

Serie - "Ipertensione polmonare"
a cura di Francesca Luisi e Olga Torre

Indicazioni al trapianto polmonare nel paziente con ipertensione polmonare

Lung transplantation in pulmonary hypertension

Riassunto

Nonostante il costante miglioramento delle terapie mediche nei pazienti affetti da ipertensione polmonare, in buona parte dei casi la patologia va incontro ad una progressione tale da richiedere il trapianto di polmone. In particolare il trapianto di polmone rimane l'ultima *chance* terapeutica per tutti i pazienti affetti da ipertensione polmonare che mostrano segni di peggioramento nonostante terapia medica massimale.

In considerazione della complessità della procedura e della scarsità di organi disponibili è necessario ottimizzare le possibilità di successo del trapianto scegliendo adeguatamente i candidati e valutandoli con un *timing* adeguato. Una volta inseriti in lista è fondamentale la stretta interazione tra il centro trapianti e il *team* primario di cura, in modo tale da concordare ogni modifica terapeutica e da essere tempestivamente informati su ogni peggioramento del quadro clinico. In particolare la mortalità di questa categoria di pazienti in lista d'attesa per trapianto è perlopiù causata dal peggioramento dello scompenso cardiaco destro; nelle forme più gravi ed irreversibili è possibile utilizzare un supporto cardiocircolatorio extracorporeo (ECLS) in attesa del trapianto. Nonostante le difficoltà gestionali di questi pazienti i risultati a medio e lungo termine del trapianto di polmone sono buoni, e rendono tale procedura la più efficace terapia nel trattamento definitivo dell'ipertensione polmonare.

Summary

Despite the remarkable advances in the medical management of patients with pulmonary hypertension, in the majority of patients the disease continues to progress and will require lifesaving lung transplantation.

Lung transplantation remains the last therapeutic option in patients affected by pulmonary hypertension whose disease progresses despite maximal medical therapy.

Lung transplantation for IPAH has traditionally been viewed as a procedure with a higher up-front surgical risk; considering complexity of the procedure and the shortness of lung donors it is important to optimize the timing for listing and the management of the patients on the waiting list.

A close communication between the primary team and the lung transplant team is crucial to optimize medical therapy and to monitorize every sign of decompensation. The waiting list mortality for patients with IPH is mostly due to right heart decompensation; an option to support these patients waiting for lung transplantation is the use of Extracorporeal Lung Support (ECLS).

Despite the high complexity of lung transplantation in patients with IPH, the survival figures are acceptable and lung transplantation remains the most balanced options for this subset of patients.

Il trapianto di polmone nei pazienti affetti da ipertensione polmonare è sempre stato considerato una procedura gravata da un alto rischio, ma associata ad un significativo miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita.

Allo stato attuale i pazienti affetti da ipertensione polmonare costituiscono all'incirca il 2-3% di tutti i pazienti sottoposti a trapianto di polmone. Tale percentuale, relativamente esigua, è indicativa dei notevoli miglioramenti ottenuti nella terapia medica di questa patologia.

Nell'ultimo decennio la terapia medica dell'ipertensione polmonare idiopatica (*Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH*) ha registrato una serie di innovazioni che si sono tradotte in un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, in un incremento complessivo della sopravvivenza e, in alcuni casi, è in grado di ovviare alla necessità del trapianto di polmone. Tuttavia in una buona parte dei casi la patologia, nonostante la terapia medica massimale, va incontro ad una progressione che richiede, in candidati selezionati, la



Lavinia De Monte (foto)
Alessandro Bertani

Divisione di Chirurgia Toracica
e Trapianto di Polmone, IRCCS
ISMETT, Palermo

Parole chiave

Ipertensione polmonare • Trapianto di polmone • Prostanoidi • Supporto cardiocircolatorio extracorporeo

Key words

Pulmonary hypertension • Lung transplantation • Prostanoid therapy • Extracorporeal life support

Ricevuto il 19-1-2018.

Accettato il 22-2-2018.



Lavinia De Monte
Divisione di Chirurgia Toracica e
Trapianto di Polmone
IRCCS ISMETT
via E. Tricomi, 5
90127 Palermo
E-mail: ldemonte@ismett.edu

valutazione e l'inserimento in lista d'attesa per trapianto polmonare ¹.

In una buona parte dei casi la patologia, nonostante la terapia medica massimale, va incontro ad una progressione che richiede la valutazione e l'inserimento in lista d'attesa per trapianto polmonare.

Il trattamento ottimale dei pazienti affetti da IPAH prevede:

- ottimizzazione della terapia medica;
- ottimizzazione del *timing* per l'inserimento in lista per trapianto di polmone;
- ottimizzazione della gestione dei pazienti in lista d'attesa in un contesto di estrema scarsità di donatori.

Il *timing* esatto per riferire al centro trapianti il paziente affetto da ipertensione polmonare è dibattuto e presenta numerose complessità. Lo sviluppo di terapie mediche target di estrema efficacia (prostanoidi, antagonisti dei recettori delle endoteline, inibitori delle fosfodiesterasi) nel trattamento dell'ipertensione polmonare ha portato da un lato alla rimozione (temporanea o permanente) dalle liste d'attesa per trapianto di pazienti che vi erano stati inseriti in epoca pre-prostanoidi e dall'altro ad un allungamento del periodo di un trattamento farmacologico efficace prima del trapianto. Di conseguenza la tempistica di inserimento in lista trapianto dei pazienti affetti da IPAH può essere estremamente variabile ^{2,3}.

Le linee guida internazionali più seguite sono quelle fornite dalla Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e di Polmone (ISHLT, *International Society for Heart & Lung Transplantation*) ⁴.

1. Criteri per una valutazione preliminare del paziente da parte di un centro trapianti:
 - inserimento del paziente in classe funzionale III o IV nonostante terapia submassimale o massimale;
 - malattia rapidamente progressiva;
 - utilizzo di terapia endovenosa indipendentemente dai sintomi o dalla classe funzionale NYHA;
 - malattia veno-occlusiva polmonare o emangiomasiosi polmonare capillare note o sospette.
2. Criteri per l'inserimento in lista trapianto:
 - persistenza in classe funzionale NYHA III o IV nonostante almeno tre mesi di terapia combinata che includa prostanoidi;
 - indice cardiaco < 2 L/min/m²;
 - pressione atriale destra media > 15 mmHg;
 - distanza percorsa al test del cammino (6MWT) < 350 metri;
 - comparsa di emottisi, versamento pericardico o segni di scompenso cardiaco destro ingravescente (insufficienza renale, incremento della bilirubina, incremento di PBNP o comparsa di ascite).

Sono stati effettuati molteplici tentativi di mettere a punto un modello predittivo di mortalità in lista d'attesa per trapianto polmonare per IPAH. Uno dei più noti è il modello americano REVEAL (*U.S. Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*). Tale modello ha identificato i seguenti fattori associati ad un'umentata mortalità in lista: classe funzionale NYHA IV, sesso maschile con età > 60 anni, incrementate resistenze vascolari polmonari (*Pulmonary Vascular Resistance*, PVR), PAH associate a ipertensione portale o familiarità positive per ipertensione polmonare. I fattori statisticamente meno significativi, ma comunque associati ad un aumentato rischio di mortalità in lista d'attesa sono: appartenenza alla classe funzionale NYHA III, incrementata pressione atriale media, ridotta pressione arteriosa sistolica sistemica a riposo associata ad elevata frequenza cardiaca, ridotta distanza percorsa al test del cammino, incrementati livelli di peptide natriuretico atriale, IPAH associata a patologie del connettivo, ridotta DL_{CO} e presenza di versamento pericardico ⁵.

La valutazione dell'idoneità all'inserimento in lista per trapianto polmonare è volta a stabilire la necessità di accedere al programma trapiantologico e ad escludere la presenza di patologie d'organo che rappresentino controindicazioni.

Gli accertamenti diagnostici necessari alla valutazione dell'idoneità all'inserimento in lista per trapianto polmonare (Tabella I) ⁴ sono volti a stabilire con esattezza la necessità di accedere al programma trapiantologico e ad escludere la presenza di patologie d'organo che rappresentino controindicazioni assolute o relative (Tabella II) ⁴.

Una volta che il paziente è stato adeguatamente valutato presso un centro trapianti ed è stato inserito in lista d'attesa per trapianto polmonare, la terapia medi-

Tabella I. Elenco degli accertamenti necessari a valutare l'idoneità di un candidato a trapianto polmonare.

• Emogruppo, sierologie, autoanticorpi, chimica completa, emocromo e coagulazione
• TC torace con mezzo di contrasto, ecografia addome completo, Rx colonna vertebrale, mammografia, MOC, Ecografia arti inferiori e TSA
• Spirometria, DL _{CO} , test del cammino, EGA arterioso
• EGDS e colonscopia
• Ecocardiogramma, cateterismo cardiaco destro e sinistro
• Scintigrafia polmonare perfusionale
• Microbiologia su espettorato
• Valutazione fisioterapica, nutrizionale, psicologica ed assistente sociale
• Valutazione chirurgica toracica, pneumologica, anestesiologicala, infettivologica (altro se necessario)

Tabella II. Controindicazioni assolute e relative al trapianto di polmone.

Trapianto di polmone: controindicazioni assolute	Trapianto di polmone: controindicazioni relative
• Diagnosi di neoplasia maligna meno di 2 anni prima (5 anni per alcune forme istologiche)	• Età > 65 anni
• Insufficienza d'organo non compensata e non suscettibile di trapianto combinato	• Obesità classe I (BMI 30-34,9 kg/m ²)
• Patologia coronarica non suscettibile di rivascularizzazione	• Cachessia/malnutrizione grave
• Sepsi, infarto miocardico, insufficienza epatica	• Osteoporosi grave e sintomatica
• Diatesi emorragica non controllabile con terapia medica	• Storia di pregressa chirurgia toracica
• Colonizzazione/infezione da germi panresistenti	• Colonizzazione/infezione da germi multiresistenti
• Infezione attiva da <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	• Infezione da virus epatite B o C
• Importanti deformità della gabbia toracica/colonna vertebrale	• HIV positività
• Abuso di sostanze stupefacenti/alcolici	• Infezione da <i>Burkholderia cenocepacia</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i> multiresistente
• Obesità classe > II (BMI > 35 Kg/m ²)	• Malattia coronarica suscettibile di rivascularizzazione
• Disturbi psichiatrici e scarsa compliance terapeutica	• Grave ipertensione arteriosa
• Assenza di adeguato supporto familiare e sociale	• Grave GERD
• Pessimo PS non suscettibile di miglioramento mediante riabilitazione	• Diabete mellito scompensato

ca prosegue; è tuttavia necessario che ogni modifica terapeutica ed ogni variazione delle condizioni cliniche dei pazienti in lista vengano discusse e comunicate dal *team* primario di cura ai medici del centro trapianti. In particolare è strettamente necessario monitorare e comunicare l'eventuale insorgenza di segni di scompenso cardiaco destro. La causa di decesso più frequente nei pazienti affetti da IPAH è il peggioramento delle manifestazioni di scompenso cardiaco destro o l'arresto cardiaco improvviso secondario ad aritmie favorite dalle aumentate resistenze vascolari polmonari. Nel caso in cui la terapia medica massimale sia insufficiente a controllare il peggioramento dello scompenso destro nei pazienti in lista d'attesa, esiste la possibilità di ricorrere a metodiche di supporto extracorporeo. La metodica più utilizzata è rappresentata dall'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenator*); tale supporto consente, mediante una cannulazione venosa ed una arteriosa periferiche di supportare totalmente o parzialmente la funzione respiratoria e le sezioni cardiache destre in attesa della disponibilità di un organo idoneo⁶. Nonostante i miglioramenti nell'applicazione e nella gestione di questa tecnica di supporto extracorporeo (cannulazione percutanea e non chirurgica, utilizzo di cannule epurate con necessità di minore anticoagulazione, possibilità di mantenere il paziente sveglio e attivamente collaborante alla fisioterapia respiratoria, ecc.), la procedura è gravata da un alto rischio di complicanze (sanguinamento, complicanze vascolari, problematiche infettive) e dalla possibilità di un utilizzo relativamente limitato nel tempo. Negli ultimi anni in Italia un contributo significativo all'utilizzo di tale metodica è stato fornito dall'istituzione nel 2010 da parte del Centro Nazionale Trapianti del "Protocollo nazionale per le emergenze di polmone". I pazienti supportati da ECMO con caratteristiche idonee (età < 50 anni,

assenza di altre patologie d'organo significative, assenza di segni di sepsi e di colonizzazione da germi multiresistenti, BMI nel range di normalità, ecc.) possono infatti essere inseriti nel programma di emergenza nazionale, e possono ricevere gli organi del primo donatore compatibile disponibile ed idoneo su scala nazionale (Figura 1). Tale programma è stato istituito nel tentativo di contrastare la grave carenza di donazioni e di organi, al fine di ridurre la mortalità in lista d'attesa dei pazienti più critici. Tale tentativo, anche in considerazione del fatto che al momento attuale i risultati del trapianto polmonare nei pazienti supportati non si discostano significativamente da quelli dei pazienti in condizioni standard, richiede un percorso clinico e terapeutico più complesso e articolato⁷.

La scelta di un donatore ideale si è sempre dimostrata importante per un ottimale decorso postoperatorio dei pazienti affetti da IPAH. In particolare una



Figura 1. Paziente in supporto ECMO in attesa di trapianto polmonare.

corretta gestione intensivistica ed anestesiológica è indispensabile per ottimizzare l'utilizzo degli organi.

La scelta di un donatore ideale si è sempre dimostrata importante per un ottimale decorso postoperatorio dei pazienti affetti da IPAH.

Nonostante le campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica e di *training* dei centri ospedalieri alla corretta gestione dei potenziali donatori d'organo, il numero di polmoni disponibili per trapianto non è ancora adeguato alle necessità.

La EVLP è finalizzata al recupero di polmoni ritenuti non idonei prevalentemente per il peggioramento degli scambi gassosi secondario ad edema neurogeno.

Un'altra delle tecniche messe a punto negli ultimi anni è quella del "ricondizionamento *ex vivo*" dei polmoni (EVLP, *Ex Vivo Lung Perfusion*); tale metodica è finalizzata al recupero di polmoni ritenuti non idonei prevalentemente per il peggioramento degli scambi gassosi secondario ad edema neurogeno. La EVLP prevede che gli organi vengano comunque prelevati e trattati presso il centro trapianti con un sistema integrato di ventilazione meccanica e perfusione; in base all'andamento degli scambi gassosi, alla radiografia del torace, alla broncoscopia e altri parametri è possibile, in caso di miglioramento, utilizzare i polmoni a scopo di trapianto. Nei centri con maggiore esperienza di EVLP è stato possibile incrementare fino al 20% il numero di donatori utilizzati senza una variazione statisticamente significativa dei risultati a medio e lungo termine⁸.

Anche il tipo di trapianto da riservare ai pazienti affetti da ipertensione polmonare (trapianto polmonare singolo, trapianto bipolmonare, trapianto cuore-polmoni) è stato oggetto di discussione. Inizialmente il trapianto polmonare singolo era l'opzione più frequente, soprattutto nei pazienti più anziani, in considerazione della minore ischemia del graft e della più ridotta invasività dell'intervento. Alcuni studi monocentrici tuttavia hanno evidenziato una sopravvivenza sovrapponibile tra pazienti sottoposti a trapianto polmonare singolo e doppio in caso di normale funzione delle sezioni cardiache destre.

Recentemente i dati del registro ISHLT hanno documentato una miglior sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto bilaterale.

Al contrario, recentemente i dati del registro ISHLT hanno documentato una miglior sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto bilaterale, evidenziando anche il rischio di recidiva di ipertensione

polmonare nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare singolo. Il trapianto cuore-polmoni è riservato ad una categoria ristretta di pazienti affetti da ipertensione polmonare idiopatica con grave insufficienza ventricolare destra o con malformazioni cardiache congenite associate⁹.

La tecnica chirurgica e la gestione anestesiológica del trapianto polmonare nei pazienti affetti da ipertensione polmonare sono sostanzialmente analoghe a quelle utilizzate nel trapianto di polmone per altre patologie; si tratta fondamentalmente di un trapianto polmonare bilaterale sequenziale nel corso del quale a ciascuna pneumonectomia del polmone nativo segue il reimpianto del graft omolaterale. Nell'ordine vengono eseguite l'anastomosi bronchiale, l'anastomosi atriale destra, l'anastomosi arteriosa polmonare, la riperfusione e la rivitalizzazione. Una peculiarità del trapianto di polmone per ipertensione polmonare è la necessità pressoché costante di *bypass* cardiopolmonare; se il *bypass* in passato prevedeva una cannulazione cardiaca centrale e una vera e propria circolazione extracorporea, negli ultimi anni il supporto cardiopolmonare può essere garantito con una cannulazione veno-arteriosa periferica e un supporto ECMO veno-arterioso. Tale supporto, oltre alla minor invasività e a permettere di evitare la sternotomia, ha il vantaggio di poter essere agevolmente mantenuto in sede anche per le prime giornate postoperatorie, in attesa che le sezioni cardiache destre si adattino al nuovo assetto di pressioni e resistenze. In particolare, l'ipertrofia delle sezioni cardiache destre e l'impatto emodinamico causato dal trapianto determinano un rischio di danno da ischemia-riperfusione e di *Primary Graft Dysfunction* (PGD) nettamente più elevato rispetto ai pazienti trapiantati per altre indicazioni. Le altre complicazioni del trapianto sono analoghe a quelle descritte per i trapianti polmonari effettuati per altre indicazioni (infezioni respiratorie e sistemiche, rigetto acuto cellulo-mediato o anticorpo-mediato, complicanze anastomotiche bronchiali, insufficienza renale)¹⁰.

Le sopravvivenze post-trapianto specifiche dei pazienti affetti da IPAH sono rispettivamente del 70% a 5 anni e del 53% a 10 anni.

I dati pubblicati recentemente dall'ISHLT riportano una sopravvivenza dei pazienti trapiantati di polmone pari al 53% a 5 anni e al 31% a 10 anni considerando tutte le patologie. Le sopravvivenze post-trapianto specifiche dei pazienti affetti da IPAH sono rispettivamente del 70% a 5 anni e del 53% a 10 anni. La sopravvivenza mediana è inferiore rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto per altra patologia, ma comunque soddisfacente rispetto ai pazienti sottoposti al solo trattamento medico (Tabella III)⁹.

In conclusione, il trapianto di polmone resta un'importante opzione di trattamento per i pazienti affetti da ipertensione polmonare che non rispondono alla tera-

Tabella III. Sopravvivenza mediana dei pazienti trapiantati di polmone in base a tipo di trapianto e indicazione. Fonte: ISHLT Registry.

	Popolazione	Sopravvivenza (mediana)
• Tipo di trapianto	Polmone doppio	7,4 anni
	Polmone singolo	4,6 anni
	A1ATD	8,9 anni
	Fibrosi cistica	12,0 anni
	BPCO	7,2 anni
• Patologia	Fibrosi polmonare idiopatica	7,1 anni
	Fibrosi non idiopatica	8,1 anni
	Ipertensione polmonare primitiva	5,7 anni
	Ritrapianto	6,5 anni

pia medica o che mostrano progressione di malattia nonostante la terapia medica massimale.

La decisione di inserire un paziente con PAH in lista d'attesa per trapianto è condizionata dalla scarsità di donatori, dai lunghi tempi e dall'aumentata mortalità in lista d'attesa.

La decisione di inserire un paziente con PAH in lista d'attesa per trapianto è condizionata dalla scarsità di donatori, dai lunghi tempi in lista d'attesa e dall'aumentata mortalità in lista d'attesa.

In considerazione di questi fattori è fondamentale il processo di selezione al trapianto, in modo tale da massimizzare la sopravvivenza e la qualità di vita in attesa e dopo il trapianto.

Bibliografia

- George MP, Champion HC, Pilewski JM. *Lung transplantation for pulmonary hypertension*. *Pulm Circ* 2011;1:182-91.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)*. *Eur Respir J* 2015;46:903-75.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)*. *Eur Heart J* 2016; 37:67-19.
- Weill D, Benden C, Corris PA, et al. *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014. An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
- Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. *Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry*. *Chest* 2015;148: 1043-54.
- Del Sorbo L, Boffini M, Rinaldi M, et al. *Bridging to lung transplantation by extracorporeal support*. *Minerva Anestesiol* 2012;78:243-50.
- Centro Nazionale Trapianti. *Protocollo Nazionale per le emergenze di polmone*. 13 Ottobre 2010. http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_10_allegato.pdf
- D'Cunha HC, Rojas M. *Ex vivo lung perfusion: past, present, and future*. *ASAIO Journal* 2017;1-5.
- Bartolome S, Hoepfer MM, Klepetko W. *Advanced pulmonary arterial hypertension: mechanical support and lung transplantation*. *Eur Respir Rev* 2017;26.
- The International Society For Heart & Lung Transplantation. *Heart/Lung Transplant Registries 2016*. Link: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry&year=2016>

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.