

I TRAPIANTI D'ORGANO PRESSO LA DIVISIONE DI CHIRURGIA GENERALE A: DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA CLINICA

M. Alessiani, A. Sgarella, P. Dionigi, M. Abelli •, A. Dal Canton, A. Zonta*

*DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA, SEZIONE DI CHIRURGIA GENERALE A,
° ISTITUTO DI CHIRURGIA GENERALE,
* DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E NEFROLOGIA,
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI E IRCCS POLICLINICO S. MATTEO, PAVIA*

La storia dei trapianti d'organo è costellata di tappe storiche, che hanno portato a un progressivo sviluppo di questa attività sino a farla diventare una pratica clinica di successo. È possibile riassumere questo processo evolutivo dei trapianti in periodi, corrispondenti a decenni. Si comincia con gli anni '50, nei quali le evidenze sperimentali cominciano timidamente ad essere provate a livello clinico, con il risultato di realizzare il primo trapianto di rene. Seguono gli anni '60, nei quali vengono messi a punto tecnicamente e realizzati clinicamente i primi trapianti di fegato e di cuore. Con i primi trapianti clinici, ci si rende conto che il problema immunologico del rigetto acuto è l'ostacolo fondamentale che impedisce la sopravvivenza dell'organo trapiantato e, in molti casi, del paziente. Gli anni '70 vedono quindi uno sforzo collettivo nel campo della ricerca immunologica e farmacologica per identificare farmaci che possano impedire e controllare le reazioni di rigetto. Alla fine di questo decennio avviene la scoperta della ciclosporina, che permetterà ai trapianti d'organo di avere un enorme sviluppo negli anni '80. È questo il decennio della svolta, nel quale i trapianti di cuore, fegato e rene diventano realtà curative efficaci e di successo per molti pazienti terminali.

Ma la ricerca non si ferma e verso la fine degli anni '80 vengono identificati nuovi farmaci immunosoppressori; inoltre si cerca di estendere la pratica trapiantologica ad altri organi immunologicamente più difficili, quali il polmone, il pancreas e l'intestino. Gli anni '90 sono quindi caratterizzati da una ulteriore diffusione dei trapianti d'organo e da un progressivo miglioramento nella cura dei pazienti trapiantati. Di conseguenza le sopravvivenze continuano a migliorare così come la qualità della vita dei trapiantati. Ed eccoci al 2000, con l'inizio di una nuova decade nella quale gli indirizzi di ricerca sono già tracciati. Gli obiettivi sono quelli di realizzare lo xenotrapianto, utilizzando organi di

animali transgenici, e di indurre nel trapiantato uno stato di tolleranza immunologica, in modo che l'organo trapiantato (sia di essere umano che di animale) venga accettato senza essere rigettato e senza la necessità di assumere farmaci immunosoppressori.

La nostra scuola chirurgica si è inserita nell'epopea trapiantologica alla fine degli anni '60. Giuseppe Salvatore Donati, in quel momento direttore della clinica chirurgia dell'Università di Pavia, è fra i primi in Italia a intuire il grande potenziale dei trapianti e riesce faticosamente a realizzare, coadiuvato da una equipe con alle spalle una notevole esperienza sull'animale da laboratorio, una serie di trapianti di rene, iniziando nel giugno del 1969 (1). I già citati problemi immunologici di rigetto determinano un periodo di moratoria internazionale e quindi anche a Pavia si sospende pochi mesi dopo l'attività di trapianto, in attesa di trovare il farmaco che risolva tali problemi. Purtroppo la scoperta della ciclosporina non coincide con la ripresa dell'attività trapiantologica, e quindi gli anni '80 e '90 vedono dapprima Massimiliano Campani e poi Aris Zonta, succeduti a Donati alla direzione dell'Istituto chirurgico oggi denominato Chirurgia Generale A, impegnarsi in una intensa attività di ricerca sperimentale in campo trapiantologico. All'inizio degli anni '90, Zonta e la sua equipe realizzano l'autotrapianto di fegato, dimostrando così anche clinicamente di possedere le potenzialità per avviare una attività di trapianto di organi addominali. Contemporaneamente i risultati delle ricerche sperimentali eseguite dal gruppo di ricercatori coordinati da Zonta riscuotono successo nell'ambito della comunità scientifica nazionale e internazionale. Alcune di queste ricerche sono riportate in questo volume di atti. Si deve però attendere lo scoccare dell'anno 2000 per poter riprendere il discorso clinico iniziato nel 1969 e interrotto subito dopo. Il 3 gennaio 2000, infatti, è ufficialmente ripresa l'attività di trapianto di rene guidata, in qualità di responsabile della parte chirurgica, da Aris Zonta.

Nei primi cinque mesi di attività sono stati effettuati 9 trapianti di rene (dati aggiornati al 31.5.2000). L'età dei pazienti trapiantati è compresa fra 21 e 61 anni (mediana 39 anni) mentre per quanto riguarda il sesso vi è stato un rapporto maschio/femmina di 6/3. In 6 casi è stato trapiantato il rene sinistro, nei rimanenti 3 il destro. Due reni hanno presentato anomalie vascolari: in un caso era presente una arteria polare superiore, in un altro la vena renale era sdoppiata.

Per quanto riguarda i donatori, i limiti di età sono stati 21 e 63 anni (mediana 48 anni). In 6 occasioni i donatori sono stati locali mentre per 3 volte il rene è stato spedito dai altri centri. Il tempo minimo di ischemia totale dell'organo (calcolato dal momento della perfusione ipotermica nel donatore al momento della riperfusione nel ricevente) è stato di 7h20', mentre quello massimo è stato di 18h17'. In 4 occasioni su 9 il tempo di ischemia è stato inferiore

alle 12 ore.

In tutti e 9 i casi il reimpianto è stato effettuato in fossa iliaca destra, anastomizzando la vena e l'arteria renale rispettivamente alla vena iliaca e alla arteria iliaca comune o esterna (anastomosi termino-laterale). L'uretere è stato anastomizzato alla vescica con metodica di impianto diretto. In due casi è stato necessario posizionare uno stent uretero-vescicale, rimosso mediante cistoscopia dopo due mesi dal trapianto.

In tutti i casi il rene trapiantato ha ripreso una diuresi efficace poco dopo la riperfusione. Non si è mai verificato un ritardo nella ripresa funzionale del rene. Con un follow-up compreso fra 12 e 150 giorni, la sopravvivenza degli organi trapiantati e dei pazienti è in entrambi i casi del 100%. In 8 pazienti il follow-up è superiore a 60 giorni. Non vi sono state complicanze chirurgiche maggiori e non è mai stato necessario effettuare reinterventi. Due pazienti hanno sofferto di linforragia, risoltasi spontaneamente, mentre un terzo paziente ha avuto una modesta infezione di ferita causata da un piccolo ematoma di parete.

Il protocollo immunosoppressivo prevede l'infusione pre-operatoria e in 4a giornata postoperatoria di un nuovo anticorpo monoclonale anti-interleuchina2 (Simulect©) ed è basato sull'associazione di Neoral© (ciclosporina) e steroidi. In due casi di intolleranza alla ciclosporina (sviluppo di sindrome uremico-emolitica in un caso, epatotossicità nell'altro) è stato necessario sostituire il Neoral® con il Prograf® (FK506). In un terzo paziente è stato necessario sospendere gli steroidi e associare al Neoral© il CellCept® (Micofenolato, mofetil). Quest'ultimo paziente ha sofferto tardivamente anche di una transitoria nefrotossicità da ciclosporina, prontamente risolta con una riduzione di dose del farmaco.

Nessun episodio di rigetto acuto si è sinora verificato nei 9 pazienti trapiantati. Non è mai stato necessario effettuare una biopsia del rene trapiantato. L'unica complicanza infettiva degna di nota è stata una gastrite da citomegalovirus (CMV), insorta a più di un mese dal trapianto in un paziente CMV negativo (senza anticorpi preformati da un precedente contatto con il virus), che aveva ricevuto il rene da un donatore CMV positivo.

La funzionalità renale è normale in tutti i pazienti. La figura 1 mostra l'andamento della creatinina sferica nei primi 5 pazienti trapiantati (quelli con follow-up superiore ai 90 giorni).

Sulla base di questi risultati, è possibile notare come in 30 anni l'attività di trapianto d'organi sia evoluta e sia in grado ora di garantire ai pazienti il ritorno ad una vita normale. Il pionieristico periodo di Donati ha avuto il grande merito di dare un forte impulso a questa attività, scoprendone contemporaneamente i punti deboli. La ricerca ha risolto gran parte di quei problemi, permettendoci oggi di riprendere una attività trapiantologica con risultati a lungo sognati pri-

ma da Donati e poi da Campani. È alla loro memoria che desideriamo oggi dedicare il positivo avvio del Centro Trapianti di Rene e Pancreas.

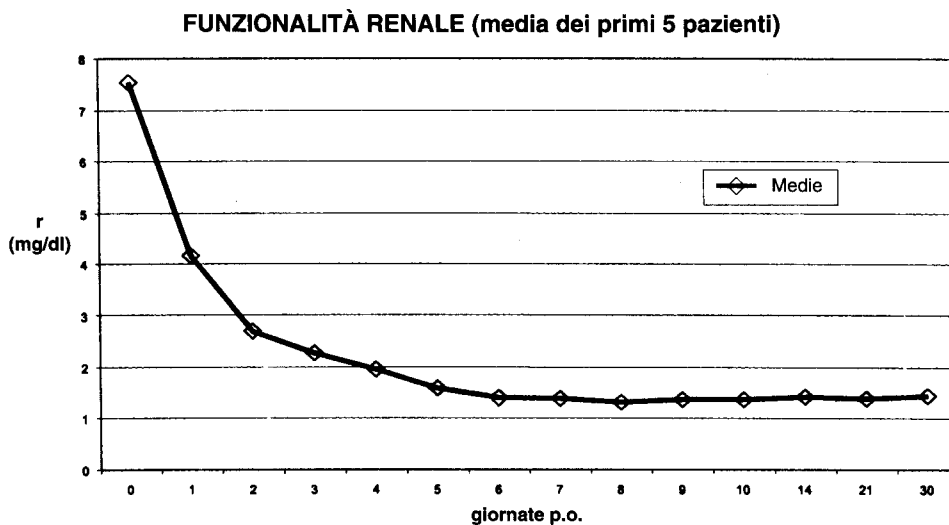


Figura 1 - Media della creatinina sierica nei primi 5 trapiantati.

BIBLIOGRAFIA

1. Donati GS, Maugeri S, Cortinovis R, et al. Considerazioni su tre casi di al-
lotrapianto renale. Atti Società Italiana Trapianti d'Organo, Roma, 7-8 no-
vembre 1969.