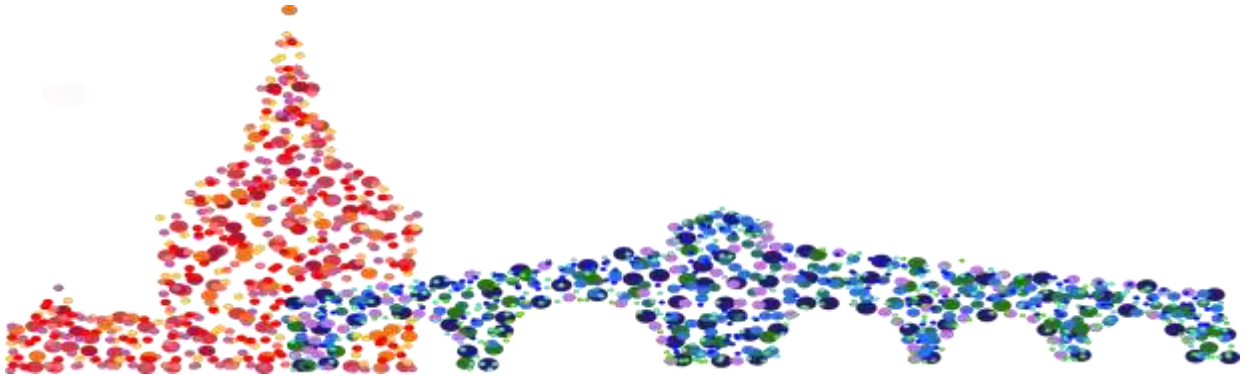
INFEZIONI SISTEMICHE: CRITERI PER LA DONAZIONE DI CORNEE

Marta Corbella
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
UOC Microbiologia e Virologia

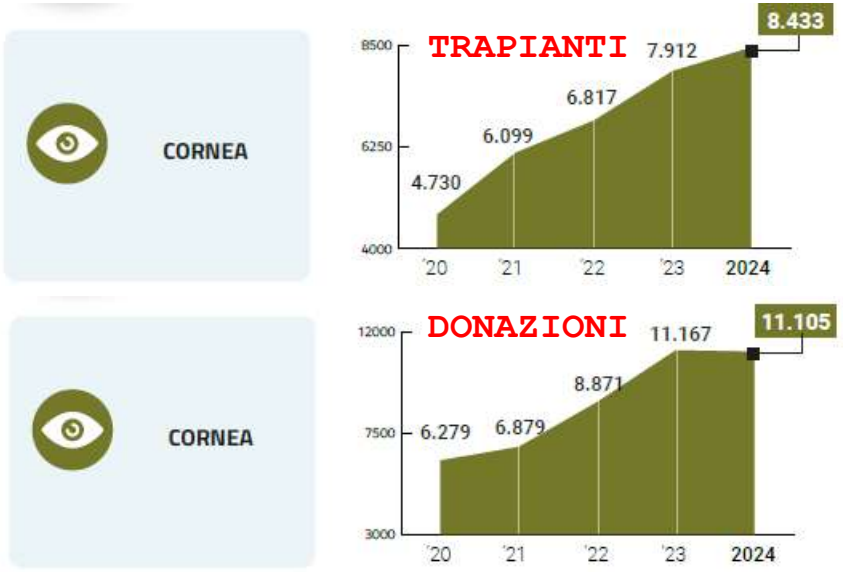


© Stefano Gaiarsa

Nessun conflitto di interessi da dichiarare

Importanza clinica

Il trapianto di cornea è uno dei trapianti di tessuto più comuni e di successo, essenziale per trattare la cecità corneale, quinta causa globale di perdita della vista



Crescita della Domanda

La cheratoplastica rimane uno dei trapianti di tessuto più eseguiti e di successo al mondo, ma affrontiamo una continua e severa discrepanza tra domanda e offerta.

- **Il problema dello scarto:** esiste una preoccupazione storica riguardo alla sepsi del donatore come fonte di infezione per il ricevente
- **Impatto sulla disponibilità:** si stima che fino al **30% dei tessuti scartati** per presunta sepsi potrebbero in realtà essere idonei al trapianto
- **Discrepanza domanda-richiesta:** la necessità di incrementare il pool dei donatori impone una revisione critica dei criteri di esclusione

Ottimizzazione del processo di selezione dei donatori

- ✓ La selezione del donatore si basa su una valutazione multidisciplinare, anamnestica, clinica, microbiologica e sierologica

- ✓ Necessità di minimizzare il rischio di trasmissione e di ottimizzare il processo di selezione dei donatori, mantenendo standard di sicurezza estremamente elevati

- ✓ Ruolo cruciale della valutazione infettivologica/microbiologica

- garantire la massima sicurezza per il ricevente

- evitare esclusioni eccessivamente restrittive che potrebbero ridurre ulteriormente la disponibilità di tessuti

Necessità di protocolli di screening

Check list regionale

L'approccio operativo alla selezione del donatore si basa sull'applicazione regionale delle Linee-guida CNT (rev. 2016).

L'obiettivo normativo è massimizzare il recupero in assoluta sicurezza.

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

CHECK LIST DI IDONEITA' DONATORE DI CORNEE
(applicazione regionale delle Linee-guida CNT rev.14-09-2016)

Etichetta donatore

Struttura Sanitaria di Prelievo .....

Cognome e nome donatore: ..... **Data nascita:** .....

Causa del decesso: .....

Fonte delle informazioni[1]: Cartella clinica ☐ Medico curante ☐ Famigliari ☐ Esame obiettivo ☐

CAUSE DI NON IDONEITA' DEL DONATORE DI CORNEE		
A) CAUSA DI MORTE SCONOSCIUTA[2]	NO ☐	SI ☐
B) ANAMNESI NON DISPONIBILE/MALATTIA AD EZIOLOGIA IGNOTA[3]	NO ☐	SI ☐
C) MALATTIE INFETTIVE	NO ☐	SI ☐
1. Infezioni sistemiche non controllate al momento della donazione. La sepsi batterica non è criterio di esclusione[4]		☐
2. Storia, evidenza clinica o di laboratorio di infezione in atto da HIV, HBV, HCV o ittero di eziologia sconosciuta		☐
3. Intervallo vaccinazione con virus attenuato-donazione < 4 settimane[5]		☐
4. Sindrome di Reye		☐
5. Intervallo tra Sars-CoV-2 e donazione < del tempo previsto da indicazioni vigenti[5]		☐
D) NEOPLASIE E MALATTIE EMATOLOGICHE	NO ☐	SI ☐
1. Neoplasie emopoietiche (leucemie e linfomi) in atto o pregressi. [7]		☐
2. Melanoma metastatico, tumori oculari primari (neoplasia congiuntivale epiteliale, carcinoma a cellule squamose) o metastasi nel segmento oculare anteriore di tumori primitivi.		☐
3. Malattie ematopoietiche quali: mielodisplasia, policitemia vera trombocitemia essenziale, gammopatie monoclonali non indagate[8]		☐
E) FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIE DA PRIONI	NO ☐	SI ☐
1.Diagnosi documentata di malattie croniche degenerative centrali ad eziologia ignota. La demenza su base vascolare è compatibile con la donazione di cornee[9].		☐
2. Soggetto o familiare con M. di Creutzfeld-Jakob o sua variante		☐
3. Soggetti che hanno ricevuto trattamenti con ormoni ipofisari, allotrapianto di dura madre o sottoposti ad interventi intracranici non specificati		☐
4. Soggetti sottoposti ad intervento chirurgico o trasfusione di sangue o emoderivati in Gran Bretagna negli anni dal 1980 al 1996		☐
F) FATTORI DI RISCHIO PER HIV, HBV, HCV (negli ultimi 12 mesi)	NO ☐	SI ☐
1. Assunzione e.v., i.m., s.c. di stupefacenti o di cocaina per via inalatoria		☐
2. Prostituzione		☐
3. Rapporti sessuali a rischio		☐
4. Detenzione carceraria		☐
5. Malattie veneree diagnosticate o trattate		☐
6. Tatuaggi, piercing, agopuntura, con materiale non monouso o non sterile		☐
7. Esposizione (percutanea o attraverso ferite aperte o mucose) a sangue potenzialmente infetto da HIV, HBV, HCV		☐
8. Soggetti emofilici trattati con fattori della coagulazione di origine umana		☐
9. Soggetti in emodialisi da insufficienza renale cronica da più di un mese		☐
10. Partner di soggetti che rientrano nei 9 punti precedenti		☐
G) ALTRI CRITERI DI ESCLUSIONE	NO ☐	SI ☐
1. Soggetti sottoposti a trapianti di organo, tessuti oculari o xenotrapianto [10]		☐
2. Ingestione/esposizione a sostanza tossica trasmissibile in dose nociva		☐
3. Malattie autoimmuni, comprese le malattie del collagene, che possano pregiudicare la qualità dei tessuti da prelevare		☐
4. Inaffidabilità dei marcatori virali a seguito di trattamenti farmacologici a scopo immunosoppressivo[11]		☐
SPAZIO PER LE NOTE (riportare tipo neoplasia/infezione batterica)		

Mod 25.1.3 - Check list Idoneità Donatore Cornee Rev. 1 del 27/12/2023 1/3

Infezioni sistemiche non controllate:

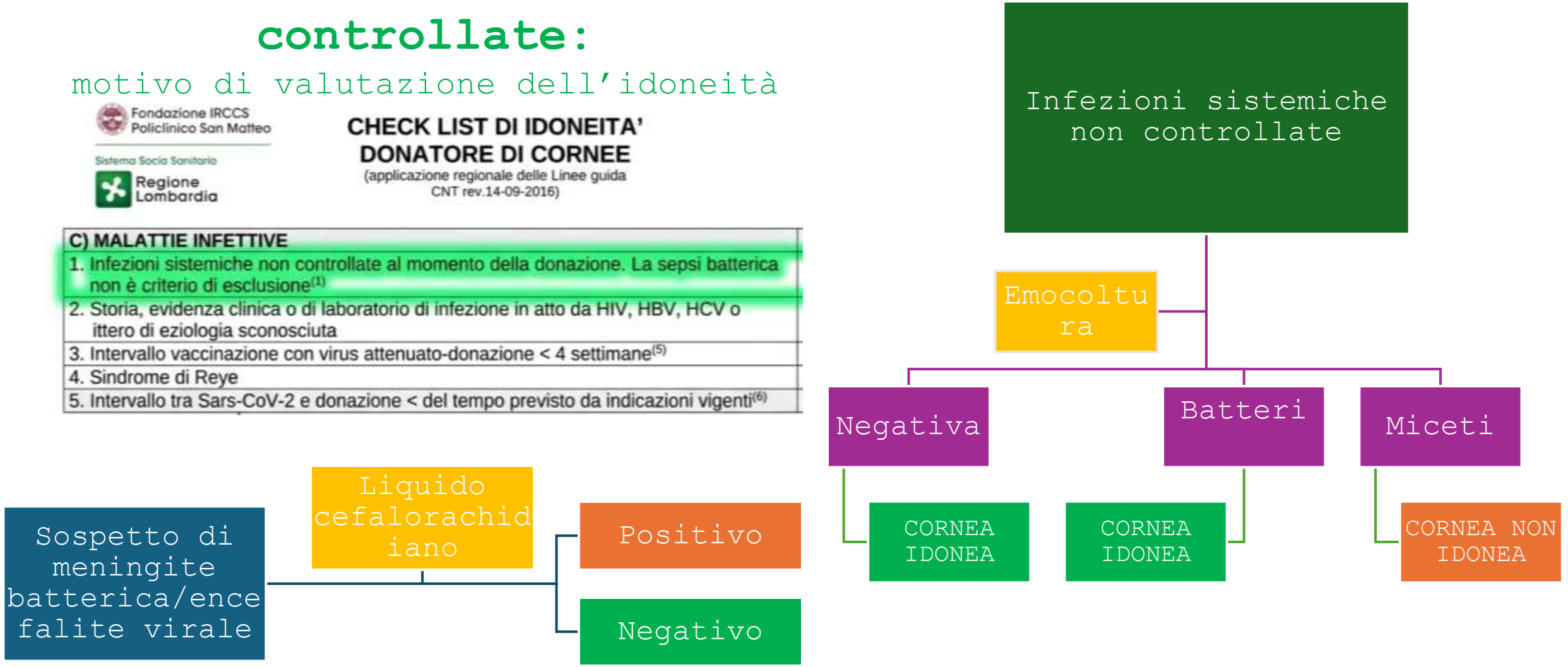
motivo di valutazione dell'idoneità

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

CHECK LIST DI IDONEITA'
DONATORE DI CORNEE
(applicazione regionale delle Linee guida CNT rev.14-09-2016)

C) MALATTIE INFETTIVE
1. Infezioni sistemiche non controllate al momento della donazione. La sepsi batterica non è criterio di esclusione[1]
2. Storia, evidenza clinica o di laboratorio di infezione in atto da HIV, HBV, HCV o ittero di eziologia sconosciuta
3. Intervallo vaccinazione con virus attenuato-donazione < 4 settimane[5]
4. Sindrome di Reye
5. Intervallo tra Sars-CoV-2 e donazione < del tempo previsto da indicazioni vigenti[6]



Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Sistema Socia Sanitario

Regione Lombardia

CHECK LIST DI IDONEITA' DONATORE DI CORNEE

(applicazione regionale delle Linee guida CNT rev.14-09-2016)

C) MALATTIE INFETTIVE	NO ☐	SI ☐
1. Infezioni sistemiche non controllate al momento della donazione. La sepsi batterica non è criterio di esclusione[1]		☐
2. Storia, evidenza clinica o di laboratorio di infezione in atto da HIV, HBV, HCV o ittero di eziologia sconosciuta		☐
3. Intervallo vaccinazione con virus attenuato-donazione < 4 settimane[5]		☐
4. Sindrome di Reye		☐
5. Intervallo tra Sars-CoV-2 e donazione < del tempo previsto da indicazioni vigenti[6]	NO ☐	SI ☐

Le infezioni da virus influenzali (compreso H1N1) sono compatibili con la donazione di cornee. La sepsi batterica è compatibile con la donazione di cornea.

SIRS (1991)

Metrica:
Criteri ampi e aspecifici (Temperatura >38°C o <36°C, FC >90, FR >20, Globuli Bianchi anomali).

Il Problema:
Eccessivamente sensibile. Etichetta come "sepsi" anche infezioni non complicate senza disfunzione d'organo. Molti donatori vengono scartati

Sepsis-3 / SOFA (2016)

Metrica:
Focus sulla disfunzione d'organo (Respiratoria, Coagulativa, Epatica, Cardiovascolare, Renale, Neurologica).

La Realtà:
La vera sepsi è una disfunzione d'organo letale causata da una risposta immunitaria disregolata, non una semplice batteriemia.

The Outdated Past
Sepsis-1 (1991)

- **Definizione:** Basata sui criteri SIRS (Risposta Infiammatoria Sistemica).
- **Problema:** Criteri eccessivamente ampi e poco specifici. Molti pazienti con infezioni non complicate rientravano nei parametri senza reale disfunzione d'organo.
- **Impatto in Banca degli Occhi:** Falsi positivi elevati.

The Modern Standard
Sepsis-3 (2016)

- Definisce la sepsi come una disfunzione d'organo causata da una risposta immunitaria disregolata dell'ospite all'infezione.
- **Strumento:** Punteggio SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).
- **Focus:** Misura l'effettivo collasso d'organo, non la semplice infiammazione.

L'uso di definizioni cliniche obsolete o di segni generici di shock non infettivo porta all'errata esclusione di donatori sani.

Caratteristiche della cornea

- tessuto non vascolarizzato, caratteristica che riduce il rischio rispetto agli organi solidi
- il rischio non è completamente assente e come per tutti i trapianti di tessuti, esiste il rischio potenziale di trasmiss
  al ricevente

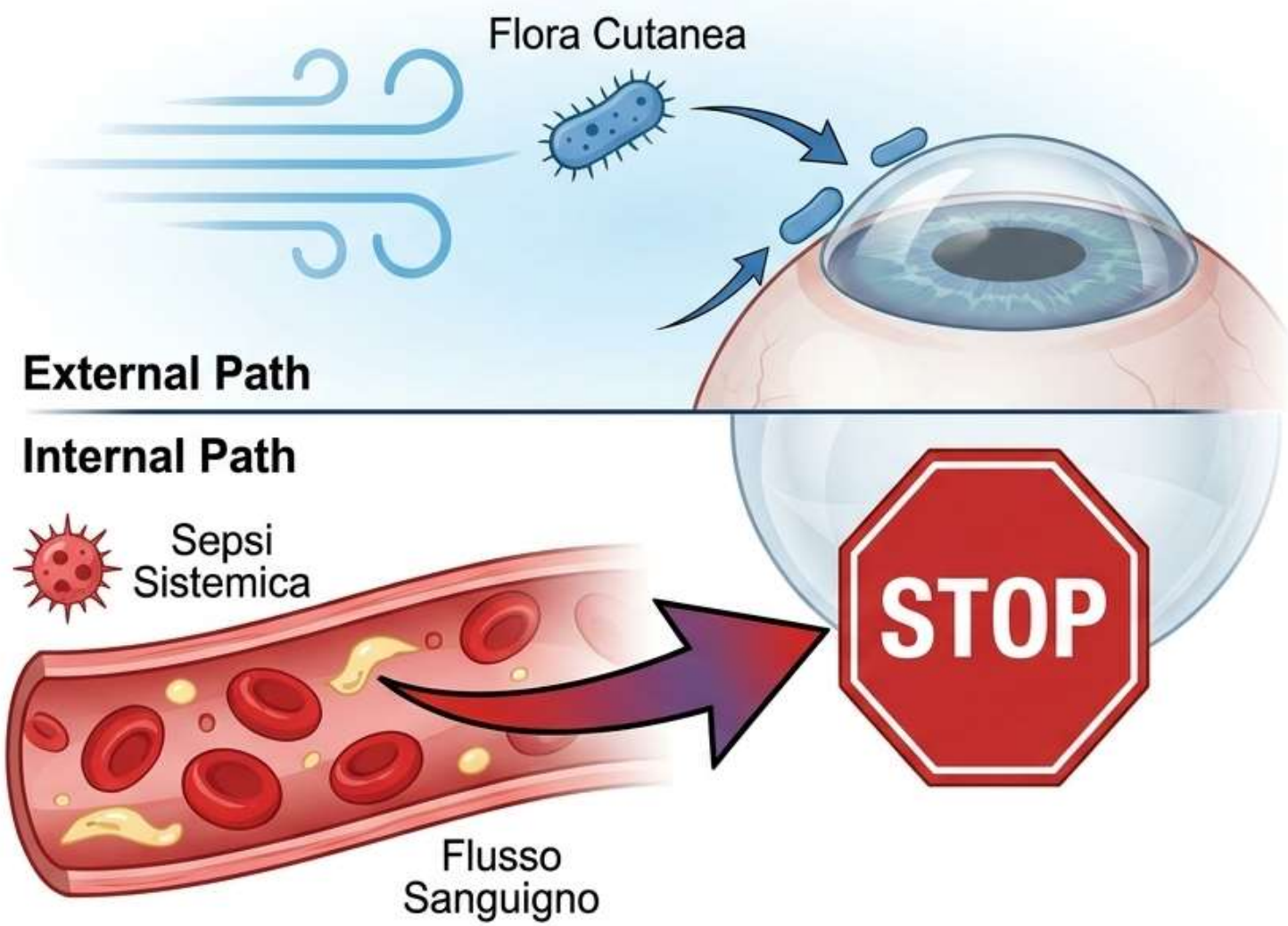
Tessuto vascolarizzato

I **focolai infettivi** FDA del 2021 e 2023 (Tubercolosi) derivavano da allotrapianti ossei. Il tessuto vascolarizzato è direttamente esposto al flusso sanguigno sistemico e ai patogeni intracircolatori.

Tessuto non vascolarizzato

La cornea è biologicamente isolata. Ad oggi, non vi è alcuna evidenza scientifica che i donatori settici aumentino il rischio di trasmissione di endoftalmite o cheratite nel ricevente.

Il Vero Rischio: La Contaminazione Esterna, non Sistemica



Colture positive dell'anello corneosclerale: ~7.1% (Donatori Settici) vs 9.1% (Sani). Nessuna differenza statistica (P=0.30).

Cruciale: I microbi isolati sull'anello non corrispondono mai ai ceppi batterici presenti nell'emocoltura del donatore settico. La contaminazione deriva esclusivamente dalla flora cutanea esterna post-mortem.

Use of Corneas From Septic Donors for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Indrė Vasiliauskaitė, MSc,† Maloeke de Jong,*‡ Ruth Quilendrino, MD,*†‡*
Jacqueline van der Wees, PhD,‡ Silke Oellerich, PhD,* and Gerrit R. J. Melles, MD, PhD*†‡*

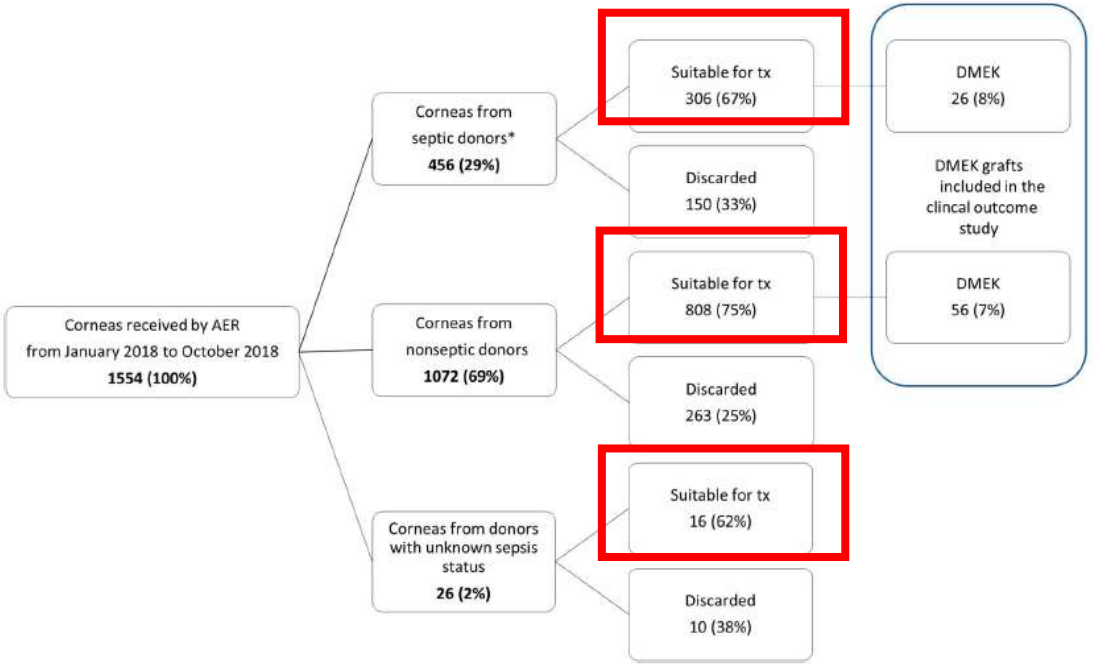


FIGURE 1. Flowchart representing processed donor corneas received by Amnitrans EyeBank Rotterdam (AER) between January and October 2018. Of the donor corneas principally suitable for transplantation, 26 DMEK grafts from septic donors and 56 DMEK grafts from nonseptic corneas were included in the clinical outcome study of eyes that underwent DMEK at Melles Cornea Clinic Rotterdam. tx, transplantation. *Septic donors that were clinically diagnosed with sepsis at the time of death. (The full color version of this figure is available at www.corneajrnl.com.)

Nessuna differenza statisticamente significativa tra pazienti settici e pazienti non settici

Reappraisal of the suitability of corneas from bacteremic donors for use in corneal transplants

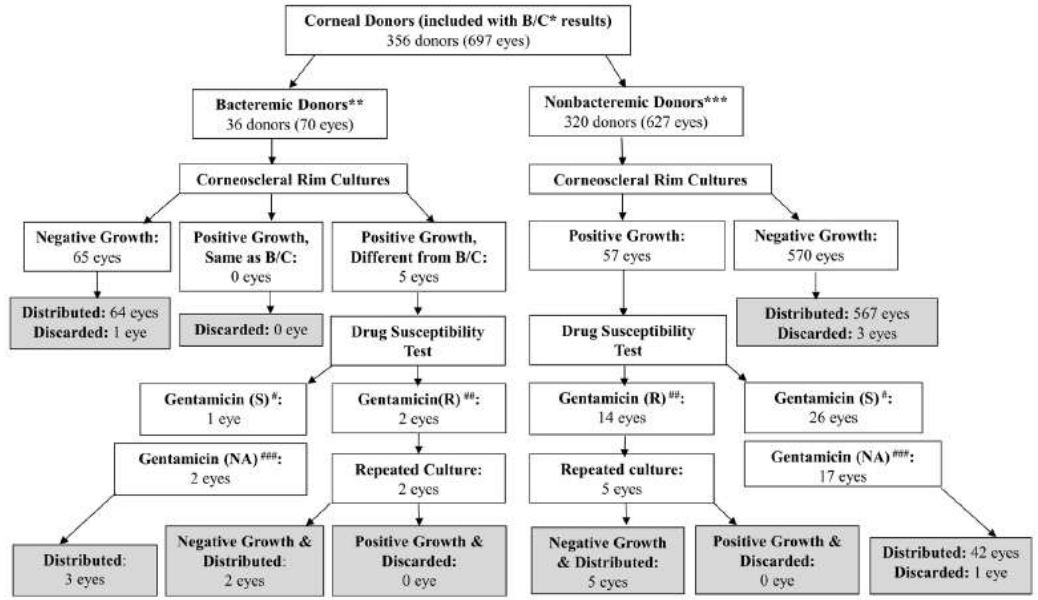
Hsiao-Sang Chu,[1,2,3] Chun-Ting Lai,[1] Yu-Chih Hou,[1] Hsin-Yu Liu,[1,2] I-Jong Wang,[1] Wei-Li Chen,[1] Chung-Liang Shih,[4] Fung-Rong Hu[1,2]

Table 3 Bacteria isolated from blood cultures in the bacteremic donors (donor n=36) (total strains=40)

Classification	Species	Numbers (Percentage)
Gram-positive bacteria (47.5%)	*Corynebacterium* spp.	2 (5.0%)
	Gemella morbillorum	1 (2.5%)
	Propionibacterium acnes	1 (2.5%)
	Staphylococcus spp.	13 (32.5%)
	► *Staphylococcus aureus* (MRSA)	► 3 (7.5%)
	► Other *Staphylococcus* spp.	► 10 (25.0%)
	Streptococcus spp.	2 (5.0%)
Gram-negative bacteria (52.5%)	*Acinetobacter baumannii complex*	4 (10.0%)
	Enterobacter cloacae	2 (5.0%)
	Enterobacter aerogenes	2 (5.0%)
	Escherichia coli	2 (5.0%)
	Haemophilus influenzae	1 (2.5%)
	Klebsiella pneumoniae	8 (20.0%)
	Pseudomonas aeruginosa	2 (5.0%)

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Figure 1: The National Eye Bank of Taiwan (NEBT) Corneal Donor Microbial Work-Up Flow Chart



*B/C: blood culture; **Bacteremic donors: donors whose last blood culture before corneal donation showed positive growth of bacteria; ***Nonbacteremic donors: donors whose last blood culture before corneal donation showed negative growth; Drug susceptibility result: #S: susceptible; ##R: resistant; ###NA: not available

Table 2 Corneal characteristics in the bacteremic versus non-bacteremic group

		Bacteremic group (N=70)	Non-bacteremic group (N=627)	P values
Death to corneal retrieval time (min)		220±109	208±99	0.33
Microbial growth rate of corneoscleral rim (during corneal retrieval) (%)		7.1% (5)	9.1% (57)	0.30
Microbial growth rate of corneoscleral rim/ storage medium (during transplantation) (%)	Positive Negative NA	0% (0) 66.7% (46) 33.3% (23)	0.80% (5) 64.3% (403) 34.9% (219)	1.00
Endothelial cell counts (cells/mm^2)		2931±297	2903±470	0.63
Corneal utility rate (%)	Total PKP EK ALK Non-reply	98.6% (69/70) 70.0% (49) 20.0% (14) 2.9% (2) 5.7% (4)	99.4% (623/627) 71.1% (446) 16.1% (101) 6.9% (43) 5.3% (33)	0.41
Postoperative complications	Primary graft failure	1	3	0.31
	Infection (keratitis/ endophthalmitis)	0	0	NA

ALK, anterior lamellar keratoplasty; EK, endothelial keratoplasty; NA, not available; PKP, penetrating keratoplasty.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of Sepsis on Corneal Transplantation

Kartik Gannamaneni, BS and Shahzad I. Mian, MD

Acta Ophthalmologica

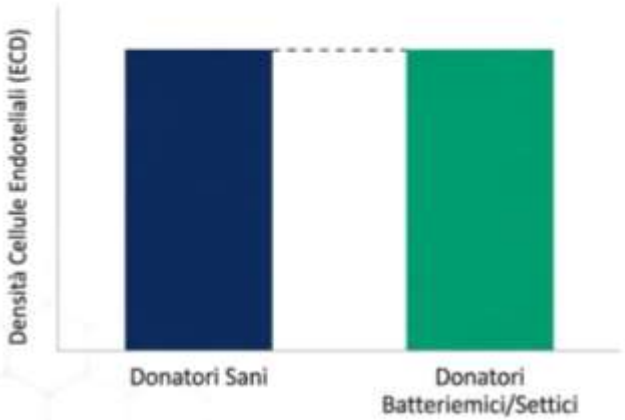
ACTA OPHTHALMOLOGICA 2017

The influence of donor factors on corneal organ culture contamination

Anja K. Gruenert,[1] Katja Rosenbaum,[2] Gerd Geerling[2] and Thomas A. Fuchsluger[1]

[1]Department of Ophthalmology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany
[2]Department of Ophthalmology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

L'Integrità Tissutale (ECD) Rimane Intatta



La densità delle cellule endoteliali (ECD) non mostra riduzioni clinicamente significative attribuibili allo stato settico sistemico del donatore. Il tessuto mantiene le sue perfette caratteristiche funzionali per la cheratoplastica.

Gli esiti clinici, inclusi i tassi di rigetto e di fallimento del graft, sono statisticamente sovrapponibili. La batteriemia al momento del decesso non altera in alcun modo la percentuale di successo dell'intervento.

Evaluation of Corneas from Donors With Septicemia for Use in Corneal Transplant

Harsha Nagaraja, MS, Venkataramana Anandula, PhD,† Thungappa Kugar, MS,* Yathish Shivanna, DNB,* and Rohit Shetty, FRCS (Glasgow), PhD**

TABLE 1. Table Showing the Organism Causing Deaths in Septicemic Corneal Donor With the Culture Results of Corneal and Scleral Tissues in Brain Heart Infusion Media With the PCR Reports of Vitreous and Aqueous

Organism Causing Septicaemia	Corneal Culture	Scleral Culture	Aqueous PCR	Vitreous PCR
Escherichia coli	Negative	Negative	Negative	Negative
Enterobacter spp.	Negative	*Staphylococcus epidermidis*	Negative	Negative
Escherichia coli	Negative	Negative	Negative	Negative
Streptococcus pneumoniae	Negative	Negative	Eubacterial genome positive	Eubacterial genome positive
Acinetobacter spp.	Negative	Negative	Negative	Negative
Enterobacter spp.	Negative	Negative	Eubacterial genome positive	Eubacterial genome positive
Pseudomonas aeruginosa	Negative	Negative	Negative	Negative
Escherichia coli	Negative	*Staphylococcus aureus*	Negative	Negative
Klebsiella spp.	Negative	Negative	Eubacterial genome positive	Eubacterial genome positive
Escherichia coli and Acinetobacter spp.	Negative	Negative	Negative	Negative
Pseudomonas aeruginosa	*Streptococcus viridans*	Negative	Negative	Negative

I Dati: La Sepsi del Donatore Non Si Trasmette al Ricevente

Tasso di Infezione

Nessuna differenza statistica nell'incidenza di endoftalmite post-operatoria tra cornee da donatori settici e non settici (Studi Chu et al. e Spelsberg et al.).

Qualità del Tessuto

La Densità delle Cellule Endoteliali (ECD) e le percentuali di successo del trapianto (>98%) restano invariate.

Origine dei batteri

I batteri isolati dalle colture del lembo corneale non corrispondono mai ai patogeni presenti nelle emocolture del donatore settico.

Candidemia: tessuto non idoneo

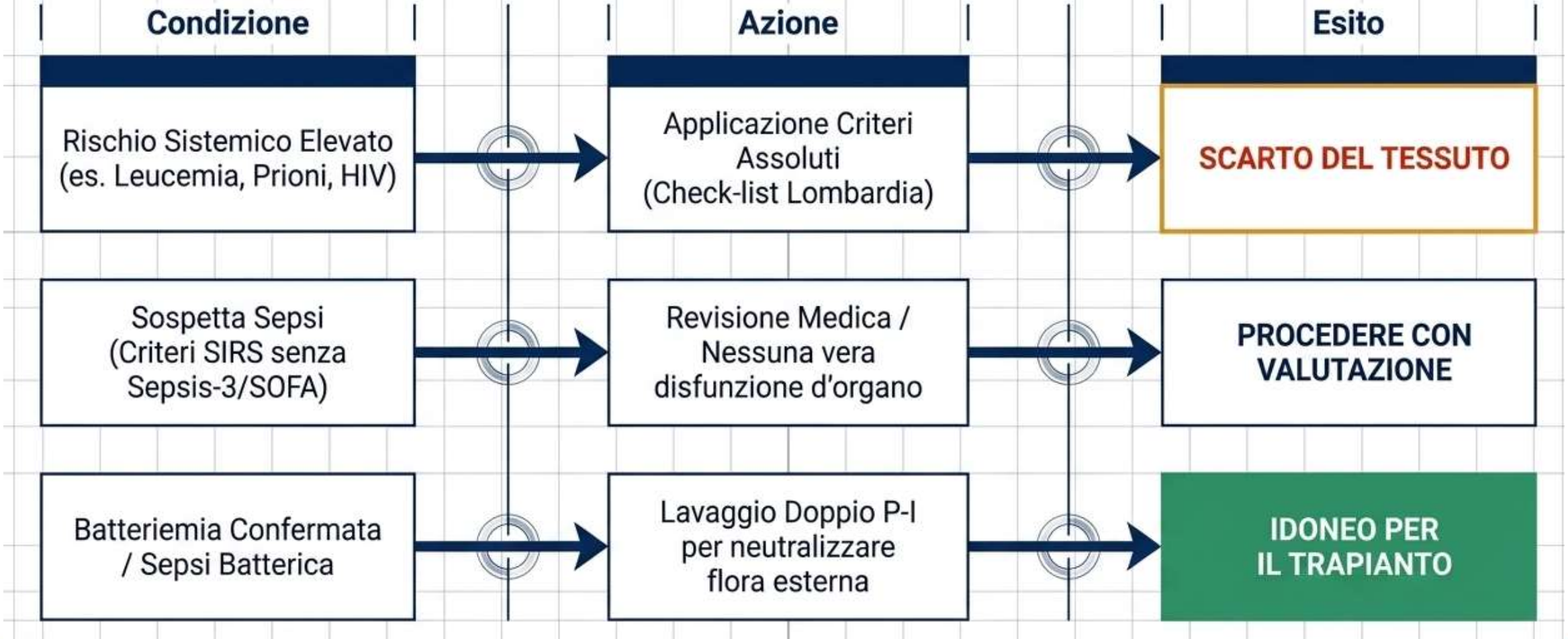
Emocoltura

Miceti

CORNEA NON IDONEA

- Lenta crescita
- Produzione di biofilm
- Microrganismi esogeni
- Antifungini nei terreni di coltura

La Matrice di Valutazione Ottimizzata



Conclusioni

- La valutazione delle infezioni sistemiche nel donatore di cornee richiede un **equilibrio tra sicurezza infettivologica e disponibilità dei tessuti**

  La principale sfida è **garantire la massima sicurezza microbiologica senza ridurre inutilmente** la disponibilità di tessuti idonei

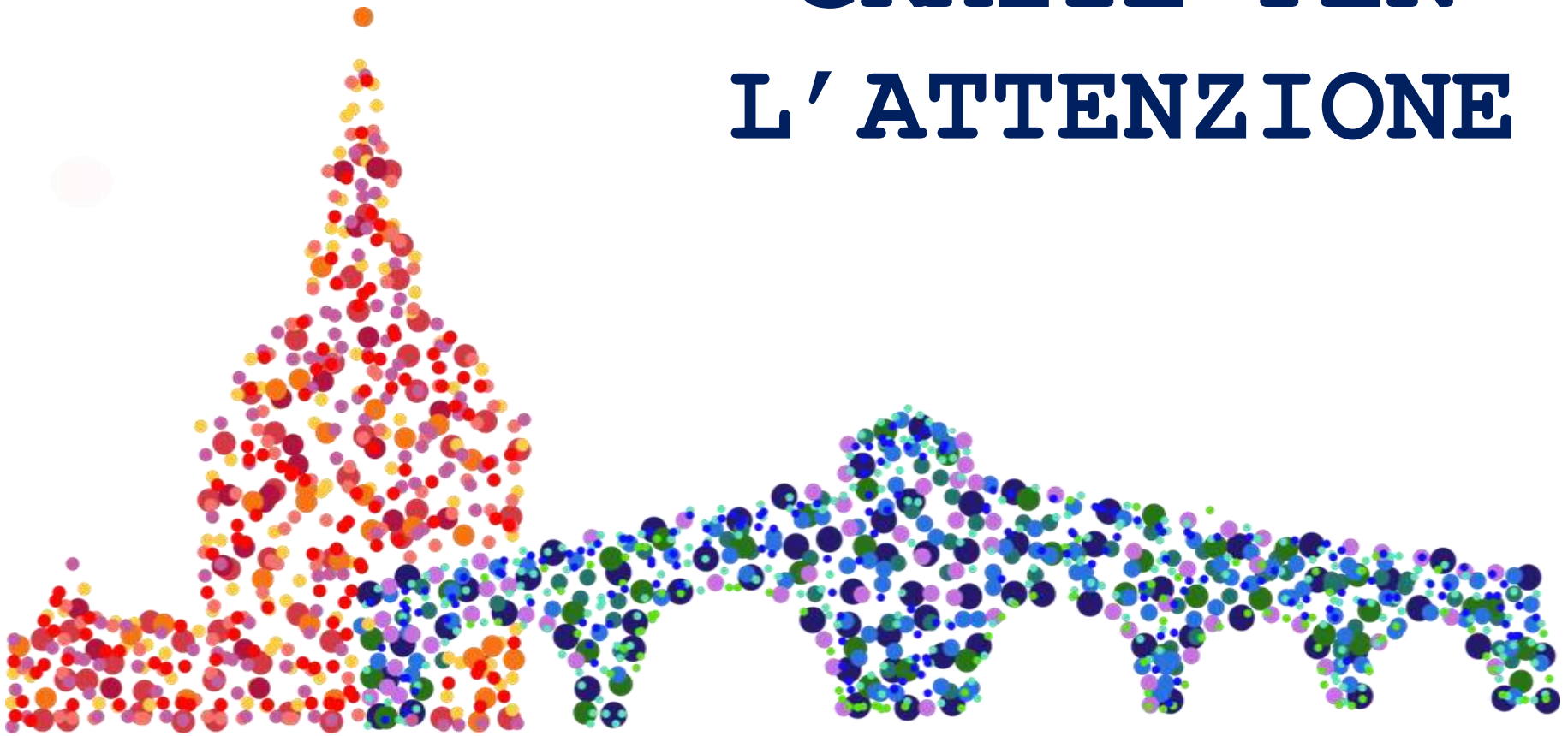
- **Tessuto non vascolarizzato:** rischio di trasmissione batterica inferiore rispetto agli organi solidi
  La presenza **di miceti a livello sistemico** rappresenta una problematica per l'idoneità della cornea
  Le **contaminazioni delle cornee** non sono legate alle infezioni sistemiche

- Le infezioni trasmissibili rappresentano un importante **criterio di esclusione**

- **Un aggiornamento continuo,** come ad esempio per la definizione di sepsi, **è essenziale** e consente una stima del rischio più accurata e personalizzata

- Le **banche occhi e i protocolli di screening** rappresentano strumenti essenziali per la sicurezza del ricevente
- La decisione finale sull'idoneità del tessuto deve basarsi su una **valutazione multidisciplinare** condivisa tra clinico, microbiologo e banca degli occhi

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Anatomia di uno Scarto Ingiustificato: L'Importanza dell'Anamnesi Completa

Decesso

Paziente deceduto in Terapia Intensiva con shock terminale.

→

Segni Clinici

Presenta ipotensione e alterazione della temperatura corporea.

→

Errore di Valutazione

Revisione clinica limitata agli ultimi 5 giorni di degenza. I segni vengono etichettati erroneamente come "Sepsi Batterica".

→

Esclusione

La cornea viene scartata.

La Realtà Clinica: Fino al 50% delle emocolture nei pazienti con shock risulta negativa. L'ipotensione e la febbre terminale sono spesso manifestazioni di shock di natura non infettiva.

ASSENZA DI IDONEITA'

Il Rigore Assoluto: Linee Rosse Invalicabili

Rischio Ematologico / Oncologico • Leucemie e linfomi (in atto o pregressi). • Melanoma metastatico. • Tumori oculari primari.	**Infezioni Virali Attive** • Evidenza o storia di HIV, HBV, HCV. • Rabbia o ittero di eziologia sconosciuta.
Rischio Prionico • Malattia di Creutzfeldt-Jakob. • Interventi intracranici non specificati / ormoni ipofisari storici. • Soggiorno/Interventi in UK (1980-1996).	**Patologie Oculari Specifiche** • Infezioni oculari in atto al momento del decesso. • Malattie congenite/acquisite che pregiudicano il trapianto.

Barriere Invalicabili: Esclusioni Infettive Assolute

Le Linee-guida CNT definiscono chiaramente i veri Red Flags virologici che impongono lo scarto immediato del tessuto:

Virus Maggiori
Storia clinica, evidenza o infezione in atto da HIV, HBV, HCV. Ittero di eziologia sconosciuta al momento del decesso.

Sars-CoV-2
Intervallo tra diagnosi o contatto ad alto rischio e donazione inferiore al tempo previsto dalle indicazioni ministeriali vigenti.

Rischio Iatrogeno
Vaccinazione con virus vivo attenuato (es. Febbre Gialla, Morbillo, Varicella) avvenuta da meno di 4 settimane.

Sindromi Specifiche
Diagnosi di Sindrome di Reye documentata nell'anamnesi.

Uno dei temi più discussi riguarda il ruolo della sepsi nel donatore di cornee.

Storicamente la sepsi era considerata una controindicazione quasi assoluta. Oggi però la situazione viene valutata in modo più articolato.

La cornea, non essendo vascolarizzata, presenta un rischio teoricamente inferiore di trasmissione batterica rispetto agli organi solidi.

Tuttavia, rimane possibile una contaminazione del tessuto durante la fase di prelievo o conservazione.

Per questo motivo è importante valutare:
il tipo di microrganismo isolato,
le emocolture,
la risposta alla terapia antibiotica
e la stabilità clinica del donatore.

La decisione finale deve sempre derivare da una valutazione integrata tra clinico, microbiologo e banca degli occhi