tutti i riceventi di organi da donatori anti-HCV positivi (HCV-RNA positivi o negativi) devono essere monitorati mediante determinazione di HCV-RNA quantitativo su sangue periferico a 1, 2, 4, 8 e 12 settimane dopo il trapianto. I risultati devono essere trasmessi al CNT mediante inserimento obbligatorio nel SIT.
- d)

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

L'accertata presenza di infezione HBV nel donatore richiede sempre la determinazione del virus Delta.

Determinazione virus Delta.

L'infezione da virus Delta è documentata dalla positività dell'antigene HDV o dalla positività delle IgM anti-HDV o delle IgG anti-HDV con titolo >1:100 o comunque significativo in base al test utilizzato, o dell'HDV-RNA (la negatività delle sole IgM anti-HDV non esclude l'infezione cronica da virus delta).

Una volta determinato il virus Delta, si aprono le seguenti opzioni:

- 1) HBsAg positivo con virus Delta positivo: il trapianto è consentito unicamente

in riceventi HBsAg positivi e Delta positivi

- 2) HBsAg positivo con virus Delta negativo. Il trapianto è consentito secondo le seguenti modalità:
 - in un ricevente HBsAg positivo, purché il ricevente di fegato non presenti co- infezione da virus delta.
 - in un ricevente HBsAg negativo, sprovvisto di anticorpi verso il virus B o con anticorpi a titolo considerato protettivo (uguale o superiore a 10 mIU/mL), solo per organi salva vita e in condizioni di urgenza clinica.

2.3. Comportamenti a elevato rischio di acquisizione di patologie infettive

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

- a) Uso di droghe per via parenterale o per via inalatoria;
- b) Esposizione a sangue di soggetto con sospetta infezione da HIV sia mediante inoculo che per contaminazione di ferite cutanee o mucose;
- c) Detenzione in ambiente carcerario;
- d) Abitudini sessuali che possono aumentare il rischio di trasmissione di malattie.

In questi casi l'utilizzo del donatore non è precluso a priori. L'utilizzo degli organi deve essere valutato caso per caso.

2.4. Infezioni da batteri multi antibiotico resistenti

Lo sviluppo di infezioni sostenute da batteri multi-resistenti nei reparti di terapia intensiva rappresenta un problema emergente. Recentemente sono stati descritti casi di trasmissione con il trapianto d'organo di microrganismi multi- o pan-resistenti con gravi conseguenze per i riceventi.

Nel caso in cui non siano disponibili risultati di esami microbiologici al momento della donazione, in presenza di segni e sintomi clinici (in particolare febbre elevata) e di alterazione dei parametri di laboratorio (leucocitosi neutrofila, sedimento urinario con leucociti, nitriti, batteri, espettorato purulento, etc.) suggestivi per la presenza di un processo infettivo in atto, il livello di rischio del donatore deve essere attentamente valutato acquisendo, se ritenuto necessario, il parere della *Second Opinion* infettivologica.

L'accertata presenza di *infezioni sistemiche* (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili pur costituendo in linea di principio un criterio di esclusione assoluta dalla donazione, necessita il parere della *second opinion*. Per infezioni *localizzate* (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, etc.), in assenza di batteriemia, l'esclusione si applica unicamente agli organi interessati dal processo infettivo. La semplice positività del tampone rettale per batteri multi antibiotico resistenti (*Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemici) non rappresenta criterio di esclusione dalla donazione.

Raccomandazioni:

1. **In tutti i potenziali donatori** vanno effettuati gli accertamenti microbiologici su **sangue, urine, tracheo aspirato o BAL e tampone rettale** cui vanno aggiunti, in presenza di specifiche situazioni, **liquor o altri campioni biologici ritenuti significativi**, i cui risultati, anche preliminari, dovranno essere trasmessi tempestivamente al Centro Regionale e al Centro Nazionale Trapianti Operativo

2. In caso di evidenziazione, all'anamnesi, di situazioni a particolare rischio per infezione da HIV è indispensabile eseguire indagini biomolecolari mirate a restringere il più possibile il "periodo finestra". Il donatore potrà essere utilizzato solo in casi di urgenza, o per pazienti con infezione HIV oppure di particolari condizioni del ricevente, previa sottoscrizione, al momento dell'iscrizione in lista, del modulo di corretta informazione e, al momento del trapianto, di consenso informato dettagliato e appropriato al caso. E' comunque raccomandata, in questi casi, la consultazione della Second Opinion nazionale.
3. E' obbligatoria la ricerca di anticorpi di classe IgG anti-CMV, anti-EBV, anti-HSV-1, anti-HSV-2, anti-VZV e anti-Toxoplasma.
4. Si raccomanda l'effettuazione della ricerca dei plasmodi malarici in donatori di etnia africana per i quali non sia possibile escludere un recente soggiorno nel paese d'origine.

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

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

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 diagnostiche 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.
- 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.

Per quanto riguarda il WNV, la febbre Dengue, Chikungunya e Zika virus e l'HTLV-1 si rimanda alle specifiche indicazioni che periodicamente vengono inoltrate dal CNT in base all'andamento epidemiologico della patologia.

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

- Infezioni sistemiche (batteriemie) sostenute da microrganismi con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici disponibili.
- Sieropositività per HIV1 o 2**.
- Rabbia in atto (esclude la donazione senza necessità di contattare la second opinion. E', tuttavia, necessario acquisire la documentazione relativa all'accertamento della patologia).
- Malattia da prioni accertata (esclude la donazione senza necessità di contattare la second opinion. E', tuttavia, necessario acquisire la documentazione relativa all'accertamento della patologia).
- Tuberculosis disseminata in atto, intesa come l'infezione tubercolare che interessa più di un organo (polmoni, linfonodi, organi addominali, etc) che fa presupporre la disseminazione

ematogena o la positività delle emocolture per *Mycobacterium tuberculosis*.

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

Valutazione sierologica

- HIV (anticorpi),
 - **Se positivo**, contattare la second opinion infettivologica,
- HCV (anticorpi),
 - **Se positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
 - HCV-RNA qualitativo e/o quantitativo
 - Se positivo:**
 - Genotipo (Il risultato non è vincolante ai fini della procedura di prelievo e successivo trapianto ma deve essere acquisito appenapossibile),
- HBV (HBsAg, HBcAb, su prelievo di sangue pre-trasfusione),
 - **Se HBsAg e/o HBcAb positivo**, verranno effettuati su campione di sangue del donatore:
 - HBsAb,
 - HBV-DNA qualitativo e/o quantitativo
- HDV (indispensabile nei pazienti HBsAg positivi: HDV-IgG o HDVAg o HDV-RNA),
- TPHA o altro test treponemico di screening (VDRL o RPR se positivo il test discreening),
- CMV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- HSV-1 e 2 (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- EBV (anticorpi VCA-IgG ed EBNA - NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- VZV (anticorpi IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- Toxoplasma (anticorpi-IgG) (NB: si può eseguire anche dopo il trapianto),
- Ricerca HSV-DNA, VZV-DNA, HHV-6-DNA, CMV-DNA, EBV-DNA, Enterovirus-RNA, West Nile Virus-RNA nei mesi estivi su sangue e liquor per donatori con sintomi neurologici e sospetta diagnosi di encefalite.

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

- HIV-RNA e/o
- HCV-RNA e/o
- HBV-DNA
- HEV- RNA

Per i donatori la cui anamnesi sia positiva per viaggi e/o provenienza da paesi in cui siano endemici gli agenti microbici sottoriportati, in assenza di specifiche indicazioni da parte del CNT, è obbligatorio contattare la second opinion nazionale:

- **West Nile Virus**
- **Zika virus**

- **Tripanosoma Cruzi (malattia di Chagas)**
- **Plasmodi malarici**
- **Flaviviridae (Febbre Dengue, Chikungunya, etc)**
- **Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV1)**
- **Dengue**

Esami Colturali

Da effettuare su sangue, urine, escreato o altro campione respiratorio, tampone rettale (anche in assenza di segni clinici di infezione, il giorno della donazione).

Valutazione biochimica

- Standard (da eseguire sempre)
 - Emocromo con formula
 - Piastrine
 - Creatininemia, Azotemia
 - Sodio, Potassio, Calcio e Cloro
 - Protidemia totale
 - Albuminemia
 - CPK – CPK-MB
 - Troponina
 - Glicemia
 - LDH
 - GOT
 - GPT
 - Bilirubina totale e diretta
 - Fosfatasi alcalina
 - gammaGT
 - Amilasi e lipasi
 - INR, PTT e Fibrinogeno
 - Esame urine completo
 - Emogasanalisi di base e al 100% di ossigeno
 - PSA (total/free) nei maschi di età > 50 anni
 - β HCG: la valutazione di β HCG ematica dovrebbe essere condotta in tutte le donne in età fertile decedute per emorragia cerebrale da causa sconosciuta. Nel caso in cui il dosaggio di β HCG venga effettuato al di fuori di queste indicazioni deve essere tenuto presente che nelle donne in post-menopausa si possono avere delle fluttuazioni dei valori di β HCG con lievi aumenti; in tali pazienti è preferibile spostare il cut-off di positività a 14 mUI/ml, ovvero è da considerarsi nel range di normalità un valore compreso tra 0 e 14 mUI/ml.
- Non Standard (da eseguire su richiesta)
Qualunque ulteriore esame verrà eseguito su richiesta del CRT/Centro Trapianti interessato concordandolo con il CNT Operativo.

Esami strumentali (da eseguire sempre)

- ECG

- Ecocardiogramma con valutazione della FE e del SIV
- Rx Torace
- Tac toraco-addominale
- Ecoaddome