



**Comitato di redazione:**

Commissione ADULTI della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica  
triennio 2017-2019

Edoardo Boselli rappresentante dei pazienti Lega Italiana Fibrosi Cistica  
Silvia Bresci, SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze  
Rosaria Casciaro, CRR della FC, IRCCS Giannina Gaslini, Genova  
Andrea Gramegna, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano  
Riccardo Guarise, CRR per la FC, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona  
Paola Iacotucci, CRR della FC dell'Adulto, Università Federico II, Napoli  
Barbara Messori, CRR della FC dell'Adulto, AOU S Luigi Gonzaga Orbassano, Torino  
Giovanna Pizzamiglio, CRR della FC Adulti, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano  
Elena Spinelli, CRR per la FC, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Coordinatore stesura:**

Silvia Bresci, SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze

Revisione esterna a cura dei Centri Trapianti di Siena, Milano, Palermo  
Con la collaborazione della Dr.ssa Beatrice Borchi, SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze

Prefazione a cura della Dr.ssa Graziella Borgo, Vicedirettore Scientifico Fondazione  
Ricerca Fibrosi Cistica Ontus

**Redazione:** settembre 2019

Con il contributo non condizionato di



È una pubblicazione

**INTERACTION**

Via Luciano, 15 - 20156 Milano

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo,  
senza autorizzazione scritta dell'editore.

Edizione fuori commercio, vietata la vendita.

Copia omaggio per gli Operatori Sanitari.

## Il trapianto polmonare in fibrosi cistica

Nella storia della fibrosi cistica l'era del trapianto di polmone si apre agli inizi degli anni novanta, con un avvio difficile rispetto al trapianto di altri organi. Oggi le ultime statistiche su grandi numeri indicano un'attesa media di vita dopo il trapianto di 9,5 anni (dati 2018 dell'International Society for Heart and Lung Transplantation) e le persone con fibrosi cistica mostrano spesso rispetto agli altri trapiantati migliore stato di salute e qualità di vita. Si può dire quindi che nel tempo sono stati ottenuti progressi decisivi. Lo conferma il fatto che oggi il trapianto di polmone è tema molto presente nei congressi, nella letteratura scientifica, nei progetti di ricerca dedicati a questa malattia, che ne indagano aspetti ancora sconosciuti e decisamente migliorabili. Tra le aree che potremmo definire migliorabili c'è anche quella della comunicazione dei curanti con il malato su questo argomento. Ci possono essere difficoltà da entrambe le parti. Può evocare una sorta di sconfitta nell'impegno profuso per le cure, una sentenza sul tempo a disposizione che si sta accorciando, il timore di una scelta senza via di ritorno. Il malato è a rischio di possedere informazioni frutto di passaparola e di storie personali. Spesso è una discussione rimandata. Ma è invece indispensabile parlare di trapianto, e fondamentale farlo in una finestra temporale dove non c'è ancora l'urgenza della decisione, in sostanza prima che ci sia l'impellente necessità di farlo. Questo non vuol dire assolutamente che il curante la ritenga l'opzione giusta per tutti, piuttosto sa che il discuterne è importante per ognuno. Per questo ci vogliono strumenti che facilitino la discussione. Nell'ambito di tale necessità s'inserisce questo testo, che fornisce le informazioni indispensabili a chi è affetto da fibrosi cistica e deve, perché invitato a farlo, o vuole di sua iniziativa, affrontare la discussione sul trapianto polmonare. Ancor più che in altre occasioni il possedere le informazioni giuste può restituire al malato il ruolo di persona e le competenze che alla persona spettano: consapevolezza e autonomia di decisione. In questo testo le informazioni sono scritte con linguaggio piano e privo di tecnicismi, con stile sintetico e pragmatico. Sono i fatti da conoscere, nero su bianco. Il piano degli argomenti è organico: si va da quelli apparentemente banali (l'elenco dei centri attivi in Italia nel trapianto polmonare FC) a quelli complessi e delicati: la differenza sostanziale fra la fase della valutazione (il referral) e l'effettivo inserimento in lista (listing), il tempo dell'attesa, l'intervento e il dopo intervento, fase per cui sono date opportune regole di comportamento. Sicuramente c'è dell'altro, che non è scritto e che va affrontato nella discussione: l'individualità dell'esito, i fattori favorevoli o sfavorevoli derivati dal quadro clinico personale, il bilancio fra la vita che il malato sta vivendo e quella possibile dopo il trapianto, quanta e quale; e altro ancora. Tutto questo può far parte della comunicazione diretta fra i curanti e la persona di cui prendono cura. Nella comunicazione diretta i curanti possono fondere realismo ed empatia (cosa più difficile da fare con la parola scritta) e far capire che la relazione terapeutica non sarà mai interrotta, qualunque sia la decisione che la persona intende prendere.

**Dr.ssa Graziella Borgo,**  
Vicedirettore Scientifico  
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Onlus



## INDICE

### In generale

- Che cos'è
- Quando è indicato
- Quando non è indicato o è controindicato
- Quali tipi di trapianto
- Referral e listing: trovare il tempo giusto
- La rete trapiantologica italiana
- I programmi
- La donazione di organi
- Il ricondizionamento dell'organo o EVLP (Ex Vivo Lung Perfusion)
- Il donatore a cuore non battente

### Il trapianto di polmone in fibrosi cistica

- Indicazioni e controindicazioni specifiche per la fibrosi cistica
- Referral: che cosa comporta, come è articolato
- Listing: è arrivato il momento
- Valutazione di idoneità all'inserimento in lista
- Iscrizione in lista d'attesa

### La fase pre-trapianto

- La lista d'attesa
- Preparazione al trapianto
- Vaccinazioni preliminari nel trapianto di polmoni

### Il trapianto

- La scelta del paziente e la chiamata
- Il "bridge" al trapianto
- L'intervento
- Il decorso post-operatorio

### Il follow up post-trapianto

- Monitoraggio post-trapianto

### Focus sulla terapia

- La terapia immunosoppressiva
- Complicanze del trapianto a breve e a lungo termine

### Complicanze del trapianto a breve e a lungo termine

- Infezioni
- Rigetto
- Il rischio tumorale

### Regole generali di comportamento

# In generale

## Che cos'è?

Il trapianto polmonare consiste nella sostituzione di uno o di entrambi i polmoni di un paziente affetto da una patologia respiratoria in fase terminale con polmoni sani prelevati da un donatore. Questo rappresenta ad oggi una **valida opzione terapeutica** per malattie respiratorie responsabili di insufficienza d'organo irreversibile e per le quali la possibilità di sopravvivenza a breve termine risulta compromessa nonostante la terapia medica e/o chirurgica massimale. Purtroppo, mentre per altre disfunzioni d'organo esiste la possibilità attraverso apparecchiature medicali di vicariare il ruolo dell'organo malato (ad esempio la dialisi per il rene), nel caso del polmone non esiste alcuna strategia medica che riesca a sostituire il lavoro dei polmoni.

## Quando è indicato

L'indicazione al trapianto è posta in base a criteri validati dall'esperienza maturata negli ultimi vent'anni nei principali centri trapianto. Poiché il trapianto di polmone è gravato da molti più rischi rispetto ad altri organi trapiantabili, l'indicazione viene posta quando la malattia polmonare comporta un'aspettativa di vita ipoteticamente inferiore a quella attesa dopo il trapianto o quando è ragionevole pensare che una complicità della malattia polmonare possa mettere a rischio la vita del paziente. Le indicazioni al trapianto polmonare individuano i pazienti che maggiormente possono beneficiare di questa opzione terapeutica, mentre le controindicazioni identificano quei soggetti in cui il rischio legato alla procedura supera i benefici attesi. Le indicazioni e le controindicazioni al trapianto sono ben codificate a livello internazionale, seppur soggette a possibili modificazioni dettate dal progredire delle conoscenze mediche e dalla valutazione multidisciplinare del team trapiantologico.

Le principali patologie che hanno un'indicazione al trapianto sono:

- **BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), in particolare l'enfisema**
- **IPF (fibrosi polmonare idiopatica) e altre fibrosi polmonari**
- **fibrosi cistica**

Altre: bronchiectasie, sarcoidosi, ipertensione polmonare primitiva, LAM (linfangioleiomiomatosi), istiocitosi a cellule di Langherans; alcune sindromi congenite e altre patologie rare, bronchiolite obliterativa con rigetto d'organo già trapiantato, bronchiolite obliterativa non legata a precedente trapianto.

## Quando non è indicato o è controindicato

Esistono condizioni cliniche che controindicano l'esecuzione di un trapianto polmonare per l'inaccettabile rischio operatorio o per l'elevatissimo rischio di gravi complicanze post-intervento.

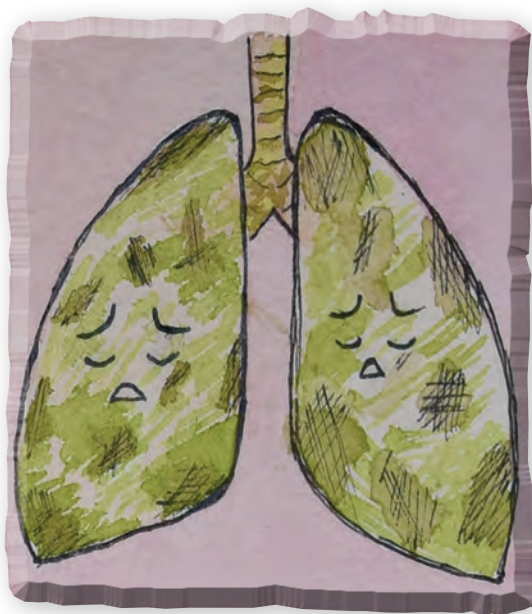
Negli anni, a livello internazionale, sono stati definiti criteri di esclusione che possono essere Assoluti (in genere inappellabili) o Relativi (da valutare caso per caso da parte del team multidisciplinare).



## Quali tipi di trapianto

A seconda delle patologie il trapianto può essere di un singolo polmone (monopolmonare) o di entrambi i polmoni (bipolmonare).

- **Monopolmonare:** in questo caso la scelta del polmone da trapiantare si basa sulla valutazione della funzionalità di entrambi i polmoni. Gli esami strumentali permettono di riconoscere il polmone meno funzionante così da indirizzare la scelta chirurgica. In alcuni casi non sussistono differenze funzionali tra i due, pertanto sarà trapiantato indifferentemente il polmone destro o il sinistro. Tra le patologie che beneficiano di questo tipo di trapianto si trovano l'enfisema, la fibrosi polmonare e tutte quelle patologie in cui non vi sono problematiche infettive e/o vascolari.
- **Bipolmonare:** in questo caso vengono sostituiti entrambi i polmoni, con tecnica sequenziale (un polmone alla volta) e trovano indicazione condizioni come la fibrosi cistica, bronchiectasie e tutti quei casi in cui sono presenti problematiche infettive importanti.



## Referral e listing: trovare il tempo giusto

Con il termine inglese "referral" si intende il momento in cui i curanti (medici ed equipe multidisciplinare) del paziente ritengono che sussistano i criteri per una valutazione iniziale per l'inserimento in lista di attesa di trapianto e richiedono una valutazione trapiantologica al team di un centro trapianti. Il termine "listing" indica, invece, il momento in cui il centro trapianti, dopo un'attenta valutazione, ritiene che sia arrivato il momento di intraprendere le indagini necessarie per l'inserimento effettivo in lista d'attesa. Referral e listing quindi possono non coincidere e tra i due momenti può passare del tempo; individuare la "finestra" temporale più idonea all'iscrizione in lista d'attesa per un trapianto non è sempre facile, considerando il delicato bilancio tra rischi teorici e benefici attesi e la natura progressiva della patologia polmonare. Un discorso a parte deve essere riservato alla recente disponibilità di farmaci modulatori della proteina CFTR, capaci a volte di modificare il declino della funzione polmonare; ad oggi non abbiamo dati disponibili sulla sopravvivenza di persone con malattia polmonare avanzata in terapia con tali farmaci, pertanto l'invio al centro trapianti non dovrebbe essere ritardato, basandosi sulla loro disponibilità o su un loro potenziale effetto futuro.



## La rete trapiantologica italiana

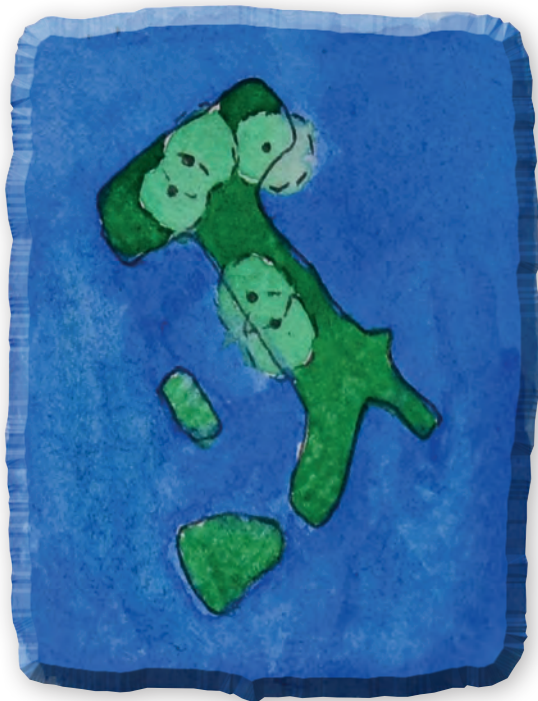
Il sistema sanitario trapianti è sicuramente una rete molto complessa e articolata con numerosi professionisti coinvolti. Ci sono due livelli principali:

1. **ISTITUZIONALE:** in cui agiscono il Ministero della Salute, la Conferenza Stato-Regioni, gli Assessorati e il Consiglio Superiore di Sanità che si avvalgono del Centro Nazionale Trapianti (CNT);
2. **OPERATIVO:** in cui agiscono il CNT, la Consulta, i Centri di Coordinamento (la cui principale funzione è quella di gestire direttamente il percorso donazione-trapianto nel territorio di competenza), i Centri di Trapianto (Unità operative complesse ad elevata competenza, non solo chirurgica), i Centri di Prelievo (Dipartimenti di emergenza del territorio, ovvero i Centri di Rianimazione, Neuro-rianimazione e/o Neurochirurgia dove solitamente transitano gran parte dei potenziali donatori), le Banche di tessuti e cellule, le ASL (dove i cittadini possono registrare la propria volontà in merito alla donazione) e i Centri Clinico-Assistenziali del territorio.

La struttura organizzativa dei trapianti prevede un organigramma a tre livelli cui fa capo il CNT, che si interfaccia con i Centri Regionali Trapianti (CRT) che a loro volta interfacciano con i Centri di Coordinamento Locale.

**CENTRI ITALIANI:** i centri attivi in Italia nel trapianto di polmone sono così distribuiti:

- **Nord:** Milano (Azienda Ospedaliera "Niguarda Ca' Granda" di Milano e Presidio Ospedale Maggiore Policlinico Milano), Torino (Azienda Ospedaliero-Universitaria "San Giovanni Battista" "Le Molinette"), Pavia (Fondazione IRCCS - Policlinico "San Matteo"), Padova (Azienda Ospedaliera Universitaria), Bergamo (Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti"), Bologna (Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi")
- **Centro:** Siena (Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria alle Scotte"), Roma (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", "Policlinico Umberto I")
- **Sud:** Palermo (ISMETT, Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione)





## I programmi

**PROGRAMMA EMERGENZE:** è stato introdotto dal CNT nel 2010, con l'intento di diminuire il tempo di attesa dei pazienti più critici, indiziando la priorità del paziente in questione su tutto il territorio nazionale.

I pazienti arruolabili devono essere già inseriti in lista di attesa per trapianto di polmone, avere un'età  $\leq 50$  anni, in assistenza respiratoria invasiva e/o con assistenza extracorporea respiratoria (ad esclusione del DECAP) e devono essere ricoverati in reparto di terapia intensiva di un centro trapianti di polmone. La richiesta di emergenza è valida per una settimana e può essere rinnovata al massimo per due volte. Al termine delle tre settimane l'emergenza decade ed il paziente può essere mantenuto in uno stato di anticipo. Per le richieste di emergenza in pazienti di età superiore ai 50 anni, i CRT e i centri trapianto si impegnano a valutare caso per caso la congruità della richiesta di emergenza e a darne informazione al CNT.

Esistono comunque dei criteri di esclusione all'arruolamento in lista di emergenza, quali:

- a) BMI indicativamente  $>30$  e  $<18$ ;
- b) sepsi grave (o infezione con germi pan-resistenti);
- c) insufficienza multiorgano;
- d) shock emorragico;
- e) danno neurologico evidente;
- f) durata del supporto superiore a 21 giorni.

Vi è possibilità di deroga parziale ad alcuni di questi criteri in casi selezionati con il consenso del CNT.

**PROGRAMMA PEDIATRICO:** vengono inseriti nel programma pazienti con età inferiore a 18 anni al momento dell'iscrizione. Va comunque sottolineato che le urgenze, anche di riceventi adulti, hanno priorità di assegnazione rispetto alla lista nazionale pediatrica. In caso di mancata richiesta di riceventi pediatrici l'organo verrà allocato secondo il programma eccedenze (vedi sotto).

**PROGRAMMA ECCEDENZE:** si definisce eccedenza l'organo che non viene utilizzato all'interno della regione sede del donatore. Per la gestione delle eccedenze sono state istituite due macro-aree:

1. Centro-Nord: Sardegna, Piemonte, Emilia Romagna, Toscana, NITp, Bolzano
2. Centro-Sud: suddivisa in due sub-aree
  - a. Area 1: Lazio, Calabria, Basilicata, Abruzzo-Molise, Umbria
  - b. Campania, Puglia, Sicilia

## L'ALLOCAZIONE DEGLI ORGANI

I Centri di Coordinamento Locale (Reparti di Rianimazione) devono segnalare al Coordinamento Regionale Trapianti tutti i soggetti sottoposti ad accertamento di morte. Congiuntamente viene valutata l'idoneità del donatore seguendo criteri definiti dallo stesso CNT. Il livello di rischio attribuito deve essere condiviso con il CNT.





In base ai dati anamnestici, clinici e strumentali il donatore viene classificato come:

- idoneo: in assenza di elementi che comportino un rischio di trasmissione di patologia;
- non idoneo: in presenza di rischio inaccettabile di trasmissione di patologia.

Il rischio potrà essere:

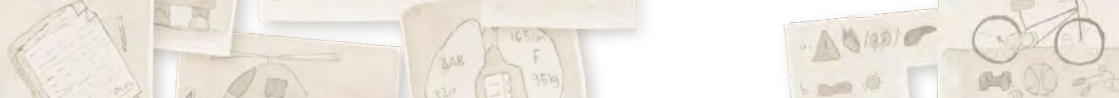
- trascurabile: il rischio non è tale da determinare patologia correlata al trapianto che possa aumentare il rischio di insuccesso del trapianto e/o di mortalità del ricevente;
- accettabile: rappresentato da una condizione clinica che rende il rischio del non trapianto sensibilmente superiore rispetto al rischio del trapianto stesso;
- inaccettabile: qualora siano presenti criteri assoluti di non idoneità.

Una volta valutata l'idoneità del donatore si passa alla valutazione dell'idoneità dell'organo da trapiantare che viene eseguita dagli operatori del singolo Centro Trapianti. Se l'organo è idoneo, il Centro Trapianti sceglie il ricevente in base alle sue caratteristiche clinico-antropometriche e alla gravità di malattia; il paziente viene contattato ed invitato a raggiungere il Centro Trapianti nel più breve tempo possibile.

## La donazione di organi

### Cosa dice la legge

La Dichiarazione di volontà a donare organi e tessuti è attualmente espressa nell'articolo 4 della Legge n. 91 del 1 Aprile 1999, dal Decreto Ministeriale dell'8 aprile 2000, aggiornato con il Decreto Ministeriale dell'11 aprile 2008. In particolare, nel comma 1 dell'articolo 4 della legge del 1999 si sottolinea che "...la mancata dichiarazione di volontà è considerata quale assenso alla donazione, secondo quanto stabilito dai commi 4 e 5 del presente articolo." È importante sapere però che nel nostro Paese il principio del silenzio-assenso "informato", sebbene previsto dalla Legge 91/99, non ha mai trovato attuazione, in quanto fermi ancora all'articolo 23 della stessa legge che ne regola le disposizioni transitorie. Secondo i dati del CNT aggiornati al 31 dicembre 2018 il numero di donazioni è in costante aumento da 329 donazioni nel 1992 a 1.680 nel 2018. Così come è in aumento l'attività di donazione (+24,4%), è in aumento anche quella di trapianto d'organo solido da 1.083 nel 1992 a 3.718 nel 2017 (di cui 3.407 da donatore deceduto), di cui di polmone 17 vs 143 rispettivamente. Purtroppo l'analisi dei dati fa emergere ancora un'Italia a due velocità in cui i volumi di attività delle regioni Centro-Settentrionali sono molto superiori a quelli del Sud. Attualmente le dichiarazioni di volontà rilasciate al 31.12.2018 (dati del CNT) sono variabili sul territorio nazionale riflettendo un gradiente decrescente Nord-Sud se rapportate al numero di abitanti per regione. In totale abbiamo 4 milioni e mezzo di dichiarazioni di cui l'81,2% sono dichiarazioni di consenso alla donazione. Esiste da poco la possibilità, nella maggior parte dei comuni italiani, di esprimere il consenso alla donazione al momento del rilascio della carta di identità. Come abbiamo già detto, il trapianto polmonare rappresenta l'unica soluzione per il trattamento dell'insufficienza respiratoria terminale. Il principale limite al suo impiego estensivo è dato dalla scarsa disponibilità di polmoni donati. Dati internazionali indicano che la percentuale di idoneità dei polmoni proposti per la donazione è intorno al 20%



ed in Italia tale percentuale è addirittura inferiore, circa il 17%. Tutto ciò ha chiaramente un notevole impatto sulla durata del periodo di attesa e sulla mortalità dei pazienti in lista, che risulta essere la più alta se confrontata a quella dei pazienti in attesa di trapianto di altri organi (fegato, rene). In particolare, il tempo medio di attesa in lista per il polmone è di 12 mesi e la mortalità in lista di attesa è ancora elevata seppur in calo, maggiore rispetto a quella per altri organi. Per tali motivi la ricerca si sta concentrando su diverse strategie per ridurre la disparità numerica tra donatori e riceventi, pur tuttavia senza un impatto clinico significativo allo stato attuale. In questo contesto si collocano due tecniche innovative, rappresentate dal ricondizionamento d'organo ex-vivo e dal donatore a cuore non battente.

### **Il ricondizionamento dell'organo o EVLP (Ex Vivo Lung Perfusion)**

La tecnica di ricondizionamento ex-vivo ha tre principali obiettivi: preservazione, valutazione e ricondizionamento del polmone prelevato da un donatore a cuore battente, ma deceduto per morte cerebrale. Questa metodica permette di incrementare significativamente la quota di organi idonei al trapianto, attraverso la "rigenerazione" di organi cosiddetti "marginali" o addirittura giudicati inizialmente non idonei al trapianto e renderli, dopo trattamento, adatti all'impianto. L'EVLP permette di "ripulire" l'organo del donatore con una soluzione particolare che garantisce l'eliminazione di tossine e dei liquidi e aspirando le secrezioni accumulatisi nei polmoni durante l'evento responsabile del decesso del donatore. Alla fine di tale trattamento, che dura circa 6 ore, è possibile effettuare una valutazione della funzione dei polmoni e decidere se effettivamente sono utilizzabili per il trapianto.

Il programma EVLP nasce al Policlinico Fondazione IRCC Ca' Granda di Milano nel 2014 ed è ormai diffuso a quasi tutti i Centri di Trapianto Italiani.

### **Il donatore a cuore non battente**

Tale tipo di donazione prevede l'utilizzo di un donatore in cui l'accertamento di morte viene effettuato con criterio cardiologico (decease after cardiac death-DCD) che prevede, in Italia, un periodo di osservazione di 20 minuti seguito, per il polmone, dal mantenimento in situ attraverso la perfusione ipotermica intrapleurica e con circolazione extracorporea. Il primo trapianto da donatore a cuore non battente in Italia è stato effettuato al Policlinico Fondazione IRCC Ca' Granda di Milano nel 2014 e si prospetta, grazie a questo nuovo approccio, un possibile implemento delle donazioni e quindi dei trapianti effettuati.



# IL TRAPIANTO DI POLMONE IN FIBROSI CISTICA

## Indicazioni e controindicazioni specifiche per la fibrosi cistica

### Indicazioni:

- FEV1 inferiore al 30% del predetto oppure rapido declino del FEV1 negli ultimi 12 mesi nonostante terapia medica massimale;
- 6MWT <400 metri;
- ipertensione polmonare (PAPs >35 mmHg stimata ecocardiograficamente o PAPg >25 mmHg rilevata al cateterismo cardiaco destro);
- insufficienza respiratoria cronica con ipossiemia isolata (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg) senza o con ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg). Necessità di ossigenoterapia cronica e/o inserimento di NIPPV (Ventilazione Non invasiva a Pressione Positiva);
- rapido declino clinico con frequenti riesacerbazioni polmonari associato a crescente necessità di antibiotico-terapia;
- scarso recupero post-trattamento;
- sviluppo antibiotico-resistenza;
- peggioramento dello stato nutrizionale nonostante supplementazione calorica;
- pneumotorace;
- ricorrenti episodi di emottisi non controllati da embolizzazione delle arterie bronchiali;
- frequente ospedalizzazione;
- classe funzionale IV WHO\*.

\*La classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) misura il grado di limitazione funzionale dei pazienti e viene valutata in base ai sintomi; per convenzione internazionale si usano i parametri standardizzati della New York Heart Association (NYHA) che distinguono quattro classi di pazienti, la quarta individua pazienti con sintomi respiratori anche a riposo.

### Controindicazioni:

#### Assolute

- Anamnesi positiva per patologie tumorali (da valutare caso per caso in base al tipo di tumore);
- concomitante disfunzione non controllata dalla terapia di un altro organo o apparato (cuore, rene, fegato); in casi molto selezionati, questa situazione può rappresentare un'eventuale opzione per trapianto combinato;
- importanti deformità toraciche e della colonna vertebrale;
- documentata incapacità nel seguire le cure mediche e di aderire al programma di follow-up;
- patologie di origine psichiatrica che impediscano un'efficace aderenza al programma di cure; i candidati devono essere psicologicamente stabili, consapevoli del significato del trapianto, consenzienti rispetto alla necessità di aderire alle cure;
- infezione respiratoria cronica da germi pan-resistenti o da infezioni non controllate;
- malattia aterosclerotica severa;
- instabilità clinica acuta come sepsi, infarto miocardico acuto, insufficienza epatica;
- diatesi emorragica non correggibile;
- obesità (BMI >35);
- incapacità ad effettuare un trattamento riabilitativo;
- abuso di sostanze stupefacenti, fumo di sigaretta attivo o interrotto recentemente (< 6 mesi).



## Relative

- Et  superiore a 65 anni;
- progressi interventi di chirurgia toracica;
- anamnesi patologica positiva per infezioni croniche a sede extrapolmonare, inclusa epatite B e C in fase attiva, infezione da HIV non controllata o per infezioni polmonari da batteri multiresistenti (es Burkholderia spp), micobatteri (M. abscessus) e funghi;
- grave malnutrizione BMI <15° percentile per pazienti di et  inferiore ai 20 anni o <18.5 kg/m<sup>2</sup> per pazienti adulti oppure obesit  di I grado (BMI tra 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>);
- osteoporosi severa sintomatica;
- necessit  di ventilazione meccanica invasiva o di supporto extracorporeo prolungato;
- insufficiente supporto sociale o familiare al paziente;
- malattia aterosclerotica stabile;
- co-patologie non compensate (diabete mellito, ipertensione sistemica, epilessia, etc).

## Problemi particolari in fibrosi cistica

L'infezione respiratoria cronica da parte di germi multiresistenti pu  costituire un problema clinico rilevante sia nella fase di attesa di trapianto, sia nella fase post-trapianto, perch  tali germi permangono nelle alte vie aeree e rappresentano un rischio infettivo aggiuntivo in corso di terapia immunosoppressiva. Dall'analisi dei dati disponibili in letteratura e dalle esperienze dei singoli centri emerge che la presenza nell'escreato di batteri con profilo di multiresistenza agli antibiotici nel periodo pre-trapianto (ad es di *Pseudomonas aeruginosa*, *Acromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*) nella maggior parte dei casi non influenza la sopravvivenza dopo l'intervento. Al contrario l'infezione respiratoria cronica da *B. cepacia* complex (BCC), in particolare *B. cepacia* genomovar III (un sottotipo anche detto *B. cenocepacia*) e da micobatteri non tubercolari, in particolare *M. abscessus* possono influire in modo negativo sulla sopravvivenza post-trapianto tanto da rappresentare rispettivamente una controindicazione assoluta e relativa all'iscrizione in lista di attesa. Vista l'importanza dell'argomento, il diverso atteggiamento dei Centri Trapianto Italiani ed Internazionali nei confronti di tali infezioni ci sembra opportuno rimandare la discussione su tali argomenti al colloquio con i curanti e con i referenti dei vari Centri Trapianti.

## Referral: che cosa comporta, come   articolato

Al momento della scelta di indirizzare un paziente al percorso trapiantologico, il Centro FC presenta il paziente all'equipe chirurgica e al team multidisciplinare del Centro Trapianti pi  adatto alle esigenze del paziente (referral). La valutazione presso il Centro Trapianti generalmente viene eseguita ambulatorialmente (possono essere necessarie pi  visite e indagini aggiuntive); solo in alcuni casi pu  essere richiesto un ricovero. Il parere conclusivo pu  essere favorevole all'inserimento in lista oppure l'indicazione pu  essere quella di un percorso di attesa sotto monitoraggio congiunto, nel caso in cui la tempistica sia prematura o siano emerse controindicazioni che devono essere risolte preliminarmente. Perci  il referral non implica automaticamente l'immediata valutazione e inserimento in lista di attesa, ma permette alla persona con FC, ai suoi familiari e curanti l'accesso e la conoscenza del team trapiantologico e l'opportunit  di considerare il trapianto un'opzione realistica.



## **Listing: è arrivato il momento**

Quando l'indicazione all'inserimento in lista d'attesa di trapianto polmonare viene confermata, il paziente viene spesso ricoverato presso il centro trapianti per eseguire le indagini necessarie alla valutazione conclusiva; altre volte il ricovero non è necessario e gli accertamenti vengono eseguiti in altro regime. Gli accertamenti necessari servono ad indagare in modo approfondito il coinvolgimento respiratorio e degli altri apparati la cui efficienza è indispensabile per un favorevole decorso operatorio e post-operatorio (evaluation).

Al momento non esiste un protocollo comune per tutti i centri trapianto logici. Di seguito un elenco generale degli accertamenti che possono essere richiesti.

### **Esami su sangue, urine, tamponi vari:**

- Gruppo sanguigno;
- Sierologie per patogeni vari ovvero ricerca di anticorpi protettivi nei confronti di alcune infezioni, base fondamentale per programma di vaccinazioni pre-trapianto;
- esami del sangue riguardanti la funzione epatica, renale, il metabolismo glucidico e osseo, la funzionalità tiroidea;
- ampio screening infettivologico per escludere le infezioni in atto;
- esame colturale per germi comuni e micobatteri dell'espettorato;
- tamponi nasali e faringei;
- Quantiferon (test stimolazione interferon-gamma per valutare eventuale progresso contatto con micobatteri).

### **Apparato cardiovascolare**

- Elettrocardiogramma (ECG) basale e/o ECG Holter 24 ore;
- ecocardiogramma per valutare la funzione cardiaca globale e in particolare del ventricolo destro con stima indiretta della presenza o meno di ipertensione polmonare;
- ecocardiogramma con bolle per studio di un eventuale shunt cardiaco: se negativo nessun'altra indagine, se dubbio o positivo necessari: doppler transcranico, ecocardiogramma transesofageo e valutazione cardiologica;
- cateterismo cardiaco destro per valutare le pressioni polmonari (in casi selezionati);
- coronarografia (nei pazienti con più di 40 anni o con anamnesi cardiologica positiva);
- scintigrafia cardiaca (MUGA) per valutare la funzionalità del ventricolo destro (in casi selezionati);
- ecocolordoppler per studio delle vene giugulari e degli accessi vascolari.

### **Apparato respiratorio**

- Rx torace e TAC torace (con scansioni in inspirio ed espirio);
- emogasanalisi arteriosa (EGA);
- spirometria con diffusione del monossido di carbonio (DLCO);
- broncoscopia (con esame microbiologico del BAL se possibile);
- scintigrafia polmonare di perfusione (utile a identificare il polmone meno funzionante).



## Altro

- Ecografia addome e collo;
- screening tossicologico;
- densitometria ossea (MOC) per valutare lo stato di mineralizzazione ossea in previsione della terapia steroidea, con successiva consulenza endocrinologica;
- Rx rachide dorsale e lombare;
- consulenza psichiatrica e psicologica;
- valutazione fisioterapica;
- valutazione nutrizionale;
- ortopantomografia (panoramica dentale) con eventuale visita odontoiatrica e bonifica dentale;
- TAC del massiccio facciale per studio dei seni paranasali e valutazione ORL.

## Indagini per prevenzione oncologica (esclusione di neoplasie)

- Per le donne: mammografia bilaterale (per donne con più di 40 anni o in presenza di alterazioni ecografiche), ecografia seno, PAP test;
- per gli uomini: PSA tot/free, ecografia addome inferiore e/o prostatica transrettale;
- ricerca sangue occulto fecale (SOF) se età superiore ai 50 anni e/o colonscopia se età superiore ai 50 anni.

## Valutazione di idoneità all'inserimento in lista

Completati gli accertamenti, si procede alla valutazione di idoneità del candidato al trapianto di polmoni che si articola come segue:

1. verifica dei requisiti e discussione collegiale con il team multidisciplinare composto dai chirurghi toracici, pneumologi, infettivologi, anestesisti e psicologi/psichiatri;
2. nel caso in cui siano emerse controindicazioni relative, si valutano le strategie possibili per il loro superamento;
3. colloquio esplicativo al paziente e richiesta di adesione al programma;
4. colloquio con i genitori (se minorenne) o con il convivente e/o familiari (se maggiorenne) per la valutazione del supporto al paziente.



## Iscrizione in lista d'attesa

L'iscrizione in lista d'attesa è un atto formale e sostanziale che ufficializza l'avvenuta iscrizione. Essa richiede:

- firma del consenso informato per l'inserimento in lista da parte del paziente (o genitori se minorenni);
- valutazione anestesiológica e firma del consenso all'anestesia e all'intervento chirurgico (paziente o genitori se minorenni)
- prelievo ematico per tipizzazione cellulare e conseguente iscrizione del candidato alla lista del Centro Interregionale di riferimento.

**Attualmente in Italia è possibile l'iscrizione ad un solo Centro Trapianti.** La legislazione nazionale prevede l'obbligo per tutti i sanitari coinvolti nel trapianto di mantenere il segreto professionale e d'ufficio sull'identità del donatore e del ricevente.



# LA FASE PRE-TRAPIANTO

## La lista d'attesa

Il periodo che trascorrerà dall'inserimento in lista al trapianto può avere tempo ed evoluzione variabili. L'attesa ha una durata non prevedibile poiché in occasione della disponibilità di un organo tra donatore e ricevente devono essere rispettati i criteri di compatibilità per gruppo sanguigno e per dimensioni. Anche l'evoluzione clinica del singolo paziente in lista d'attesa può essere molto variabile in funzione dell'aggravamento delle condizioni respiratorie o del subentrare di complicanze. Ogni peggioramento clinico può incrementare il rischio operatorio e condizionare il decorso post-trapianto. Dal momento dell'iscrizione in lista il paziente dovrà essere **rintracciabile in ogni momento** perché potrebbe ricevere la telefonata con la quale si comunica la disponibilità dell'organo. Questa può avvenire in qualunque ora del giorno o della notte. E' importante tener presente che, quando viene segnalata la disponibilità di un polmone idoneo, il paziente **ha a disposizione solo poche ore (3-4)** dalla chiamata per recarsi in ospedale. Per tale ragione la vicinanza geografica al Centro Trapianti prescelto risulta cruciale se non si attivino procedure di trasporto urgente (aereo) in caso di domiciliazione remota.



Per i pazienti residenti fuori regione può essere richiesto l'avvicinamento del domicilio al Centro Trapianti. Alcune ASL sono disponibili ad organizzare, in caso di chiamata, il trasporto in ambulanza o con altri mezzi di emergenza.

## Preparazione al trapianto

Nel corso del periodo che intercorre tra l'iscrizione in lista ed il trapianto stesso il paziente sarà sottoposto a controlli clinici e strumentali presso il Centro Fibrosi Cistica di riferimento la cui cadenza sarà dettata dalle condizioni cliniche del paziente. Ogni variazione clinica, anche lieve, deve essere segnalata ai medici del Centro FC e affrontata con tempestività e terapie adeguate. Spesso è necessario impostare un programma di allenamento o ricondizionamento allo sforzo per recuperare e mantenere adeguati tono muscolare e performance cardio-respiratoria. Al paziente viene

richiesta la massima collaborazione sia in termini di aderenza alle cure sia in termini di disponibilità ad ottimizzare ogni aspetto riguardante la sua salute (stato nutrizionale, metabolico, psicologico, infettivo, riabilitativo) con il supporto di tutti i professionisti dell'equipe multidisciplinare del Centro FC e del Centro Trapianti. Arrivare al trapianto in buone condizioni può condizionare positivamente l'esito dell'intervento e il successivo recupero. Il Centro FC di riferimento deve aggiornare regolarmente il Centro Trapianti circa il monitoraggio clinico del paziente.

### **Vaccinazioni preliminari al trapianto di polmoni**

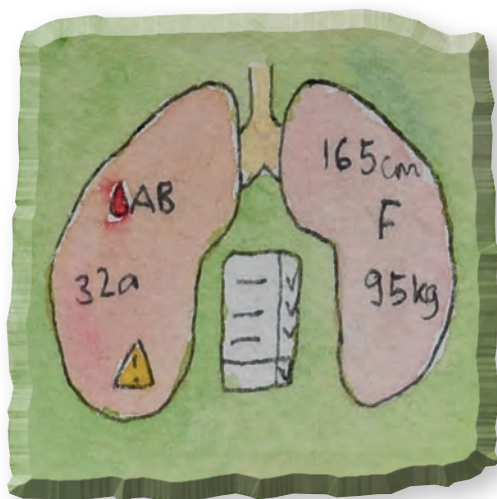
Nel periodo di attesa, i pazienti candidati al trapianto polmonare dovrebbero completare un adeguato ciclo vaccinale secondo le indicazioni del Centro Trapianti di riferimento. Durante il primo anno post-trapianto la condizione di immunosoppressione può rendere meno efficace l'azione dei vaccini, per tale motivo il completamento delle vaccinazioni mancanti è fortemente raccomandato in fase pre-trapianto. Il Centro Trapianti potrebbe consigliare l'estensione della copertura vaccinale anche ai familiari, in particolare a tutti i conviventi sia nella fase pre- che post-trapianto è consigliata la vaccinazione antinfluenzale durante la stagione invernale.

## **IL TRAPIANTO**

### **La scelta del paziente e la chiamata**

La disponibilità di un potenziale donatore di polmoni è comunicata al Centro di Coordinamento Interregionale dei trapianti (CNT e NITp) che secondo criteri prestabiliti attribuisce ad uno specifico centro la possibilità di prelevare gli organi. In ogni Centro Trapianti esiste la figura del Responsabile del Programma di Trapianto di Polmone che aggiorna regolarmente la lista d'attesa. Sulla base di essa viene identificato il potenziale ricevente che, come abbiamo già detto, deve essere compatibile con il donatore per gruppo sanguigno e dimensioni degli organi. Quando si rende disponibile un potenziale donatore la scelta del paziente in lista viene effettuata in base a:

- gruppo sanguigno (A, B, AB, O), che costituisce il criterio primario di assegnazione dell'organo;
- affinità dimensionale tra il donatore e il ricevente;
- gravità delle condizioni cliniche dei pazienti in lista;
- tempo trascorso in lista di attesa;
- età del donatore e del ricevente.



Il Responsabile del Programma di Trapianto contatta i medici curanti del paziente candidato per accertarsi delle sue condizioni, che devono essere stabili. Le attività sul donatore e la preparazione del paziente all'intervento devono essere sincronizzate. Se non subentrano controindicazioni, sia nel donatore che nel ricevente, si procede all'intervento chirurgico, altrimenti il paziente viene rinvio al proprio domicilio. Pertanto alla chiamata non necessariamente corrisponderà l'esecuzione del trapianto.

### Il "bridge" al trapianto

A volte le condizioni cliniche di un paziente in lista d'attesa possono aggravarsi e diventare critiche nonostante l'ottimizzazione della terapia medica e della ventilazione non invasiva. In queste circostanze il caso verrà discusso a livello collegiale per verificare la presenza dei requisiti necessari all'attivazione del programma nazionale di EMERGENZA. Ormai da diversi anni è possibile ricorrere ad una tecnica denominata **ECMO** (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) che consente di migliorare gli scambi gassosi del paziente, arricchendo il sangue di ossigeno ed eliminando parte dell'anidride carbonica che, in caso di insufficienza respiratoria grave, tende ad accumularsi. Si tratta di una tecnica invasiva che può esporre a complicanze anche severe, ma che consente di ossigenare adeguatamente il paziente nei casi in cui l'intubazione e la ventilazione meccanica non diano buoni risultati.

### L'intervento

Il trapianto polmonare è un intervento complesso con un'ottima percentuale di riuscita ma non privo di mortalità intra- e peri-operatoria (che si attesta attorno al 2%). La preparazione del paziente ha la durata di almeno un'ora e prevede il monitoraggio cardio-respiratorio, l'anestesia e altre manovre preparatorie. L'intervento vero e proprio invece inizia quando in sala operatoria arriva l'organo del donatore. Il trapianto bipolmonare si effettua in genere tramite incisione sottomammaria; l'equipe chirurgica provvede alla rimozione del primo polmone "malato", al posizionamento del polmone donato e alla sutura tra i vasi sanguigni (arterie e vene) e le vie aeree del donatore con quelli del ricevente. In seguito si provvede a rimuovere il secondo polmone malato e a trapiantare il secondo polmone donato. In assenza di complicanze maggiori il trapianto bipolmonare richiede circa 8-10 ore.





## Il decorso post-operatorio

La degenza in ospedale dopo l'intervento chirurgico si divide in due fasi:

- Terapia Intensiva (Rianimazione);
- Reparto di Chirurgia Toracica/Reparto di Pneumologia.

### La degenza in Terapia Intensiva

Il paziente dopo l'intervento chirurgico verrà trasferito nel reparto di Terapia Intensiva dove verrà effettuato un continuo monitoraggio di tutti i parametri vitali (funzione cardiaca, pressione arteriosa, funzione respiratoria, diuresi, etc.). Per consentire questo monitoraggio e l'assistenza continua verranno posizionati all'inizio dell'intervento, a paziente già addormentato, i seguenti presidi:

- tubo endotracheale con cui il paziente viene ventilato attraverso una macchina durante tutto l'intervento fino alla ripresa della piena attività respiratoria autonoma. Il paziente viene estubato (rimosso il tubo) non appena lo stato di coscienza e la funzione polmonare lo permetteranno;
- tubi di drenaggio inseriti nel torace per eliminare i liquidi che, a seguito dell'intervento si formano all'interno della cavità toracica (sangue e siero). I tubi di drenaggio vengono rimossi gradualmente nei giorni successivi all'intervento;
- alcuni cateteri morbidi inseriti nelle vene e in arteria che permettono di controllare la funzione del cuore, le pressioni intratoraciche, il monitoraggio degli scambi respiratori (emogasanalisi) e dei valori ematici senza dover eseguire prelievi continui;
- un catetere vescicale;
- un sondino nasogastrico;
- delle placche posizionate sulla cute e collegate al monitor per la lettura continua del ritmo cardiaco.

La degenza in Rianimazione può avere decorso variabile a seconda che il post-operatorio si svolga in modo regolare (1-2 giorni) o sia caratterizzato dallo sviluppo di complicanze (anche settimane). Durante i primi giorni post-trapianto sono più frequenti le complicanze chirurgiche e in alcuni casi potrebbe essere necessaria la revisione dell'intervento da parte dei curanti chirurgici in sala operatoria. E' importante che il paziente attivi al più presto la sua funzione motoria che gli consentirà di tossire efficacemente e di muoversi sia a letto che fuori dal letto. Il controllo del dolore post-operatorio è ottenuto attraverso somministrazione di analgesici con un piccolo catetere spinale (epi- peri-durale) e/o in somministrazione endovenosa.

### La degenza in reparto

Superato il periodo critico, il paziente sarà trasferito in un reparto di Chirurgia Toracica o internistico (Pneumologia) dove viene proseguita la terapia medica e messa appunto la terapia antirigetto. Viene inoltre impostato un adeguato programma fisioterapico atto alla ripresa funzionale polmonare e motoria. Si provvede infine alla rimozione graduale dei drenaggi toracici, al monitoraggio delle possibili complicanze post-intervento e all'educazione del paziente all'autonoma gestione della terapia farmacologica. Nei primi giorni dopo il trapianto è normale sentirsi stanchi e affaticati, ma è indispensabile collaborare con infermieri e fisioterapisti per un più rapido recupero dell'autonomia.



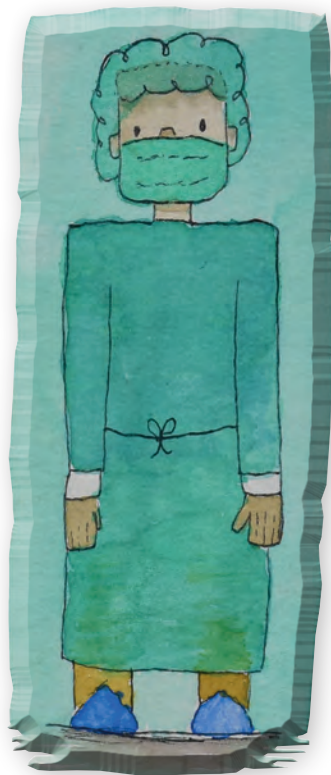
La durata della degenza nei diversi reparti può essere molto variabile. In genere la degenza minima è 3-4 settimane, ma potrebbe anche protrarsi a più settimane o rendersi necessario un periodo di riabilitazione post-degenza presso strutture qualificate.

Per la tutela del paziente trapiantato immunodepresso è molto importante attenersi alle regole del reparto per prevenire il più possibile le infezioni (un solo visitatore alla volta, che non sia portatore o convalescente da eventi morbosi possibilmente trasmissibili es. influenza, tosse, malattie infettive, l'utilizzo di presidi di barriera, come mascherine, camici sterili e guanti, per contenere la trasmissione di possibili infezioni). Alla dimissione verranno rilasciate una relazione clinica per i curanti con le prescrizioni mediche e il piano delle visite di controllo. Le modalità prescrittive e di erogazione di farmaci e presidi potrebbe variare da Regione a Regione. Spesso viene fornito un libretto educativo che riassume le informazioni ricevute dal personale medico e paramedico durante la degenza.

## IL FOLLOW UP POST-TRAPIANTO

### Monitoraggio post-trapianto

Una volta dimesso al domicilio, nell'immediato post-trapianto, il paziente dovrà eseguire dei controlli ambulatoriali presso il Centro Trapianti per il monitoraggio delle ferite chirurgiche e di tutti gli aspetti relativi al trapianto. Con il tempo, la maggior parte dei pazienti trapiantati ritorna a svolgere una vita normale (lavoro, scuola, viaggi, etc.) avendo cura di dedicare parte del tempo alle cure personali, all'attività fisica, all'assunzione corretta dei farmaci, alla fisioterapia e alle visite mediche.





Da un punto di vista di spesa sanitaria, al momento della dimissione dall'ospedale sarà rilasciata al paziente una certificazione di esonero dalla partecipazione alla spesa sanitaria relativo alla patologia "trapianto d'organo", che si affiancherà all'esenzione per patologia "fibrosi cistica" e che è consigliabile portare sempre con sé.

L'ambiente che accoglierà il paziente al suo rientro a domicilio dovrà essere preparato, con adeguata "bonifica" dell'ambiente domiciliare per minimizzare il rischio di possibili infezioni:

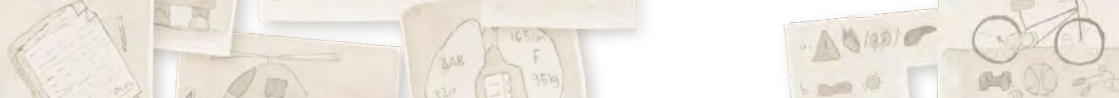
- lavare/sterilizzare tende, tappeti, cuscini del divano, divano;
- comprare nuovi cuscini del letto e buttare i precedenti;
- lavare accuratamente l'auto (cruscotto, sedili, etc.);
- controllare bene le pareti di casa, se possibile imbiancare a nuovo per eliminare possibili muffe;
- sterilizzare o sostituire i precedenti residui medici inalatori (es aerosol, PEP mask);
- lavare tutti gli abiti del paziente ad alta temperatura e con aggiunta di igienizzanti;
- eliminare le piante in casa e in particolar modo dalla camera da letto;
- evitare di entrare in contatto con terra e terricci poiché fonte di funghi potenzialmente infettanti;
- se il coniuge/convivente è raffreddato o ha una sospetta infezione respiratoria o altro è preferibile dormire in stanze separate ed utilizzare biancheria da bagno personale.



Il **primo anno** dal trapianto è senz'altro il periodo più delicato, dove il paziente deve trovare un nuovo equilibrio con l'organo trapiantato. L'assunzione di dosaggi elevati di terapia immunosoppressiva espone il paziente al maggior rischio di infezioni; anche il rischio di rigetto è più elevato. Per questo motivo nei primi 3 mesi i controlli medici saranno molto frequenti (ogni 7-10 giorni).

Ad ogni controllo medico saranno eseguiti:

- esami ematici (emocromo, funzione renale ed epatica, indici infettivi e dosaggio ematico dei farmaci antirigetto);
- spirometria;
- visita medica.



Alla prima visita post-trapianto saranno eseguiti inoltre una radiografia del torace, un elettrocardiogramma ed un'emogasanalisi. Successivamente radiografie, TC torace, emogasanalisi o altri esami specialistici saranno eseguiti sulla base delle necessità cliniche. Verranno inoltre eseguite con regolarità, a seconda delle indicazioni dei fisioterapisti, test del cammino e valutazioni fisioterapiche complete.

**0-3 mesi:** la quantità di farmaci assunti in questo periodo sarà massima con possibili effetti collaterali. In questo periodo devono essere evitati i contatti sociali con persone esterne al nucleo familiare per ridurre al minimo la possibilità di contagio. Attenzione particolare va posta ai bambini, possibile fonte di infezioni.

**3-6 mesi:** durante questo periodo le visite ambulatoriali, se le condizioni cliniche lo permettono, si diradano in genere ogni 2-3 settimane. Si possono iniziare ad avere alcuni contatti sociali in luoghi sicuri, puliti e ben areati (non locali chiusi) e a condizione che i visitatori godano di ottima salute.

**6-12 mesi:** in questi mesi si completa la fase di stabilizzazione. Il paziente può riprendere a lavorare (a condizione di avere un ambiente idoneo), a frequentare amici e bambini. Le regole del buon senso sono indispensabili anche dopo anni dal trapianto.

Durante il follow-up post-trapianto e, in modo particolare, nel primo anno, verranno eseguiti esami strumentali e diagnostici seriati atti a valutare la funzionalità dell'organo trapiantato e ad escludere la presenza di rigetto:

**broncoscopia con biopsie transbronchiali:** da eseguirsi in genere a 3, 6 e 12 mesi dal trapianto e/o ogni qualvolta le condizioni cliniche e funzionali lo richiedano (es peggioramento dei valori spirometrici, sospetto rigetto, etc.);

**TAC torace:** da eseguirsi come routine a intervalli regolari dopo il trapianto e, anche in questo caso, ogni qualvolta le condizioni cliniche e funzionali lo richiedano;

**monitoraggio ematico dei valori di anticorpi** specifici che si possono sviluppare contro l'organo trapiantato: da eseguirsi come controllo standard a intervalli regolari dopo il trapianto (si tratta di un semplice prelievo di sangue).

## FOCUS SULLA TERAPIA

### La terapia immunosoppressiva

La terapia dopo il trapianto si basa fondamentalmente sull'assunzione dei farmaci anti-rigetto che inibiscono il sistema immunitario utilizzando meccanismi diversi. Il sistema immune ha normalmente la funzione di riconoscere tutto ciò che è estraneo al nostro organismo. Riducendone la funzione questi farmaci diminuiscono sia la risposta nei confronti dell'organo trapiantato (evitando così il rigetto), sia quella diretta contro batteri e virus (esponendo perciò il paziente ad un maggior rischio di infezioni) che verso le cellule tumorali (incrementando il rischio di tumori). Non è superfluo ribadire che la corretta assunzione di questa terapia è indispensabile per la buona riuscita del trapianto e del follow-up. E' importante sapere che molti farmaci anche di uso comune possono influire sulla terapia immunosoppressiva o potenziarne gli effetti collaterali dannosi (solo ad esempio: claritromicina, antinfiammatori e antidolorifici, antifungini, etc). Pertanto è indispensabile non assumere spontaneamente farmaci che prima del trapianto si assumevano liberamente se non su prescrizione medica.



Nell'immediato post-trapianto è necessario in genere assumere 3 classi di farmaci:

- **steroidi, in genere prednisone** a dosaggi dapprima elevati e poi progressivamente minori. Il farmaco va assunto al mattino alle ore 8 a stomaco pieno;
- **Inibitori della calcineurina (es. tacrolimus, ciclosporina)**; questi farmaci vanno presi rigorosamente LONTANO dai pasti, ovvero 1 ora prima o 2 ore dopo aver mangiato, per non ridurre l'assorbimento da parte dell'intestino. Il livello di questi farmaci nel sangue sarà monitorato ad ogni visita ambulatoriale. Pertanto è importante ricordare che il mattino della visita il farmaco dovrà essere assunto solo DOPO aver eseguito i prelievi di sangue per non alterare i valori ottenuti. In ultimo si raccomanda il divieto di assunzione di SUCCO DI POMPELMO che va ad alterare il livello del farmaco;
- **antimetaboliti (es azatioprina, micofenolato)** è la terza classe di farmaci immunosoppressori che completa il regime di base ma la cui eventuale sospensione per effetti collaterali non compromette la validità dell'immunosoppressione.

I farmaci sopraindicati appartengono alle 3 classi principali di immunosoppressori. Durante l'iter post-trapianto potranno comunque essere sostituiti con altri immunodepressori a seconda delle complicanze o delle nuove malattie che potranno insorgere (es. inibitori dell'mTOR come everolimus e sirolimus).

La terapia immunosoppressiva non è priva di **effetti collaterali**. Riportiamo alcune tra le più frequenti:

- ritenzione di liquidi e aumento di peso;
- fragilità capillare (incremento dei lividi cutanei al minimo trauma);
- incremento dell'appetito e innalzamento della glicemia (soprattutto per i pazienti già diabetici, ma non solo);
- transitoria perdita di capelli;
- ipertensione arteriosa;
- aumento del colesterolo e dei grassi nel sangue;
- formicolii alle mani/piedi o altre parti del corpo, tremori agli arti superiori;
- peggioramento della funzione renale;
- osteoporosi;
- riduzione della vista (peggioramento della miopia) o comparsa di cataratta;
- riduzione dei globuli bianchi e dei globuli rossi;
- diarrea.

La possibilità di sviluppare alcuni di questi effetti collaterali, riguardanti aspetti e organi estremamente diversi tra loro, necessita della compartecipazione durante il follow-up di diverse figure specialistiche. In ogni Centro Trapianti esiste un team multidisciplinare che comprende infettivologi, cardiologi, nefrologi, endocrinologi, diabetologi, otorinolaringoiatri ed ancora altri specialisti indispensabili per affrontare con competenza tutte le possibili complicanze.



**REMIND: LA TERAPIA E' INDIVIDUALE. E' IMPORTANTE NON SMETTERE L'ASSUNZIONE DELLE MEDICINE O ASSUMERE ALTRI MEDICAMENTI DI PROPRIA INIZIATIVA.**

### **Complicanze del trapianto a breve e a lungo termine**

Abbiamo già detto che un'eccessiva inibizione del sistema immunitario predispone il paziente ad un maggior rischio infettivo e viceversa un'insufficiente inibizione di questo sistema conduce al rigetto dell'organo trapiantato. Per questo motivo le complicanze più frequenti e gravi nel periodo post-trapianto sono le **infezioni** e il **rigetto**.

#### **Infezioni**

Le complicanze infettive rappresentano la più importante causa di morbidità e mortalità dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido. Il polmone è l'unico organo solido trapiantabile a diretto contatto con l'ambiente esterno: ciò lo espone ad un maggior rischio di infezioni rispetto agli altri organi. I principali agenti patogeni responsabili di malattia nel post-trapianto sono specie batteriche, fungine, virali e parassitarie che, normalmente, non causano malattia nel soggetto immunocompetente. Un fattore cruciale è il tempo trascorso dal trapianto: la frequenza e la gravità delle infezioni è maggiore nel primo periodo, quando l'immunosoppressione è massima, ma deve considerarsi a rischio qualsiasi momento della vita post-trapianto.

Per praticità vengono distinti tre intervalli temporali:

- nel primo mese le infezioni più frequenti sono di natura nosocomiale, sono cioè sostenute da batteri o funghi acquisiti in ospedale;
- dal secondo al sesto mese post-trapianto l'immunosoppressione è stabile, i patogeni sono in genere opportunisti di varia natura (virus come HSV, CMV, EBV, funghi come *Aspergillus*, parassiti come *Toxoplasma gondii*, etc.);
- dopo sei mesi dall'intervento la terapia immunosoppressiva viene ridotta e le infezioni sono più spesso di tipo respiratorio ed acquisite in comunità.

Sebbene il maggior numero di infezioni sia di origine batterica e virale, quelle fungine sono associate ad una mortalità più elevata. *Candida* e *Aspergillo* sono i funghi di più frequente riscontro nei pazienti trapiantati di polmone.


Le regole di comportamento e le profilassi farmacologiche consigliate per alcuni di questi patogeni (ad esempio il Bactrim per *P. jiroveci*) aiutano a contenere il rischio infettivo.

Il monitoraggio clinico frequente ha lo scopo di identificare e trattare precocemente tutte le infezioni; a tale riguardo la febbre, sintomo spia di un processo infettivo in atto, non deve mai essere sottovalutata.

#### **Rigetto**

Il rigetto si verifica quando il sistema immune, nonostante l'inibizione farmacologica riconosce l'organo come estraneo e lo "attacca". Si riconoscono 3 differenti tipi di rigetto, che hanno tempistiche, caratteristiche e terapie differenti.

**Rigetto acuto cellulare:** si sviluppa nei primi mesi e in genere al massimo entro l'anno dal trapianto. È dovuto ad un "attacco" rapido e imponente del sistema immunitario



nei confronti dell'organo trapiantato. È caratterizzato da una perdita della funzione polmonare (riduzione del FEV<sub>1</sub> alla spirometria) e può essere asintomatico o essere avvertito dal paziente come sensazione di mancanza di fiato, febbricola, tosse secca. Nel sospetto di rigetto acuto il paziente sarà rapidamente valutato e verranno eseguiti degli accertamenti: TAC del torace (per escludere la presenza di polmoniti o altro) e broncoscopia con esecuzione di biopsie transbronchiali (piccole biopsie della parete dei bronchi del polmone trapiantato). Il materiale prelevato con le biopsie sarà poi analizzato nel laboratorio di anatomia patologica per verificare la presenza o meno delle cellule tipiche del rigetto acuto. Fatta la diagnosi, la terapia consiste solitamente in alte dosi di cortisone per via endovenosa così da spegnere la risposta immunitaria. Concluso il ciclo terapeutico si potrà assistere a recupero totale o parziale dei valori spirometrici.

**Rigetto acuto umorale:** si può sviluppare più spesso nei primi mesi post-trapianto e consiste nell'attacco da parte di anticorpi anti-polmone donato delle strutture polmonari. Si manifesta in modo simile al rigetto cellulare. Viene diagnosticato utilizzando anche la ricerca di tali anticorpi nel sangue. Si tratta con plasmaferesi, cortisone e altri farmaci adatti.

**Rigetto cronico:** si sviluppa in genere dopo almeno 6 mesi dal trapianto ed è dovuto ad un lento ma inesorabile "attacco" del sistema immune nei confronti dell'organo trapiantato. Anche in questo caso il rigetto può instaurarsi in modo "silente" o provocare sintomi come la dispnea (soprattutto sotto sforzo) e la tosse secca. In questo caso il calo della funzione polmonare non è rapido e massivo come nel rigetto acuto ma i valori spirometrici potrebbero ridursi lentamente. Non esiste attualmente una terapia risolutiva.

Esistono diversi tipi di rigetto cronico, i più frequenti sono:

- bronchiolite obliterante (Bronchiolitis Obliterative Syndrome, BOS): fenomeno caratterizzato dall'accumulo di materiale infiammatorio a livello dei piccoli bronchi con conseguente riduzione del loro diametro e ostruzione dei bronchi stessi permettendo dunque un passaggio minore di aria. Il processo infiammatorio cronico responsabile della BOS può essere scatenato non solo da eventi infettivi ma anche da altri tipi di patologie che tendono a creare infiammazione a livello polmonare. Una di queste è il reflusso gastro-esofageo: la cronica risalita di materiale acido proveniente dallo stomaco nell'esofago aumenta il rischio di "microaspirazioni" di materiale a livello polmonare. È fondamentale quindi prevenire, se possibile, e trattare al più presto il reflusso gastro-esofageo così da limitare le possibili cause della BOS;
- sindrome restrittiva (Restrictive Allograft Syndrome, RAS): è una forma più rara di rigetto cronico caratterizzata da deposito di tessuto fibroso a livello polmonare. Il polmone diventa più rigido, più duro e può verificarsi precocemente un'alterazione degli scambi respiratori (con necessità di supplementazione di ossigeno) a causa dell'ispessimento delle pareti alveolari responsabili degli scambi gassosi. Per questo tipo di rigetto cronico non sono stati trovati fattori scatenanti particolari, a differenza della bronchiolite obliterante.

Una recente revisione della nomenclatura ha individuato nel termine disfunzione cronica dell'allo-graft polmonare (Chronic Lung Allograft Dysfunction, CLAD) una

condizione di decremento della funzione del graft diagnosticata sulla base di esami spirometrici, all'interno della quale fare rientrare entrambe le forme di rigetto cronico descritte (BOS e RAS). Dal punto di vista farmacologico, essendo l'infiammazione costante alla base di alcune forme di rigetto cronico, da alcuni anni sono stati introdotti dei farmaci antinfiammatori al fine di smorzare e rallentare questo processo. I principali sono l'azitromicina e un farmaco usato come antinfiammatorio ed antiasmatico, il montelukast. Entrambi i farmaci hanno dato discreti risultati in termini di stabilizzazione della progressione di malattia. In termini non farmacologici invece sono disponibili alcune procedure che hanno il fine di modulare il sistema immunitario (la fotoaferesi extracorporea) o di eliminare gli anticorpi in eccesso (plasmaferesi): in entrambi i casi si effettua una specie di dialisi del sangue che viene trattato o purificato e reiniettato nell'organismo.

### Il rischio tumorale

Il sistema immunitario in un soggetto immunocompetente sorveglia la corretta crescita e differenziazione delle cellule ed invia cellule 'atipiche', come le cellule tumorali nei loro primi stadi di sviluppo, alla morte cellulare. Questo meccanismo nel soggetto con immunosoppressione farmacologica risulta meno efficiente. I più comuni tumori nella vita post-trapianto risultano essere alcune neoplasie cutanee, in genere ad andamento poco aggressivo. Accanto ad esse ricordiamo anche un aumentato rischio di sviluppare tumori del tratto gastroenterico, soprattutto a carico del colon-retto, e del sangue (ad esempio i linfomi), anche se con frequenza minore. Per tale ragione è importante che i pazienti seguano un programma regolare di controlli (screening) a scopo di prevenzione e diagnosi precoce. Gli esami che vengono più comunemente richiesti sono la ricerca di sangue occulto nelle feci ed eventuale endoscopia digestiva, visite dermatologiche con mappatura dei nevi e, per le pazienti di sesso femminile, regolari visite ginecologiche con PAP test, eco/mammografia e per i pazienti maschi PSA ed ecoprostatica.

## REGOLE GENERALI DI COMPORTAMENTO


Si tratta di norme igieniche-preventive consigliate per contenere le complicanze infettive e prevenire quelle tumorali.

### 1. Indossare una maschera.

È consigliato indossare sempre una maschera in luoghi affollati o ospedali, e anche in caso di vento che fa risalire e circolare la polvere che contiene l'Aspergillus.





- 
- 1. Evitare gli ambienti affollati.** È buona regola che il soggetto trapiantato osservi alcune precauzioni, ad esempio programmare di andare al ristorante presto, frequentare il cinema al pomeriggio piuttosto che alla sera, evitare di invitare a casa propria molte persone in una sola volta. A questo proposito è meglio limitare le visite per i primi mesi dopo il trapianto.
  - 2. Svolgimento dei lavori domestici.** Non sollevare carichi pesanti nei primi sei mesi dopo l'intervento ed evitare tutte le occupazioni che espongono a polveri e fumi.
  - 3. Animali.** Se il paziente è abituato a tenere in casa animali, può continuare a farlo. Evitare però il contatto diretto con l'animale (non deve dormire sul letto) e la pulizia delle lettiere. È utile inoltre portare l'animale dal veterinario spesso per le visite di controllo.
  - 4. L'influenza di stagione.** Innanzitutto, è opportuno che i membri della famiglia si vaccinino contro l'influenza. Non tutti i Centri Trapianti consigliano la vaccinazione del paziente trapianto nel primo anno dopo l'intervento; in ogni caso a causa dell'immunosoppressione intensa il vaccino potrebbe avere minore efficacia. **LAVARSI LE MANI** quante più volte possibile. Evitare inoltre di usare bicchieri, piatti o posate che sono stati adoperati precedentemente da altre persone.
  - 5. Utilizzare crema solare a schermo totale** e indossare un qualsiasi berretto per il rischio aumentato di tumori cutanei.

**Alimentazione:** deve essere finalizzata a riacquistare uno stato nutrizionale adeguato ed a mantenere un buon transito intestinale (ricordarsi che rimane la propensione del paziente FC per le occlusioni intestinali). E' consigliato limitare l'utilizzo di zuccheri semplici perché, assumendo il cortisone, le glicemie tendono ad aumentare. Data l'immunodepressione occorre porre molta attenzione a **LAVARE** frutta e verdura ed evitare il consumo di carni e pesce **CRUDI**. È buona norma non mangiare cibi avanzati e riscaldati. Il vino e gli alcolici possono interferire con i farmaci assunti quotidianamente, quindi se ne sconsiglia l'assunzione che comunque dovrebbe essere solo occasionale. I farmaci immunosoppressori possono contribuire al sovrappeso o all'obesità. Occorre discutere con la dietista un piano alimentare per ridurre questi rischi, facilitanti anche l'insorgenza di ipertensione arteriosa. Occorre inoltre verificare la situazione della densità minerale dell'osso, che tende a migliorare nel post-trapianto ma che può anche rimanere compromessa per l'uso continuo della terapia cortisonica.

**Esercizio fisico:** l'iter riabilitativo prevede due fasi, post-operatoria immediata e a medio-lungo termine. Nell'immediato post-operatorio, appena il soggetto è clinicamente stabile, la riabilitazione ha l'obiettivo di svezzare la persona dalla ventilazione meccanica e prevenire l'esclusione di aree polmonari (atelettasie): questo può avvenire con vari strumenti fisioterapici che includono un più precoce possibile recupero della posizione seduta ed eretta, esercizi di mobilizzazione della gabbia toracica, fisioterapia respiratoria disostruente, se necessaria, per prevenire l'ingombro delle vie aeree (che potrebbe essere causato dai farmaci sedativi, dal dolore e dalla denervazione del polmone trapiantato). Il trattamento delle vie aeree superiori (naso e seni paranasali) - lavaggi nasali, aerosolterapia dovrebbe essere continuato con l'obiettivo di prevenire una

reinfezione delle vie aeree inferiori. Fin dai primi giorni viene impostato un programma di riadattamento allo sforzo. Nel medio-lungo termine la riabilitazione funzionale è volta a riacquisire complete ed efficienti competenze motorie, tenendo presente che gli immunosoppressori ma anche l'immobilità possono contribuire alla debolezza dei muscoli scheletrici. I fisioterapisti proporranno piani di allenamento allo sforzo individuali (cammino, cyclette, etc.). E' importante poi che vi sia il "mantenimento" nel tempo della performance fisica tramite l'esecuzione regolare di attività fisica anche nel tempo libero.



**Attività lavorativa:** dopo i primi 10-12 mesi dal trapianto in genere si può tornare al lavoro. Si può riprendere l'attività lavorativa precedente con le precauzioni già messe in atto prima del trapianto: evitare i luoghi affollati e possibilmente il contatto con molte persone; evitare luoghi aperti e/o con cambi bruschi di temperatura atmosferica e regolare il condizionamento dell'aria in estate a questo scopo; favorire il ricambio dell'aria nelle sedi in cui si staziona a lungo; lavare frequentemente le mani con disinfettante del tipo gel alcolico; mantenere la maschera facciale in presenza di persone con sindromi influenzali o sintomi respiratori. Può essere utile richiedere al datore di lavoro di rivedere la collocazione lavorativa tenendo conto della situazione di "rischio" e degli accorgimenti per limitarlo.

**Vita sessuale:** l'attività sessuale dovrà essere ripresa con gradualità. Se non si ha un partner fisso è opportuno l'utilizzo di profilattico al fine di evitare la trasmissione di malattie sessualmente trasmesse (HIV, sifilide, epatiti virali, HSV, Candida, gonorrea, etc). E' consigliabile evitare partner occasionali.

**Viaggi:** devono essere evitati viaggi in zone a rischio per infezioni endemiche e con basso profilo igienico-sanitario, soprattutto nel primo anno. È opportuno che nella zona visitata esista un Centro Trapianti di polmone raggiungibile entro breve tempo in caso di necessità. Sono sconsigliati i viaggi in zone endemiche per malaria, data la necessità di eseguire profilassi specifica, che può interagire con gli immunosoppressori. In tutti i casi il viaggio andrà concordato con il Centro Trapianto di riferimento.

**Tattoo e piercing:** si sconsiglia nella vita post-trapianto di sottoporsi all'esecuzione di tatuaggi e piercing per il rischio infettivo legato alla manovra e all'eventuale infezione della cute lesionata.



**Tabagismo:** non è ammesso in alcun modo, mai! Vietate anche le sigarette elettroniche.

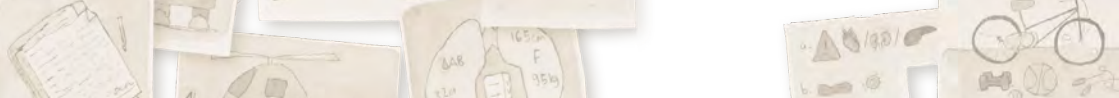
**Procreazione e gravidanza:** di norma, la procreazione è sconsigliata ai soggetti portatori di trapianto polmonare. Sebbene l'attenzione ricada innanzitutto sulle pazienti di sesso femminile, questo consiglio rimane valido anche per i maschi. Le ragioni di questa controindicazione risiedono principalmente nelle seguenti considerazioni:

1. l'evidenza scientifica non fornisce informazioni affidabili in merito ai possibili effetti della terapia immunosoppressiva a lungo termine sulla salute del feto. Al contrario, alcuni studi riportano dati di aborto spontaneo/malformazione ed una maggiore incidenza di complicanze nel corso della gravidanza;
2. lo stato di gravidanza costituisce un momento di stress per l'organismo della madre, che potrebbe quindi andare incontro a complicanze mediche anche gravi, sia nel senso di un' aumentata suscettibilità ad infezioni respiratorie e sistemiche, sia nel senso di un significativo aumento del rischio di sviluppo di rigetto polmonare cronico;
3. la presenza di un nuovo nato potrebbe costituire ragione di un' aumentata esposizione dei familiari ad eventi infettivi, soprattutto di natura virale. Queste infezioni, sebbene a decorso benigno nella popolazione sana, potrebbero risultare in gravi complicanze mediche per il soggetto portatore di trapianto di polmone;
4. l'opzione terapeutica del trapianto di polmone purtroppo si associa ancora ad una ridotta sopravvivenza negli anni. Questa consapevolezza deve guidare ad una scelta matura nell'ambito della coppia sull'opportunità di concepire un figlio;
5. è opportuno in ogni caso discutere in modo approfondito sulle possibili scelte procreazionali con i medici del Centro FC e del Centro Trapianti di riferimento.

### **Considerazioni finali**

L'opzione del trapianto di polmone non è un atto chirurgico fine a se stesso ma un lungo percorso che inizia nel centro di cura della fibrosi cistica di riferimento. E' importante comprendere bene i rischi, le potenzialità e le alternative; è inoltre fondamentale ricordare che il periodo post-trapianto può essere impegnativo come quello del pre-trapianto: la funzionalità polmonare potrebbe non essere subito eccellente, il riadattamento allo sforzo potrebbe essere lento, alcune complicanze potrebbero rallentare il recupero funzionale; ogni malato ha una propria storia, ogni decorso è a se, i confronti non sono utili. Le diverse figure professionali coinvolte saranno a disposizione per chiarire tutti gli aspetti e per rispondere a qualunque domanda. E' particolarmente importante il supporto al paziente e ai propri cari e sia i centri FC che i Centri Trapianti dovrebbero mettere a disposizione personale adeguatamente formato per la presa in carico psicologica nella fase di avvio del percorso, durante l'attesa, l'intervento e per tutto il post-trapianto.

**Ricordiamo che il programma e la prassi inerente il trapianto polmonare del Centro FC di riferimento e dei Centri Trapianto possono variare nel tempo; è opportuno chiedere sempre se queste note sono aggiornate e quali sono gli eventuali aspetti su cui è indispensabile avere un aggiornamento.**



## Link utili

- <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/homeCnt.jsp>
- <https://trapianti.sanita.it/statistiche/home.aspx>
- "Principi guida per i trapianti". Per capire meglio i principi etici correlati al trapianto proposti dalla WHO, visitate il sito: [www.who.int/transplantation](http://www.who.int/transplantation).
- Eurotransplant: [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)
- Global Observatory on Donation and Transplantation: [www.transplant-observatory.org/Pages/National-Transplant-Organizations.aspx](http://www.transplant-observatory.org/Pages/National-Transplant-Organizations.aspx)



