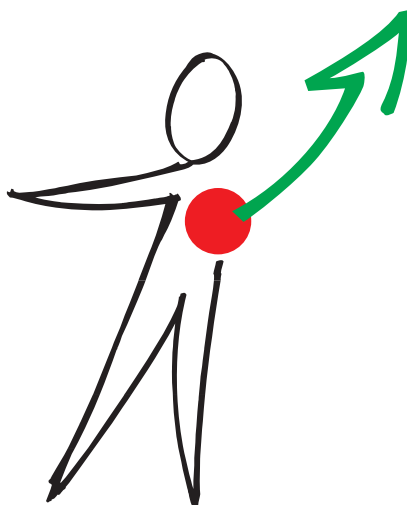


Attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule



ATTIVITÀ ISTOCITOPATOLOGICA

L'Unità Operativa (U.O.) di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica diretta dal Prof. W. F. Grigioni, (Pad.26 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi di Bologna) svolge attività di diagnostica isto-citopatologica con finalità assistenziali e di ricerca applicata a breve e lungo termine nell'ambito della donazione e del trapianto di organi solidi.

La U.O. si avvale di un laboratorio di Patologia Molecolare e dei Trapianti, dove vengono effettuate tecniche di ibridazione in situ, estrazione di DNA e RNA, PCR qualitativa e quantitativa, identificazione e caratterizzazione di cellule neoplastiche e DNA libero circolanti e valutazione genomica di tessuti per l'identificazione del profilo genico donatore/ricevente (test identifier).

L'U.O. svolge attività routinaria di assistenza diretta ai pazienti nelle fasi pre, intra e post-trapianto. In particolare viene garantito un servizio di reperibilità feriale e festivo per le valutazioni istopatologiche in emergenza di preparati relativi a pazienti trapiantati di fegato, intestino, rene e polmone presso la nostra Azienda (attività non riportata nel presente report).

Viene inoltre svolta attività di consulenza istologica "second opinion" per biopsie in trapiantati di fegato con particolari problematiche cliniche, presso il Policlinico di Modena.

Il personale medico e tecnico della U.O. svolge un servizio di reperibilità 24/24h per il Centro di Riferimento Trapianti Regionale, per la valutazione di idoneità morfologica di organi donabili in particolare fegato e reni e per valutare la sicurezza dei donatori di organi per quanto riguarda la patologia neoplastica.

Il servizio di pronta disponibilità oraria comprende 1 medico patologo e due tecnici di istopatologia uno adibito al servizio di valutazione del donatore e uno preposto all'allestimento delle biopsie di controllo sui riceventi.

L'attività dell'U.O. si articola nei seguenti settori:

Attività svolta per il Centro Riferimento Trapianti Regionale (CRT-ER)

Il concetto di *espansione dei criteri di donazione* è ormai universalmente accettato e recentemente oltre al fegato per il quale è stato pensato ed applicato, si sta tentando di applicarlo progressivamente ai reni ed in minore misura al cuore.

In particolare l'utilizzo di organi di donatori di età avanzata ha permesso in questi ultimi anni di aumentare in modo sensibile il "pool" dei donatori con una ricaduta positiva sulle "liste di attesa". Questo anche in relazione al decremento evidente di donatori giovani provenienti dalla traumatologia stradale.

L'età rappresenta un fattore di rischio potenziale di trasmissione di malattie neoplastiche da donatore a ricevente, nello stesso tempo gli organi da donatori di età avanzata possono presentare alterazioni morfologiche che possono condizionare una insufficiente o non idonea funzionalità d'organo.

L'U.O. svolge attività di monitoraggio della qualità degli organi tramite esami istologici estemporanei al microtomo congelatore e definitivi con procedure di emergenza che permettono di fornire una risposta sull'adeguatezza e quindi sulla possibilità di utilizzare gli organi in poche ore e comunque nei margini temporali compatibili con i tempi di ischemia degli organi. Questo tipo di valutazione permette l'utilizzo di organi che in altre circostanze verrebbero a priori ritenuti non idonei sulla base della valutazione dei soli parametri clinico-sierologici e strumentali.

Per quanto riguarda la valutazione del fegato l'utilizzo della check list da parte dei patologi e la possibilità di potere controllare sia la biopsia a cuneo, sia quella intraparenchimale ha permesso in questo anno una netta omogeneizzazione dei parametri di lettura con una buona concordanza inter-osservatore. La possibilità di potere valutare anche il campione intraparenchimale, permette inoltre una corretta valutazione non solo della necrosi lobulare ma anche dello stadio (fibrosi).

Per quanto riguarda la prevenzione del rischio potenziale di trasmissione neoplastica da donatore a rice-

vente, l'U.O., unitamente al Centro Riferimento Trapianti Regionale e alle strutture Ospedaliere Regionali coinvolte nella attività di donazione e trapianto, ha elaborato a partire dal 1° gennaio 2001 un protocollo di screening per escludere e/o accertare neoplasie potenzialmente trasmissibili da donatore a ricevente. Tale protocollo costituisce la base delle linee guida nazionali redatte dal Centro Nazionale Trapianti che vengono applicate su tutto il territorio nazionale dal 2003. Il protocollo prevede una fase pre-chirurgica che comprende la raccolta accurata dell'anamnesi e l'esame esterno del donatore, l'effettuazione di tutti i test laboratoristici, sierologici e microbiologici, mirati alla esclusione di malattie trasmissibili, un esame radiologico del torace e la valutazione ecografica dei principali organi addomino-pelvici con eventuale controllo tramite TC spirale nei casi di reperti sospetti. A questa prima fase segue la fase chirurgica in cui il chirurgo prelevatore esplora attentamente gli organi interni prelevando campioni di tessuti o effusioni sospette. Ai fini della donazione i candidati vengono classificati in base alle seguenti categorie di rischio di trasmissione di patologia in:

- 1) **rischio standard** (non evidenza di fattori di rischio di trasmissione),
- 2) **rischio non-standard** (basso rischio di trasmissione, eleggibilità ristretta agli organi salvavita certificata da emergenza clinica e con consenso informato del paziente),
- 3) **rischio inaccettabile** (esclusione incondizionata a causa di un alto rischio di trasmissione di malattie sia infettive sia neoplastiche, quest'ultima valutata sulla base dei parametri clinico-patologici di aggressività del tumore).

Rispetto al report dello scorso anno il profilo di rischio prevede anche

- 4) **rischio aumentato ma accettabile**: utilizzato soprattutto in caso di adenocarcinoma prostatico che non rientri nei criteri di rischio standard. In particolare adenocarcinomi prostatici con score di Gleason 4+3 o 4+4, ma senza superamento capsulare e con esplorazione rettale negativa per estensione extraprostatica..

Donatori con storia di pregresse neoplasie maligne delle quali è possibile ricostruire diagnosi istologica, stadio, eventuale terapia e follow-up (tempo libero da malattia).

Tale valutazione è a totale discrezione della second opinion che in relazione ad una attenta valutazione di tutti i parametri sopraesposti e in considerazione della situazione del candidato ricevente può definire un c.d. profilo rischio/beneficio che renda attuabile la donazione.

- 5) **Rischio non valutabile**: È da applicare in tutte le situazioni nelle quali l'equipe medica che esegue il primo livello di controllo sul donatore (es. presenza di cicatrici chirurgiche cutanee) o la famiglia del donatore segnali pregressi eventi chirurgici in assenza di una diagnosi istologica certa. Anche in questo caso la second opinion può ragionevolmente, in base a dati anamnestici e a tipologia di cicatrice e/o resezione rivalutare il profilo di rischio.

Nel corso del 2010, sono stati valutati 107 donatori con caratteristiche cliniche o patologiche che richiedevano un controllo istologico sull'organo da donare o su altri organi per problemi correlati a *lesioni occupanti spazio* di natura sospetta. L'U.O. ha effettuato 190 prestazioni delle quali 108 utilizzando il microtomo congelatore e 83 con allestimento definitivo immediato (il 95% in attività notturna o festiva).

IDONEITÀ MORFOLOGICA E FUNZIONALE DELL'ORGANO DA DONARE:

Per quanto riguarda l'idoneità dell'organo da donare (fegato e reni) sono state effettuate 186 valutazioni di cui 93 controlli del parenchima epatico (104 campioni) 91 idonei e 2 non idonei uno per presenza di stadio cirrotico, uno per steatosi macrovescicolare 35%.
83 biopsie renali.

ETÀ MEDIA DI TUTTI I DONATORI	→ 67,73±14,23 (range 21-89)
ETÀ MEDIA DONATORI FEGATO	→ 68,07±14,48 (range 21-89)
ETÀ MEDIA DONATORI RENE	→ 69,48±10,58 (range 24-85)

Di 83 reni esaminati (1 paziente ha fatto la bio di un solo rene) questi gli score istologici ottenuti:

- 0. in 5 casi (6%)
- 1. in 2 casi (2%)
- 2. in 8 casi (10%)
- 3. in 18 casi (22%)
- 4. in 25 casi (30%)
- 5. in 12 casi (15%)
- 6. in 7 casi (8%)
- 7. in 6 casi (7%)

Quindi lo score istologico è stato:

- ≤3 in 33 casi (40%)
- 4-5 in 37 casi (44%)
- ≤6 in 13 casi (16%)

IDONEITÀ NELL'AMBITO DELLA SICUREZZA PER NEOPLASIE TRASMISSIBILI:

Per quanto riguarda la sicurezza in ambito neoplastico degli organi donati, sono state valutate 15 donatori con lesioni sospette individuate in corso di donazione o durante l'espianto. L'analisi istologica **in tutti i casi effettuata con esame estemporaneo** (risposta istologica immediata che permette un giudizio di idoneità in corso dell'espianto), ha permesso di evidenziare

- 1 donatore con lesione espansiva del surrene: diagnosi estemporanea mielolipoma (**rischio standard**)
- 2 donatori con lesione espansiva della tiroide: diagnosi estemporanea per entrambe: iperplasia nodulare (**rischio standard**)
- 1 donatrice con area sospetta mammaria: diagnosi estemporanea mastopatia fibroso-cistica (**rischio standard**)
- 1 donatore con linfonodi mesenterici aumentati di volume: diagnosi estemporanea iperplasia linfonodale con calcificazioni (**rischio standard**)
- 1 donatore con ispessimento della parete della colecisti: diagnosi estemporanea adenomiosi della parete colecistica (**rischio standard**)
- 1 donatore con ispessimento della parete della colecisti: diagnosi estemporanea colecistite cronica (**rischio standard**)
- 1 donatore con parenchima pancreatico calcifico e di consistenza dura: diagnosi estemporanea pancreatite cronica calcifica (**rischio standard**)
- 1 donatore con valori di PSA ed esame urologico sospetti per carcinoma prostatico: diagnosi estemporanea dopo valutazione dell'intera ghiandola prostatica, NON evidenza di neoplasia, (**rischio standard**)
- 1 donatore con addensamento polmonare sub pleurico: diagnosi estemporanea di fibrosi reattiva (**rischio standard**)
- 2 donatori con valori di PSA ed esame urologico sospetti per carcinoma prostatico: diagnosi estemporanea dopo valutazione dell'intera ghiandola prostatica:
 - 1 con Gleason score 3+4 (**rischio aumentato ma accettabile per organi salvavita -fegato-**)
 - 1 con Gleason score 4+3 con componente terziaria 5 (**rischio inaccettabile**)
- 1 donatore con un nodulo polmonare, un nodulo diaframmatico e linfadenopatia satellite: diagnosi estemporanea linfadenopatia granulomatosa di tipo tubercolare (**rischio inaccettabile**)
- 1 donatore con neoplasia mucinosa intrapancreatica (**rischio inaccettabile**)
- 1 donatore con lesione ulcerativa dello stomaco: diagnosi estemporanea carcinoma neuroendocrino (**rischio inaccettabile**)
- 1 donatore con lesione ulcerativa dell'ileo e linfadenopatia regionale: diagnosi estemporanea carcinoma neuroendocrino con metastasi linfonodale (**rischio inaccettabile**)

I Donatori con valori di PSA patologico e con esame rettale negativo non sono stato oggetto di valutazione istologica in quanto la consulenza telefonica con il Prof. Grigioni ("second opinion" per la sicurezza neoplastica per il CNT) ha permesso la donazione con una valutazione di rischio valutata secondo i criteri clinici internazionali in uso corrente nella patologia neoplastica della prostata.

Attività svolta per altri Centri Trapianto Nazionali

L'U.O. è il riferimento nazionale per tutti i Centri di trapianto italiani per condizioni clinico-patologiche particolarmente complesse o richiedenti metodiche di laboratorio specifiche. Il Laboratorio di Patologia Molecolare e dei Trapianti del Prof Grigioni -unica struttura autorizzata sul territorio nazionale-, ha ottimizzato e validato metodiche molecolari in grado di monitorare il rischio specifico di trasmissione neoplastica in pazienti che hanno ricevuto accidentalmente organi da donatori portatori di neoplasie accertate dopo il trapianto. Campioni di sangue prelevati periodicamente a questi pazienti convergono da tutto il territorio nazionale per la determinazione delle cellule tumorali circolanti e del DNA tumorale circolante.

Nel 2010 sono stati effettuati:

1 caso di monitoraggio CTC in paziente trapiantato di fegato con donatore con carcinoma della prostata, 36 casi di HCV RNA in pazienti trapiantati per la valutazione della recidiva di epatite HCV

Il Prof W.F. Grigioni, in qualità di responsabile nazionale della sicurezza in ambito neoplastico, ha effettuato, durante, il 2010, **194 prestazioni di "second opinion" in ambito AIRT, OCST, NITp e CNT.**

Attività svolta per la banca dei segmenti vascolari

L'U.O. svolge attività di valutazione qualitativa prima e dopo criopreservazione dei segmenti vascolari destinati all'allograpianto. Di ogni segmento vascolare vengono eseguite indagini di istochimica (fibre elastiche, Van Gieson, tricromica di Masson). Queste metodiche vengono applicate routinariamente su campioni freschi e criopreservati.

Attività di ricerca finalizzata con applicazione a breve termine

Il Laboratorio di Patologia Molecolare dei Trapianti è impegnato in una serie di progetti di ricerca finalizzati al monitoraggio ed al miglioramento delle procedure diagnostiche dei pazienti trapiantati.

Antonia D'Errico-Grigioni e Walter Franco Grigioni

ATTIVITÀ DI MICROBIOLOGIA

L'U.O. di Microbiologia (Prof.ssa Maria Paola Landini), contribuisce in maniera sostanziale alle attività di trapianto dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, conducendo un'intensa, continuativa e qualificata attività rivolta soprattutto verso:

- 1) Gli accertamenti di laboratorio per certificare l'idoneità "infettivologica" (meglio sarebbe dire "microbiologica") dei potenziali donatori
- 2) Gli accertamenti di laboratorio per l'ottimale gestione dei pazienti trapiantati in tutte le fasi post-operatorie
- 3) La ricerca e la formazione specifica del settore

1) La certificazione di idoneità "infettivologica" dei potenziali donatori

Nel corso del 2010 l'UO ha proseguito nelle attività di valutazione di idoneità "infettivologica" dei potenziali donatori garantendo l'esecuzione di un ampio pannello di indagini sierologiche e virologiche (Tabella 1MI), concordato con i Clinici a partire dal 1999 e che supera le indicazioni di legge.