

IL PUNTO SUL TRAPIANTO DI POLMONE IN PAZIENTI FC IN ITALIA

La fibrosi cistica (FC) è ancora oggi una malattia che mette a rischio la vita, anche se l'applicazione di moderne strategie terapeutiche ha comportato risultati rilevanti in termini di sopravvivenza e di miglioramento della qualità della vita ma non in termini di guarigione.

La implementazione di registri nazionali di malattia e la conoscenza delle reciproche esperienze cliniche ha permesso di conoscere meglio la storia naturale della FC, di favorire la pianificazione di programmi assistenziali, di promuovere il miglioramento delle cure, di identificare possibili fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze. L'analisi di questi dati ha facilitato l'individuazione dei parametri più indicativi di successo in caso di trapianto polmonare per insufficienza respiratoria irreversibile complicante la fibrosi cistica.

I buoni risultati della terapia chirurgica sostitutiva in questa patologia spiegano perché la FC rappresenta, in tutti i paesi del mondo, una delle indicazioni più comuni al trapianto di doppio polmone (TP) (Tab.1). In un percorso di cura che richiede terapie impegnative, ancorché non risolutive, l'avvio di programmi di trapianto polmonare ha rappresentato un notevole e produttivo investimento per il mondo sanitario ed una importante speranza per pazienti e famiglie. Infatti i pazienti con fibrosi cistica sottoposti a trapianto polmonare godono della miglior sopravvivenza a breve e lungo termine rispetto a pazienti con altre indicazioni (BPCO, fibrosi polmonare idiopatica, ipertensione polmonare, cardiopatie congenite). Secondo i dati del registro della Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e di Polmone (ISHLT), per la FC la sopravvivenza dopo trapianto a 1 mese, 1 anno, 3 anni, 5 anni e 10 anni è rispettivamente del 92.4%, 80.6%, 65.2%, 53.8% e 32.1% (2). Anche i dati del Registro Italiano di Trapianto Polmonare dell'AIPO, recentemente pubblicati (7), confermano nell'esperienza dei centri di trapianto italiani (Fig. 1) una miglior sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto per fibrosi cistica rispetto ad altre patologie, con risultati a 10 anni dal trapianto lievemente superiori a quelli del Registro Internazionale (39%) (fig 2).

Non esiste a tutt'oggi un parametro che sia da solo un "indicatore" della necessità del TP ma occorre considerare molteplici fattori per poter dare una indicazione corretta. Il bilancio deve considerare soprattutto: il tipo di colonizzazione infettiva respiratoria, la frequenza e l'entità delle riacutizzazioni infettive respiratorie, l'entità di risposta alla terapia antibiotica ed anti-infiammatoria, l'entità del danno anatomico polmonare, la "riserva" di funzione respiratoria, lo stato nutrizionale e la crescita corporea, la presenza di eventuali complicanze in atto.

In quanto malattia sistemica, la fibrosi cistica è spesso caratterizzata da manifestazioni multi-organo che possono costituire dei fattori di rischio aggiuntivi o controindicazioni al trapianto. In particolare, sappiamo che la colonizzazione da *Burkholderia ceno-cepacia*, il genomovar III del "B. cepacia Complex", è associata ad una sopravvivenza dopo trapianto fino al 50% inferiore rispetto ai soggetti non colonizzati, condizionando da sola una peggiore prognosi. Sebbene la tendenza di gran parte della comunità medica internazionale sia quella di non candidare questi pazienti all'immissione in lista d'attesa per trapianto, il dibattito è ancora aperto e alcuni centri hanno sviluppato protocolli di studio controllati, all'interno dei quali i pazienti con *B. cenocepacia* possono essere inclusi in lista per trapianto se rispondono a criteri predefiniti in assenza di co-morbidità aggiuntive. Fra le co-morbidità d'organo (insufficienza pancreatica, diabete, malnutrizione, insufficienza renale, insufficienza epatica, etc) di cui possono soffrire i pazienti con fibrosi cistica, alcune hanno rappresentato fino a pochi anni fa una controindicazione assoluta, in grado di precludere la possibilità del trapianto. Attualmente, per alcune di esse è stato possibile procedere con strategie alternative. Ad esempio, nei pazienti con insufficienza epatica secondaria ad epatopatia cronica, oggi è talvolta possibile procedere ad un trapianto combinato di polmoni e di fegato, che offre risultati di quantità e qualità di vita sovrapponibili al trapianto polmonare isolato.

La presenza di indicazione al trapianto polmonare rappresenta un proficuo momento di collaborazione fra Centro di cura e Centro Trapianti. E' compito dei Centri per la FC e dei Centri di trapianto spiegare con chiarezza a pazienti e famiglie cosa è il trapianto dal punto di vista chirurgico: i vantaggi, i rischi, le complicanze e, in termini chiari e corretti, i risultati riguardanti la sopravvivenza (fig3). Le informazioni offerte devono ovviamente comprendere i dati relativi alla scarsità di donatori e quindi dei tempi anche molto lunghi che può comportare l'attesa di un trapianto di polmone, a causa della cronica scarsità di organi disponibili per trapianto. Come conseguenza di questo, in Italia il numero di pazienti in lista d'attesa è sempre maggiore del

numero di organi disponibili, con una mediana di attesa del trapianto per i pazienti con fibrosi cistica di 11.6 mesi (RI: 4.4 – 20.9) nel periodo 2001-2007 e un'elevata mortalità globale per tutte le patologie in lista per trapianto polmonare (34%, calcolato su 1755 pazienti inseriti in lista, di cui era noto lo stato in vita al 31 dicembre 2007). Questa rimane, a tutt'oggi, una delle problematiche che più limitano il numero dei trapianti di polmone in Italia.

L'intervento di trapianto polmonare è un intervento lungo e complesso, che mette a dura prova l'organismo e tutte le funzioni vitali dei pazienti. Nonostante gli ottimi risultati a breve e lungo termine citati in precedenza, si possono verificare complicanze in un numero significativo di casi. Nell'immediato postoperatorio la "primary graft dysfunction" (la disfunzione primaria del polmone trapiantato) può comparire in circa il 10-20% dei pazienti, indipendentemente dalla patologia di base; purtroppo l'eziopatogenesi di questa complicanza è ancora scarsamente conosciuta ed il trattamento non è ancora ottimizzato. Il rigetto acuto e cronico (quest'ultimo responsabile della bronchiolite obliterativa) possono comparire nei pazienti con FC in percentuali non sostanzialmente diverse rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di polmone per altre patologie. Sovrapponibili sono pure la loro diagnosi ed il loro trattamento. I soggetti affetti da fibrosi cistica sono invece a maggior rischio di complicanze infettive, in considerazione della colonizzazione batterica cronica di cui sono portatori (polmoniti, infezioni di altri distretti corporei, infezioni di ferita). Particolarmente elevato in questo gruppo è il rischio di sviluppare infezioni da *Aspergillus* a carico dell'albero tracheobronchiale e colonizzazioni croniche da *Aspergillus* a livello delle anastomosi bronchiali. Allo stesso modo, si osserva un aumentato rischio di complicanze a carico dell'apparato muscolo-scheletrico della parete toracica (deiscenze di sternotomia, lacerazioni muscolari, deiscenze della cute-tessuto sottocutaneo, guarigione delle ferite chirurgiche non per prima intenzione, cioè ritardate), in considerazione delle co-morbidità spesso associate, quali malnutrizione, osteoporosi, diabete mellito di difficile compenso. Non significativamente diversa rispetto ad altre patologie è invece l'incidenza di altre complicanze strettamente chirurgiche, quali sanguinamenti intraoperatori e/o, nell'immediato postoperatorio, stenosi e/o deiscenze a livello delle anastomosi bronchiali.

Il continuo progresso tecnologico in campo biomedico ha portato allo sviluppo di apparecchiature e protocolli di cura per il paziente respiratorio terminale che consentono di sostituire la naturale funzione respiratoria del paziente. Il cuore di questa procedura all'avanguardia prende il nome di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO: extracorporeal membrane oxygenation). Le apparecchiature per l'ECMO hanno raggiunto una miniaturizzazione ed una biocompatibilità tale che rendono possibile il prolungarsi della terapia per un periodo ancora da definire e addirittura la possibilità di trasportare paziente ed apparecchiatura con un'ambulanza. A fronte del galoppante progresso tecnico, rimane da definire il risvolto etico di questa procedura estrema; esperienze di trapianto con esito positivo in pazienti con fibrosi cistica ed insufficienza respiratoria terminale trattati con ECMO per periodi di alcune settimane si stanno accumulando in Italia e nel mondo. Sarà necessario valutare gli esiti a lunga distanza per giudicare se questo atteggiamento estremamente aggressivo, al limite dell'accanimento terapeutico, sia giustificato sotto il profilo della qualità di vita e della scarsità di organi a disposizione.

Alla luce di quanto sopra riportato, dunque, il trapianto polmonare non dovrebbe essere vissuto e considerato come una soluzione definitiva ai problemi della Fibrosi Cistica, ma piuttosto come una procedura chirurgica impegnativa, con necessità di impegno prolungato nel periodo postoperatorio, ma spesso in grado di migliorare la qualità della vita e di prolungarla nei pazienti in uno stadio di malattia in cui le cure tradizionali non sono più in grado di dare risultati soddisfacenti.

*F. Pardo, P. Vitulo, A. Bertani, T. Oggionni, V. Raia, L. Santambrogio,
con la collaborazione della Commissione Trapianti della Società Italiana FC*

Bibliografia essenziale

1. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):345-52.
2. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:484-88.
3. Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:459-63.

4. Spahr JE, Love RB, Francois M et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: Current concepts and one center's experience. *Journ Cyst Fibrosis* 2007;6:334-50-
5. Bertani A, Grossi P, Vitulo P et al. Successful lung transplantation in an HIV- and HBV-positive patient with cystic fibrosis. *Am J Transplantation* 2009; 9(9):2190
6. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single center experience. *Transplantation* 2008; 85(4):524
7. Oggionni T, Vitulo P, Tinelli C, et al. The AIPO Italian Registry for Lung Tr.ansplantation: report from 1991-2007. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2009; 24:32-39
8. Quattrucci S, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis in Italy. *Transplant Proc.* 2008;40:2003-5

Fig 1: distribuzione dei Centri e Servizi di cura della fibrosi cistica e dei Centri di Trapianto Polmonare in Italia



	Trapianto di polmone singolo	Trapianto di polmone doppio
Fibrosi polmonare (UIP-NSIP)	61.1 %	11.9 %
Enfisema/BPCO	24.8 %	17.4 %
Ipertensione polmonare	2.2 %	5.7 %
Cardiopatía congenita	1.5 %	0.9 %
Fibrosi cistica	1.3 %	54.1 %
Altro*	9.1 %	10.0 %

Centri di cura FC:

Pallini Verdi

Centri trapianto:

Quadratini rossi

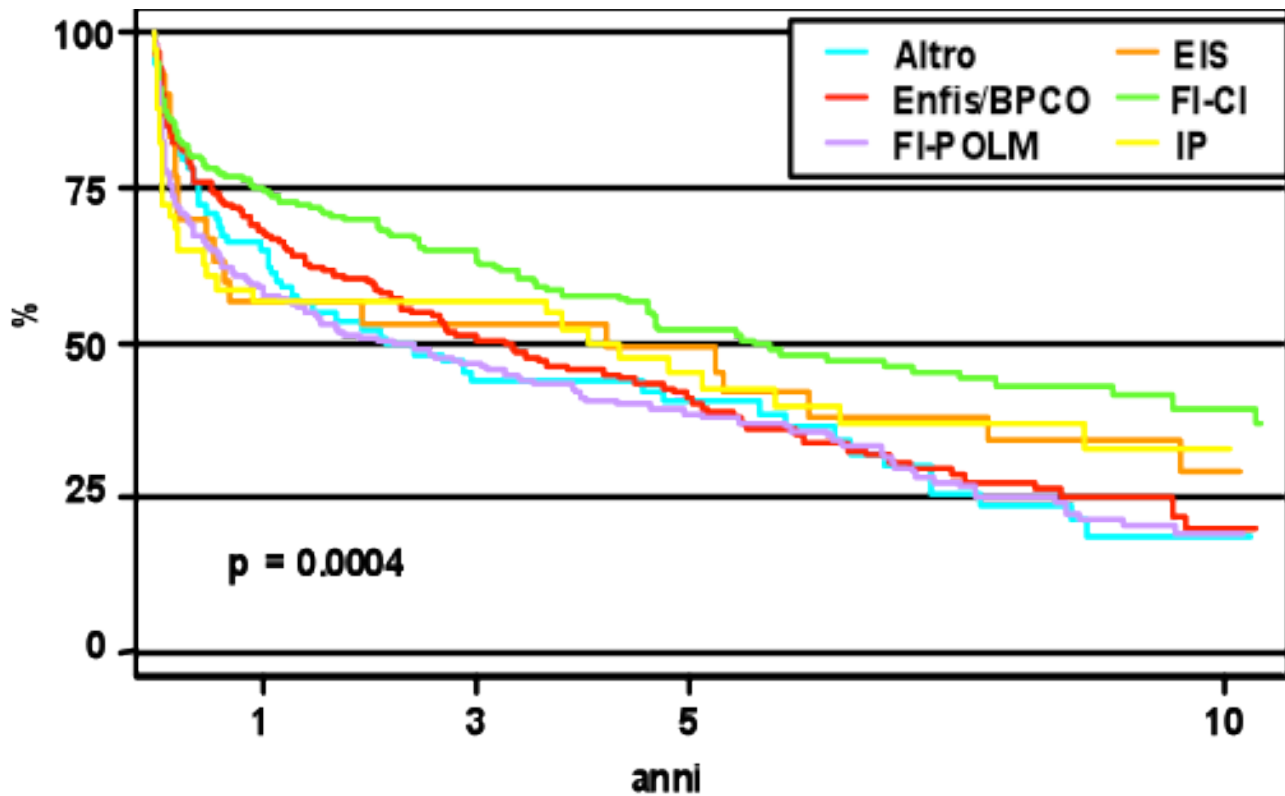
Tab.1. Patologie che hanno richiesto trapianto di polmone singolo (452 casi) o doppio (488 casi) nell'esperienza Italiana del periodo 2001-2007

Dati ricavati dal Registro Italiano del Trapianto Polmonare dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) [7]

*Altro: fibrosi polmonare dovuta a connettivopatia, sarcoidosi, istiocitosi a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, bronchioliti da GVHD dopo trapianto di midollo, sindromi bronchiectasiche non correlate a fibrosi cistica, altre patologie più rare

Fig. 2 Curve di sopravvivenza attuariale dopo trapianto di polmone in Italia stratificate per indicazione al trapianto (anni 1991-2007)

Dal Registro Italiano del Trapianto Polmonare (AIPO) [7]



Enfis/BPCO: Enfisema/Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (197 casi); FI-POLM: fibrosi polmonare (334 casi); EIS: sindrome di Eisenmenger (11 casi); FI-CI: fibrosi cistica (270 casi); IP: ipertensione polmonare (38 casi);

La curva di sopravvivenza è stata elaborata con il metodo Kaplan-Meier e i confronti tra gruppi con il log rank test.
Altro: fibrosi polmonare dovuta a connettivopatia, sarcoidosi, istiocitosi a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, bronchioliti da GVHD dopo trapianto di midollo, sindromi bronchiectasiche non correlate a fibrosi cistica, altre patologie

più rare; Enfis/BPCO: Enfisema/Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; FI-POLM: fibrosi polmonare (UIP-NSIP); EIS: cardiopatia congenita (sindrome di Eisenmenger); FI-CI: fibrosi cistica; IP: ipertensione polmonare