

Il trapianto di polmone, indicazioni e procedure nel paziente geriatrico

Paolo Solidoro
Carlo Albera

Introduzione

Il trapianto polmonare è un efficace approccio terapeutico in numerose patologie dell'apparato respiratorio.

Dopo l'introduzione della ciclosporina come farmaco antirigetto nei primi anni Ottanta, nel 1983 si ebbe il primo trapianto di polmone singolo con *outcome* favorevole eseguito a Toronto. Da questa data l'attività di trapianto si è notevolmente ampliata, con risultati sempre più soddisfacenti. Il miglioramento dei risultati è stato figlio del miglioramento tecnologico nell'ambito delle tecniche chirurgiche, del trattamento post-operatorio e dell'immunosoppressione, ampliando progressivamente le indicazioni alla procedura e aumentando anche l'età limite per accedere alla lista attiva. I progressi hanno consentito all'inizio degli anni Novanta la nascita e il moltiplicarsi di Centri di Trapianto Polmonare e, anche in Italia, il conseguimento di risultati sovrapponibili alle casistiche internazionali.

S.C. Pneumologia Universitaria, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette; Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, paolo.solidoro@unito.it

Le indicazioni al trapianto

Il trapianto polmonare è indicato in pazienti affetti da patologie polmonari irreversibili e invalidanti in fase terminale (cosiddette *end-stage*), con alta probabilità (50%) di mortalità a 2 anni e con alta probabilità (> 80%) di sopravvivenza a lungo termine, in caso di funzionamento dell'organo trapiantato, valutando in particolare le comorbilità del paziente. Il trapianto va considerato come una delle opzioni terapeutiche consolidate e disponibili per affrontare affezioni evolutive non oncologiche che non rispondono a terapie convenzionali ottimizzate.

Spesso si tratta di patologie croniche e degenerative che vedono una prevalenza aumentata con il progredire dell'età del paziente e sono quindi particolarmente rappresentate in età geriatrica.

Le patologie con indicazione al trapianto polmonare possono essere suddivise in quattro gruppi:

- ▶ patologie ostruttive che interessano le vie aeree
 - ▷ Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO);
 - ▷ enfisema da *deficit* di alfa-1 antitripsina;

- ▶ patologie suppurative
 - ▷ fibrosi cistica;
 - ▷ bronchiectasie non fibrocistiche;
- ▶ patologie che interessino il parenchima polmonare;
 - ▷ fibrosi polmonare idiopatica;
 - ▷ sarcoidosi (in stadio fibrotico);
 - ▷ istiocitosi X;
 - ▷ linfangioleiomiomatosi;
 - ▷ asbestosi;
 - ▷ fibrosi polmonari progressive associate a connettiviti sistemiche (con indicazione controversa);
- ▶ patologie che interessino il letto vascolare polmonare;
 - ▷ ipertensione arteriosa polmonare;
 - ▷ ipertensione polmonare associata a sindrome di Eisenmenger;
 - ▷ ipertensione polmonare secondaria a tromboembolia polmonare.

Le indicazioni al trapianto polmonare si sono notevolmente ampliate negli ultimi anni: si è innalzata l'età del ricevente, fino indicativamente ai 60 anni nel trapianto bilaterale, 65 anni nel trapianto singolo, 55 anni nel trapianto combinato (polmoni e cuore o fegato e/o pancreas o rene), ma non sono escludibili aprioristicamente deroghe da valutare di caso in caso valutando l'età biologica del paziente candidato alla procedura.

Nelle raccomandazioni internazionali infatti l'età > 70 anni viene considerata come condizione a rischio elevato o incrementato in modo sostanziale con importante rischio sinergico (moltiplicativo) in caso di ulteriori comorbidità, tanto da essere presa in esame per valutazione pre-trapianto solo in un assai limitato numero di Centri.

L'età compresa tra i 65 e i 70 anni, invece, è considerata come condizione a rischio con implicazioni sfavorevoli per *outcome* a breve e lungo termine post-trapianto. Pur



se tali rischi possono essere considerati accettabili per un programma trapiantologico, multipli fattori di rischio possono aumentare la possibilità di un decorso sfavorevole post-trapianto. Il che significa che è sconsigliato accumulare più fattori di rischio pertanto il paziente con età compresa tra i 65 e i 70 anni può accedere al programma trapiantologico solo in assenza di altre significative comorbidità, preferenzialmente per una procedura singola, a più basso rischio operatorio; non viene a quest'età presa in considerazione l'opzione di una valutazione per ritrapianto in caso di decadimento funzionale/rigetto cronico.

Valutiamo quindi ora la possibile scelta della procedura: può essere proposto il trapianto polmonare singolo o bilaterale a seconda della patologia *end-stage* in esame.

Le patologie con componente infettiva (bronchiectasie e fibrosi cistica) necessitano di un trapianto bilaterale, per evitare che l'infezione del polmone nativo si diffonda all'organo trapiantato.

In caso di ipertensione arteriosa polmonare, idiopatica, associata a sindrome di Eisenmenger e postembolica, è necessario il trapianto bilaterale per evitare il rischio di edema da riperfusione che si manifesta in caso di procedura singola nelle prime fasi post-trapianto (in queste fasi tutta la gittata cardiaca viene deviata nel polmone trapiantato).

La scelta di eseguire un trapianto bilaterale per motivazioni analoghe è mandatoria in caso di patologie ostruttive associate a ipertensione polmonare moderata o severa, riservando la procedura singola a pazienti che non presentino segni di intrappolamento aereo nel polmone nativo (tipico esempio sono i casi sottoposti a riduzione di volume chirurgica).

La procedura singola è infine proponibile nelle patologie restrittive in assenza di ipertensione polmonare moderata o grave, specie su scelta dei singoli Centri in caso di

- a) carenza di organi (come si è verificato per esempio nella recente e attuale pandemia COVID-19);
- b) più riceventi compatibili richiedenti urgenza della procedura.

Sulla base di quanto detto pare evidente come nel paziente anziano, su cui si preferisce una procedura singola, sia meno probabile l'accesso al programma trapiantologico per patologie suppurative (bronchiectasie non fibrocistiche) o per patologie associate a ipertensione polmonare moderata o grave. Più probabile invece una procedura singola in caso di BPCO (specie se il paziente è già stato sottoposto a una procedura di riduzione di volume

chirurgico che ridurrà il temuto intrappolamento aereo nel nativo) o in caso di interstiziopatia fibrosante senza ipertensione polmonare moderata o severa. In entrambi i casi si andrà incontro a una pneumonectomia funzionale del polmone nativo, un ridotto rischio operatorio e perioperatorio, una migliore sopravvivenza a breve termine (per la minore complessità della procedura) ma anche a una minore sopravvivenza a lungo termine, accettabile comunque per l'età avanzata del paziente.

Per quanto concerne le patologie neoplastiche negli ultimi anni un numero sempre maggiore di pazienti con una pregressa neoplasia extra-toracica giunge all'osservazione dei Centri trapiantologici, talora per comorbilità polmonare, talora per patologie polmonari legate alla radio-chemioterapia utilizzate per la neoplasia di base.

Maggiore è l'età del paziente maggiore è il rischio anamnestico di avere affrontato e superato patologie oncologiche, pertanto è necessario effettuare un'attenta valutazione, in sede di studio pre-trapianto, della storia oncologica del paziente.

Gli studi riguardanti il trapianto di polmone in questi casi sono pochi e quasi tutti riportano casi aneddotici. Viene consigliato un intervallo di tempo tra la guarigione della neoplasia primitiva e il trapianto di 5 anni nei casi di neoplasie con possibilità di recidive tardive (melanoma, carcinoma mammario e coloretale).

Le controindicazioni assolute e i fattori di rischio per la valutazione pre-trapianto di polmone sono riassunte nelle Tabelle 1-3.

Conclusioni

Il trapianto di polmone è un valido trattamento dell'insufficienza respiratoria terminale anche nel paziente anziano.

Controindicazioni assolute al trapianto

Mancanza di volontà o accettazione da parte del paziente

Neoplasie con alto rischio di recidiva o morte correlata alla malattia

Filtrato glomerulare < 40 ml/min/1,73 m² a meno che non si consideri un trapianto multiorgano

Sindrome coronarica acuta o infarto miocardico nei 30 giorni precedenti

Stroke nei 30 giorni precedenti

Cirrosi epatica con ipertensione portale o *deficit* di sintesi a meno di considerazione di trapianto multiorgano

Insufficienza epatica acuta

Insufficienza renale acuta con incremento della creatininemia o necessità dialitica con scarse possibilità di recupero

Shock settico

Infezione polmonare attiva e disseminata

Infezione tubercolare attiva

Infezione HIV con carica virale rilevabile

Stato funzionale limitato con scarso potenziale riabilitativo post-trapianto

Progressivo decadimento cognitivo

Ripetuti episodi di mancata aderenza senza evidenza di miglioramento

Dipendenza o uso attivo di sostanze, incluso fumo di sigaretta, *vaping*, fumo di marijuana o utilizzo di droghe endovenose

Altre gravi condizioni mediche non controllate e considerate limitanti la sopravvivenza post-trapianto

Tabella 1. I candidati con queste caratteristiche sono considerati a rischio troppo elevato per effettuare una procedura trapiantologica con successo. Si tratta di fattori o condizioni che aumentano significativamente il rischio di un *outcome* sfavorevole e che potrebbero rendere il trapianto svantaggioso per i pazienti. In molti programmi trapiantologici non si procede a trapianto in queste condizioni fatte salve circostanze eccezionali.

Fattori di rischio elevato o incrementato in modo sostanziale

Età > 70 anni

Patologia coronarica severa che richieda *by-pass* coronarico

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40%

Importante patologia vascolare cerebrale

Dismotilità esofagea grave

Patologie ematologiche non trattabili incluse diatesi emorragica, trombofilia e grave disfunzione midollare

BMI > 35 Kg/m²

BMI < 16 kg/m²

Potenziale limitazione funzionale a riabilitazione post-trapianto

Condizioni psichiatriche, psicologiche o cognitive che possano interferire con l'aderenza post-trapianto, senza un sufficiente sistema di supporto

Assenza di supporto o di un piano di *caregiving*

Mancanza di comprensione della patologia attuale e dell'opzione trapiantologica nonostante accurata spiegazione

Infezione da *Mycobacterium abscessus*

Infezione da *Lomentospora prolificans*

Infezione da *Burkholderia cenocepacia* o *gladioli*

Epatite B o C con carica virale rilevante e cirrosi epatica

Anomalie e deformità della gabbia toracica causa di verosimile restrizione post-trapianto

Supporto extracorporeo

Ritrapianto a meno di 1 anno dal primo

Ritrapianto per CLAD (*chronic lung allograft dysfunction* o rigetto cronico) restrittiva

Ritrapianto per CLAD da AMR (*antibody-mediated rejection*)

Tabella 2. I candidati con queste caratteristiche possono essere considerati in Centri con esperienza specifica per la condizione. Si potrebbero non avere dati sufficienti per supportare il trapianto in pazienti con queste caratteristiche o potrebbero esserci rischi incrementati in modo sostanziale sulla base dei dati attuali, ulteriori ricerche sono necessarie per informare il paziente in modo più completo e per future raccomandazioni. Quando più di una delle seguenti condizioni sono presenti contemporaneamente, sono considerate essere sinergiche (moltiplicative) in termini di incremento del rischio di eventi avversi. Le condizioni modificabili dovrebbero essere ottimizzate se e quando possibile.

Fattori di rischio con implicazioni sfavorevoli per *outcome*

Età 65-70 anni
Filtrato glomerulare 40-60 mL/min/1,73 m ²
Patologia coronarica da lieve a moderata
Patologia coronarica severa sottoposta ad angioplastica percutanea prima del trapianto
Pazienti con pregresso <i>by-pass</i> aorto-coronarico
Ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra al 40-50%
Vasculopatia periferica
Connettivopatia (sclerodermia, lupus, miopatie infiammatorie)
Grave reflusso gastroesofageo
Dismotilità esofagea
Trombocitopenia, leucopenia o anemia con alta probabilità di persistenza post-trapianto
Osteoporosi
BMI 30-34,9 Kg/m ²
BMI 16-17 Kg/m ²
Fragilità
Ipoalbuminemia
Diabete scarsamente controllato
Accertato uso di marijuana
Infezione da <i>Scedosporium apiospermum</i>
Infezione HIV con assenza di replicazione virale
Precedente chirurgia toracica
Precedente pleurodesi
Ventilazione meccanica
Ritripianto a più di un anno dal primo per CLAD ostruttiva

Tabella 3. Fattori di rischio con implicazioni sfavorevoli per *outcome* a breve e lungo termine post-trapianto. Pur se tali rischi possono essere considerati accettabili per un programma trapiantologico, multipli fattori di rischio insieme possono aumentare il rischio di un decorso sfavorevole post-trapianto.

È indicato per patologie delle vie aeree, suppurative, del parenchima e del circolo polmonare.

Le indicazioni si sono progressivamente ampliate, anche in ambito geriatrico, nel corso degli anni grazie a un miglioramento della tecnica chirurgica, della gestione rianimatoria e delle opzioni farmacologiche di controllo delle patologie di base.

La scelta di una procedura singola, preferibile nel paziente con età maggiore di 65 anni, o bilaterale è correlata alla patologia di base (infezioni e colonizzazioni) e al coinvolgimento del circolo polmonare che devono essere accuratamente studiati nella valutazione pre-trapianto.

È necessaria estrema prudenza e attenta diagnostica in caso di patologie neoplastiche pregresse.

Bibliografia di riferimento

- LORRIANA E. LEARD, VALAPOUR M, ET AL. *Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant 2021;40:1349-79.
- NOSOTTI M, DELL'AMORE A, DISO D, ET AL.; Study Group for Thoracic Organs Transplantation. *Selection of candidates for lung transplantation: the First Italian Consensus Statement*. Transplant Proc 2017;49:702-6.
- RINALDI M, SANSONE F, BOFFINI M, ET AL. *Single versus double lung transplantation in pulmonary fibrosis: a debated topic*. Transplant Proc 2008;40:2010-2.
- SOLIDORO P, BOFFINI M, LACEDONIA D, ET AL. *Pulmonary hypertension in COPD and lung transplantation: timing and procedures*. Minerva Med 2014;105:1-7.
- SOLIDORO P, CORBETTA L, PATRUCCO F, ET AL. *Competences in bronchoscopy for Intensive Care Unit, anesthesia, thoracic surgery and lung transplantation*. Panminerva Med 2019;61:367-85.

Tabaccologia

The Journal of Tobacco Science



La Rivista
ufficiale della
Società Italiana
di Tabaccologia
(SITAB)
da oggi
disponibile online
in open access

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
☎ +39 02 66790460 - ✉ azienda@sintexservizi.it
🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU   

www.tabaccologiaonline.it