

VARIAZIONI MORFOLOGICHE E FUNZIONALI DELL'INTESTINO TRAPIANTATO: STUDIO SPERIMENTALE

*F. Fayer, F. Abbiati, S. Zonta, E. Zitelli, P.F. Piccioni, F. Magnoni, A. Venetis,
M. Viola, B. Burroni, C. Zampaglione, L. Cobianchi, A. Deho, M. Balestreri*,
F. De Ponti*, M. Alessiani, A. Zonta*

*CHIRURGIA GENERALE A, DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA,
*ANESTESIA E RIANIMAZIONE 2, °DIPARTIMENTO DI MEDICINA
INTERNA E TERAPIA MEDICA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
ED IRCCS POLICLINICO S. MATTEO, PAVIA*

INTRODUZIONE

Il trapianto di intestino tenue, nonostante i progressi degli ultimi anni, dovuti soprattutto all'introduzione di nuovi farmaci immunosoppressori (FK506) presenta a tutt'oggi una serie di complicanze che ne limitano l'attuazione (1, 2). La principale e più drammatica complicanza è l'insorgenza del rigetto acuto. I problemi incontrati dai pazienti sono da imputarsi alla difficoltà di controllare efficacemente e tempestivamente le reazioni di rigetto. Ai vari gradi di rigetto (lieve, moderato, severo) corrispondono sia quadri istopatologici (infiltrato infiammatorio e lesioni delle mucose) che clinici (febbre, dolore addominale, iperperistalsi, nausea, vomito e diarrea). Lo studio svolto da noi ha voluto indagare e correlare la funzionalità (attività mioelettrica ed assorbimento) e la morfologia dell'intestino trapiantato con i vari gradi di rigetto allo scopo di trovare e apportare modificazioni terapeutiche adeguate e tempestive.

MATERIALI E METODI

Sono stati utilizzati 38 suini di razza Large-White del peso medio di 25 kg divisi in 5 gruppi come riportato nella tabella I:

- Gruppo I: controlli non trapiantati,
- Gruppi II III, IV V: animali trapiantati e trattati farmacologicamente con FK 506 e Micofenolato Mofetil a dosaggi e durata della terapia tali da indurre i diversi gradi di rigetto.

Tutti i gruppi hanno eseguito biopsie della mucosa intestinale trapiantata, registrazioni dell'attività mioelettrica e test di assorbimento del D-Xilosio.

La tecnica di trapianto intestinale è stata descritta altrove (3).

Studio morfologico: sono stati effettuati prelievi biotici della mucosa intestinale in 7^a giornata postoperatoria e successivamente a scadenza settimanale.

Tecnica di posizionamento degli elettrodi bipolari: nel Gruppo II, IV, V gli elettrodi sono stati impiantati al termine del trapianto, nel Gruppo III il posizionamento è avvenuto dopo 60 giorni tramite una relaparotomia. La tecnica di registrazione (4) permette di calcolare la media di Spikes/ora.

Test di assorbimento del D-Xilosio: nei Gruppi Ib, II, III, IV V è stato somministrato, attraverso una gastrostomia, D-Xilosio alla dose di 0.5 gr/kg, disciolto in 100 ml di acqua demineralizzata e la concentrazione ematica del monosaccaride è stata valutata a 30, 60, 90, 120 e 180 minuti.

RISULTATI

L'analisi dei risultati è stata suddivisa in 3 sezioni: la prima ha previsto, attraverso lo studio istopatologico e clinico, l'analisi della corrispondenza tra i modelli proposti e il quadro di rigetto acuto ottenuto, la seconda ha previsto l'analisi della motilità nei differenti quadri di rigetto acuto e la terza ha analizzato l'assorbimento del D-Xilosio. I Gruppi (a-b) di controllo non hanno avuto problemi dal posizionamento degli elettrodi e dalla gastrostomia. Negli animali del Gruppo II la terapia somministrata ha permesso di riscontrare in 7 e 14^a giornata postoperatoria un quadro istopatologico e clinico di rigetto acuto assente o lieve. Nel Gruppo III (valutazione tardiva) una adeguata terapia ha permesso di riscontrare un quadro di rigetto acuto assente o lieve simile al precedente. Nel Gruppo IV la terapia sospesa dopo alcuni giorni ha causato un quadro di rigetto acuto moderato con un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche con deperimento organico ed importanti problemi settici dovuti a traslocazione batterica associata al rigetto acuto. Nel Gruppo V l'assenza di immunosoppressione ha condizionato un quadro istopatologico di rigetto acuto, grave compromissione delle condizioni cliniche ed ha limitato l'esecuzione dei test di funzionalità alla 7^a e 9^a giornata.

La motilità intestinale studiata registrando il complesso mioelettrico migrante (media matematica di Spikes/ora) ha mostrato i seguenti valori: Controllo = 6156 ± 1285 Spikes/ora, Gruppo II = 74311 ± 1963 , Gruppo III = 7439 ± 3521 , Gruppo IV = 5906 ± 2605 , Gruppo V = 4138 ± 909 .

Il test di assorbimento del D-Xilosio, svolto nelle stesse giornate delle registrazioni, ha permesso di evidenziare dei valori medi, espressi in mg/dl, che rappresentano la concentrazione plasmatica per ogni gruppo (tabella II).

Tabella I - Gruppi di Studio

Gruppo	N.	Modello	Tipo di intervento	Immunosoppressione		
				FK 506 (mg/kg/die)	MMF (mg/kg/die)	Durata trattam.
Ia	5	Normale	Posiz. elettrodi	-	-	-
Ib	7	Normale	Gastrostomia	-	-	-
II	8	No/lieve ACR*	Trapianto	0.3 IM/0.6 OS	-	15 giorni
III	6	No/lieve ACR	Trapianto	0.3 IM/0.6 OS	20 OS	60 giorni
IV	8	Moderato ACR	Trapianto	0.3 IM	-	5 giorni
V	4	Severo ACR	Trapianto	-	-	-

* ACR: Rigetto Cellulare Acuto

Tabella II - Assorbimento dello D-Xilosio (mg/dl)

Gruppi	Rigetto	N° reg.	N° an.	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Ib	CO	12	7	14,7±10,7	15,75±10	15,7±9,5	15,6±9,9	13,9±9,9	11,6±6,6
II	RLP	12	6	7,3±8,5	9,4±7,45	9,6±7,2	9,6±10,25	8,9±10,5	6,8±4,0
III	RLT	12	7	11,4±4,7	14,2±6,2	15,25±3,3	11,3±4,1	7,7±2,45	10,2±3,9
IV	RM	6	4	6,45±3,9	9,6±5,9	9,6±7,6	8,6±5,75	8,4±4,9	6,4±3,9
V	RS	9	5	6,4±4,2	9,1±2,8	9,9±4,3	9,2±4,1	10,8±3,1	8,9±5,1

Legenda: CO = controlli; RLP = rigetto lieve precoce; RLT = rigetto lieve tardivo; RM = rigetto moderato; RS = rigetto severo; reg. = registrazioni; an. = animali. I dati sono espressi come media ± deviazione standard.

DISCUSSIONE

Le alterazioni funzionali dell'intestino trapiantato hanno una causa multifattoriale: reazioni immunitarie (rigetto, GVHD), non immunologiche (completa denervazione, interruzione dei vasi linfatici e danno ischemico). Stabilire la percentuale di influenza di ciascuno dei fattori citati è pressoché impossibile. Nei quadri di rigetto acuto moderato e/o severo si riscontrano complicanze settiche e cliniche molto importanti difficili da trattare per il tardivo riconoscimento e che portano frequentemente alla morte dei pazienti. Lo studio da noi condotto, che mirava ad identificare indicatori precoci dei vari gradi di rigetto ha dimostrato che il test di assorbimento del D-Xilosio mostra una differenza di valori tra i controlli e gli animali trapiantati, ma non esprime differenze nei gruppi con diversi gradi di rigetto. Per quanto riguarda la motilità, differenze statisticamente significative sono state rilevate solo per il gruppo con rigetto severo, gli altri gruppi non hanno espresso variazioni statisticamente significative rispetto ai controlli.

Dallo studio appare evidente che non è possibile utilizzare l'assorbimento e la motilità per identificare quadri differenti di rigetto acuto.

BIBLIOGRAFIA

1. Todo S., Reyes J., Furukawa H., et al.: Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantation. *Ann. Surg.* 1995; 213: 234-238.
2. Abu-Elmagd K.A., Reyes J., Todo S., Starzl T.E., et al.: Clinical intestinal transplantation: news perspectives and immunologic consideration. *J. Am Coll Surg*, 1988; 186: 512-527.
3. Alessiani M, Spada M, Vaccarisi S, et al.: Flessibilità del modello chirurgico di trapianto intestinale sperimentale nel suino. *Minerva Chir.* 1997; 52: 1017-28.
4. De Ponti F., Bonadello A., D'Angelo L.: Quantitative analysis of intestinal electrical spike activity by a new computerized method. *Int. J Biomed. Comput.* 1988;22:51-64.