

## La medicina e le tecniche d'avanguardia

# Come i trapianti potranno cambiare la vita dell'uomo

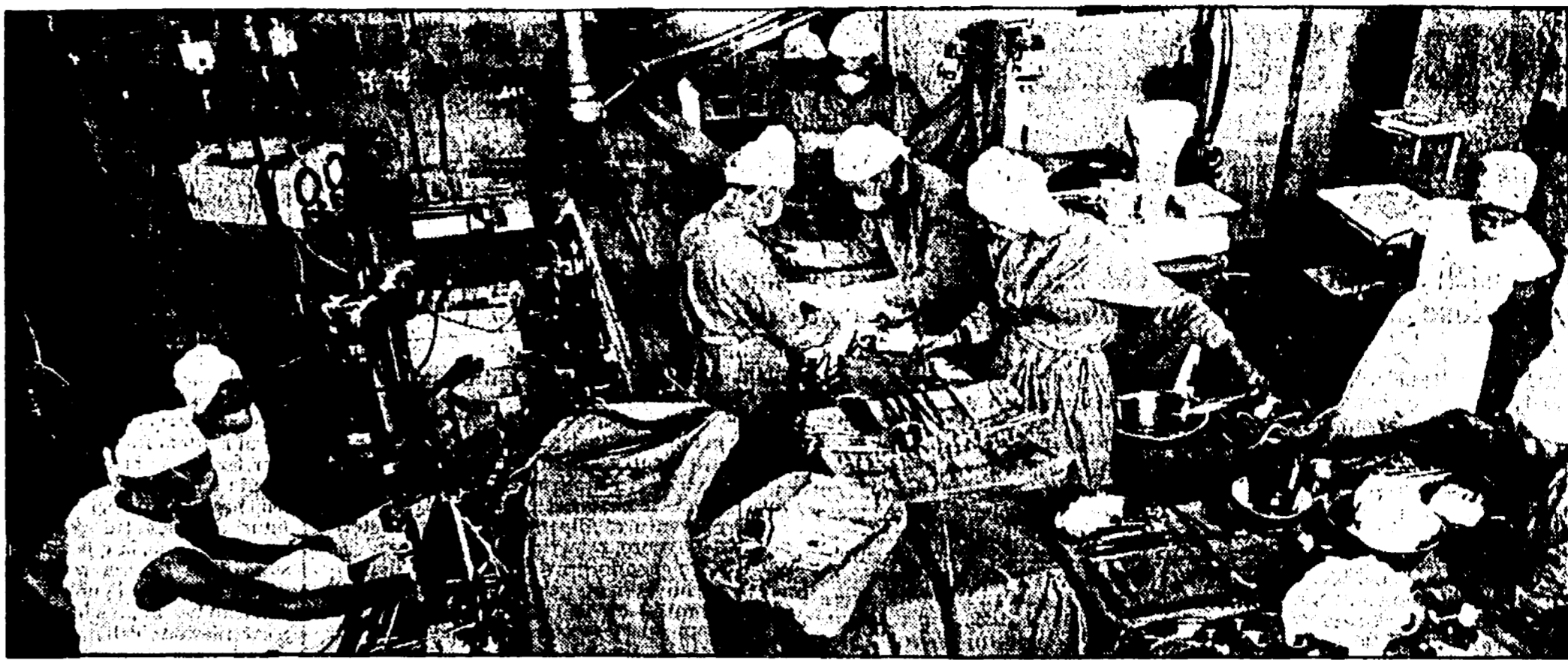
Ancora sperimentali oppure di «routine», questi interventi rappresentano comunque una via aperta alla soluzione di grandi problemi sociali e sanitari - Non mancano riserve e sconfitte, e soprattutto difficoltà di ordine normativo - Diamo la parola a sette specialisti

Nel giorno in cui cadeva il quindicesimo anniversario del primo trapianto cardiaco, compiuto da Christian Barnard, a Città del Capo, si è riaperto nel mondo un grande interesse medico e scientifico su questo argomento, a causa del tentativo americano di sostituire il cuore con un organo artificiale. L'intervento di allora e quello di oggi rappresentano due linee, due scelte, che mirano comunque a raggiungere lo stesso scopo. Va precisato, però, che mentre per i trapianti d'organo la medicina dispone attualmente di conoscenze abbastanza consolidate, non si può dire la stessa cosa per quelle tecniche di sostituzione artificiale, che consistono nell'introdurre veri e propri «pezzi di ricambio» nell'organismo. Qui, si è ancora ai primi passi.

Proponiamo in questa pagina un panorama sulla realtà — successi, sconfitte, problemi e prospettive — dei trapianti d'organo: cuore, rene, cornea, fegato, pancreas e midollo spinale. La pratica di questi tra-

pianti è molto diversa: per alcuni, si tratta ormai di interventi di «routine», sia pure in centri altamente specializzati; per altri, invece, si può parlare di tentativi soltanto sperimentali. Per tutti, comunque, resta decisivo (e in Italia drammaticamente pressante) il problema del reperimento degli organi.

Sette medici torinesi, universitari o ospedalieri, ciascuno per la propria competenza, hanno riassunto per «L'Unità» esperienze e ipotesi. I docenti universitari sono, Antonino Brusca, ordinario di cardiologia; Antonio Vercellone, professore straordinario di nefrologia; Antonio Robecchi, associato di clinica chirurgica; e Felice Gavosto, ordinario di clinica medica. I medici ospedalieri sono: Giorgio Diotti e Mario Bianchi, rispettivamente aiuto e direttore sanitario dell'ospedale oltimico della città e Giorgio Verme, primario di gastroenterologia alle Molinette.



## CUORE

### Nel '67 il primo tentativo clamoroso Oggi è un'«avventura» che si ripete cento volte l'anno in tutto il mondo

Il primo trapianto cardiaco sull'uomo, quindici anni orsono, suscitò molto entusiasmo, ma anche molti tentativi di centri cardiocirurgici non sufficientemente preparati in ogni parte del mondo occidentale. I risultati, quindi, furono in genere così scadenti da provocare un altrettanto giustificato pessimismo sulle possibilità del nuovo procedimento terapeutico. Negli anni successivi, però, in alcune istituzioni, come la Stanford University, in California, si continuò a lavorare in silenzio con serietà e tenacia: così, grazie ad una migliore selezione dei casi, al miglioramento nella diagnosi, nella cura delle reazioni di rigetto e delle complicazioni si è arrivati ad una sopravvivenza di circa il 70 per cento ad un anno e del 50 per cento a cinque anni dall'in-

tervento. Il più vecchio dei trapianti ha ormai quattordici anni. Si tratta quindi di risultati incoraggianti se si considera che ammalati nelle stesse condizioni cliniche, ma non sottoposti a trapianto, muoiono tutti entro un anno dall'inizio del periodo di osservazione.

Oggi, nel mondo, si eseguono circa cento trapianti di cuore all'anno su pazienti ormai in stato di morte cerebrale, in seguito a traumi cranici o a ferite da arma da fuoco. Grazie a moderni metodi di protezione farmacologica, un cuore sano prelevato può essere conservato senza danni ancora per cinque ore ed essere trasportato a una distanza di oltre 1.200 chilometri. Nel trapianto «classico» il cuore del ricevente viene sostituito da quello del donatore in circolazione extra corporea.

Un metodo alternativo è quello in cui il cuore del donatore viene innestato in serie con il cuore ammalato, funzionando come una specie di ausilio meccanico per quest'ultimo.

Dopo l'intervento, i pericoli maggiori provengono dalla reazione di rigetto con cui l'organismo tenta di liberarsi del cuore ricevuto, considerato come un corpo estraneo. Oggi, mediante prelievi di frammenti del muscolo cardiaco trapiantato, è possibile diagnosticare precocemente e quindi trattare con più efficacia, questa reazione.

Al fine di prevenire il rigetto subito dopo il trapianto e per il resto della vita, al paziente si somministrano sostanze che deprimono il sistema immunitario, cioè il sistema deputato a bloccare ed espellere «corpi estranei» dall'organismo di qualsiasi natura.

Una di queste sostanze immuno-depressive, la ciclosporina A, introdotta nell'uso di recente, ha ridotto notevolmente la frequenza delle crisi di rigetto, la loro gravità,

le complicazioni infettive, la durata della ospedalizzazione, i costi dell'intervento, e ha favorito la riabilitazione dei pazienti. Nella maggior parte dei casi, questi ammalati ritornano ad una vita normale, anche se non mancano disturbi provocati dalle cure immuno-depressive, quali dolori alle ossa, ai muscoli, strane malattie infettive. Vi sono poi complicazioni anche a distanza, come tumori maligni, e la comparsa di una nuova malattia aterosclerotica alle coronarie del cuore trapiantato.

Nell'insieme, tuttavia, i risultati ottenuti sino ad ora giustificano un prudente ottimismo sul futuro del trapianto cardiaco eseguito su pazienti ben selezionati, in centri altamente qualificati, nell'ambito di un ben definito programma di ricerca.

Antonino Brusca

## RENE

### I successi non mancano Ciò che resta difficile è reperire gli organi

Il trapianto dei reni costituisce, accanto al trattamento dialitico, una delle strategie fondamentali adottate per risolvere il problema terapeutico del paziente in uremia terminale.

Certamente sotto l'aspetto concettuale la sostituzione della funzione renale perduta, mediante un nuovo organo, rappresenta la soluzione ottimale in termini fisiologici in quanto permette di ripristinare contemporaneamente sia la funzione di filtro caratteristica del rene esecutore sia le competenze ormonali proprie del rene endocrino.

Quando si voglia analizzare l'evoluzione del trapianto renale, tuttavia, accanto a questi presupposti estremamente positivi, si deve tener conto di alcuni aspetti limitativi che sul piano pratico, e soprattutto nelle fasi iniziali, hanno condizionato uno sviluppo che, pur continuativo nei suoi progressi ha assegnato allo stesso trapianto un ruolo di soluzione temporanea ridotta nei confronti della sostituzione artificiale. Ricordiamo, in questo senso, una mortalità non trascurabile nelle esperienze del periodo iniziale, un'alta percentuale di reni perduti per rigetto già al primo anno ed una difficoltà nel reperimento degli organi necessari.

Da un punto di vista storico il trapianto renale è stato affrontato la prima volta con successo nel 1954 ad opera dell'equipe medico-chirurgica del Peter Bent Brigham Hospital di Boston e da allora è andato progressivamente affermandosi. Siamo così passati dai circa 900 trapianti recensiti nei paesi dell'area europea nel 1970, ai 2500 del '75 fino ai 3800 del 1980.

I trapianti complessivamente eseguiti nel nostro continente ammontavano all'inizio del 1981 a poco meno di 28.000, 23.000 da cadavere e circa 4000 da vivente. A quella data 12.400 pazienti, pari al 18,6% dei pazienti uremici in trattamento sostitutivo, usufruivano di un trapianto funzionante, e nell'arco dello stesso anno il trapianto aveva esaudito il 27% delle richieste di nuovo trattamento, partecipando nella misura di 6,6 pazienti/milione di abitanti al tasso di 31 pazienti/milione di abitanti trattati globalmente.

In Italia, in base ai dati ANED (Associazione nazionale emodializzati), alla fine del 1981, 1354 pazienti (pari all'8,5% dei circa quindicimila uremici in trattamento sostitutivo) avevano usufruito di un trapianto funzionante e nell'arco dello stesso anno, negli undici centri operanti sul territorio nazionale, i trapianti eseguiti furono 279 pari ad un tasso di 4,89 pazienti su un milione di abitanti, nell'ambito dei 64 pazienti per milione globalmente avviati al trattamento

quell'anno.

Questa progressiva escalation del trapianto come soluzione terapeutica per l'insufficienza renale cronica terminale, si è accompagnata ad un progressivo continuo miglioramento dei risultati clinici, nei quali si sono sommati gli aspetti di tutta una serie di contributi provenienti dalla ricerca biologica, medica e chirurgica.

Tra questi ricordiamo la migliorata conoscenza ed utilizzazione delle acquisizioni genetiche; l'adozione del condizionamento immunologico che predispongono il sistema immunitario del ricevente ad una più favorevole accettazione dell'organo trapiantato; la revisione cri-

tica dei protocolli terapeutici inizialmente adottati, oggi riproposti secondo schemi che restano atti a proteggere l'organo dalla reazione immunitaria del ricevente (rigetto), senza tuttavia indebolire oltre un certo limite le difese generali del paziente; la disponibilità, infine, di nuovi farmaci — quali la ciclosporina ed il steroidi — che essendo privi degli effetti collaterali caratteristici della corticoterapia, generalmente adottata, permettono l'estensione del trapianto a pazienti per i quali i derivati corticosteroidi costituivano una controindicazione importante.

Inoltre, è altrettanto vantaggiosa ai fini del risultato

una filosofia di scrupolosa attenzione nella preparazione del candidato al trapianto che permetta di beneficiare anticipatamente ed in tempi programmati tutte quelle situazioni cliniche che diventano condizioni di rischio grave quando fronteggiate a trapianto avvenuto.

I riflessi di questa maggior esperienza e di questa più alta disponibilità di strumenti operativi hanno coinvolto non solo la qualità dei risultati clinici ma anche l'impatto stesso del trapianto nell'ambito della strategia sostitutiva globale.

Sul piano dei risultati biologici ne è derivato un progressivo miglioramento del successo clinico documentabile sulle migliorate percentuali di organi trapiantati ancora in funzione al primo anno (75%) e al secondo anno (66%), almeno nei centri con un programma di trapianto avviato da tempo.

Sul piano dell'età, il trapianto sta andando incontro ad una netta dilatazione delle sue indicazioni, inizialmente ristrette dai limiti di età e di malattia di base. Vedasi in questo senso la sempre più ampia accettazione di pazienti diabetici uremici alle liste di trapianto, i buoni risultati ottenibili nei pazienti con malattie generali dell'organismo ed il progressivo innalzarsi dei limiti di età (nell'anno 1981 nel Centro di Torino il 41% dei pazienti trapiantati presentava un'età superiore ai 40 anni).

Il trapianto è quindi destinato a rappresentare uno strumento sempre più di primo piano nell'ambito del trattamento dei pazienti uremici. Molti dei fattori limitanti che nei primi anni non hanno condizionato l'utilizzazione, conferendo alla dialisi il ruolo di struttura portante nel trattamento, sono destinati ad essere progressivamente ridimensionati. È molto in questo senso che è già stato fatto.

L'approvvigionamento degli organi da trapiantare resta ancora una stretta cruciale del sistema, in quanto sono utilizzabili a questo scopo solo reni provenienti da deceduti con grave trauma cranico o patologia vascolare cerebrale, nei quali peraltro sia stata garantita, mediante accertamenti, fino al momento del prelievo, una continuità della circolazione periferica. È un compito gravoso, che sotto l'aspetto tecnico metodologico spetta ai centri di riannestazione e che richiede una assistenza qualificata e continuativa nell'arco delle 24 ore. Ma è anche un impegno sociale che, sotto l'aspetto della donazione dell'organo, impegna ciascun cittadino in un gesto di solidarietà umana che non può e non deve mai essere rifiutato.

Felice Gavosto

Antonio Vercellone

## CORNEA

### Riescono quasi tutti se non fosse per una legge che scoraggia i prelievi

La CORNEA è quella membrana trasparente che si trova nella parte anteriore dell'occhio. È circolare e ha un diametro di circa undici millimetri. Il trapianto di cornea o cheratoplastica consiste nella sostituzione chirurgica della cornea ammalata che si è opacizzata o alterata, con una cornea in buone condizioni, prelevata da cadavere.

La cornea del donatore deve essere necessariamente trasparente e appartenerne a persona deceduta da almeno una settimana. Le più frequenti indicazioni per questo intervento sono le opacità corneali e il cheratocono, che è una deformazione congenita della cornea.

La cheratoplastica era già praticata nel secolo scorso, ma con metodi rudimentali. Di ben diverso livello è l'intervento che si pratica con i mezzi e le tecniche odierne. Si tratta di una operazione che dà ottimi risultati e che in molti paesi stranieri viene effettuata con frequenza sempre maggiore, perché le norme che regolano le modalità di prelievo sono più semplici e intelligenti delle nostre. Infatti, la legge italiana del 1975 prevede che l'accertamento della morte venga effettuato da un collegio medico di eterogenea composizione e con apparecchiature difficilmente reperibili

il soprattutto per i prelievi domiciliari. Se si considera che tutto ciò deve avvenire nel giro di poche ore, si comprende come, in pratica, dette operazioni siano quasi impossibili, se non effettuate presso un grosso e attrezzato ospedale. Per fortuna una nuova più razionale proposta di legge sui trapianti è ormai in discussione al Parlamento.

Per ora, nonostante le migliori attrezzature e conoscenze, i prelievi di cornea si sono ridotti negli ultimi anni a circa il 25 per cento di quelli effettuati prima della legge del '75. In questo modo purtroppo si allungano le liste di attesa di pazienti seriamente bisognosi di questo intervento riparatorio, in teoria di estrema semplicità e di grande efficacia, perché il 90 per cento dei trapianti, oltre, ottiene pieno successo.

Impossibili, allora, i prelievi di cornea? Dobbiamo dichiararci sconfitti? Non ancora di tutto. In attesa delle auspicate modifiche alla legge occorre cercare in tutti i modi di superare le difficoltà ed effettuare ugualmente i possibili prelievi. Per fare ciò, è necessario disporre di molti donatori. Il consiglio che possiamo dare a tutti coloro che intendono fare questa donazione è quello di iscriversi all'AIDO (Associazione Italiani donatori di organi) che ha sempre collaborato con noi per superare non poche difficoltà.

Mario Bianchi  
Giorgio Diotti

## PANGREAS

### Rigetto e complicazioni minacciano l'organismo 4 anni il massimo della sopravvivenza

Il numero dei diabetici insulino-dipendenti e la gravità delle complicazioni degenerative legate alla malattia diabetica sono all'origine della ricerca di nuove metodiche terapeutiche.

Le complicanze secondarie del diabete a carico di vari organi (rene, occhio, cuore) dovute alle lesioni vascolari, non sono prevenute o arrestate dall'uso di insulina esogena. Il controllo del metabolismo dei carboidrati è stato quindi ricercato in una direzione diversa: il trapianto di pancreas. Uno degli ostacoli maggiori al trapianto è la duplicità della funzione della ghiandola pancreatica: infatti con la parte endocrina (le isole di Langerhans), deputata alla formazione di vari ormoni, tra cui l'insulina, coesiste la componente esocrina che secreta i vecchi enzimi digestivi. Un secondo ostacolo è la presenza del danno renale che generalmente impone un contemporaneo trapianto di rene.

I primi trapianti della ghiandola pancreatica risalgono agli anni '60 e furono eseguiti negli USA da Lillehei e Kelly. Differenti metodiche furono seguite (trapianto del blocco duodenopancreatico, o parte del pancreas, con legatura del dotto secretore, con anastomosi del dotto, con obliterazione del dotto con neoprene). Comunque tra il '66 e l'81 circa 100 trapianti furono eseguiti negli Stati Uniti e in Europa, di solito associati o preceduti da trapianto renale. I risultati dimostrano come il trapianto possa riportare alla normalità il metabolismo dei carboidrati senza più bisogno di assumere insulina. La

massima sopravvivenza del trapianto è stata di 4 anni; la maggior parte invece dei trapianti è stata eseguita nel giro di pochi mesi da insuccesso, dovuto al rigetto o alle complicazioni da immunosoppressori. Per ovviare le difficoltà poste dal trapianto della ghiandola è stata ricercata una nuova via consistente nell'isolare e scartare la parte esocrina del pancreas conservando e trapiantando unicamente la parte endocrina, appunto le isole di Langerhans.

Numerosi studi sperimentali sull'animale (Moskalewski, Ballinger, Lacy) dimostrano la realizzabilità e la validità della metodica e nel '77 Sutherland pubblicò i primi dieci casi di trapianto di pancreas. Le isole, prelevate da pancreas di feti o neonati deceduti, dopo isolamento della parte esocrina, vengono poste in tasche muscolari, direttamente in peritoneo o in tasche nella milza o nel sistema portale. La riduzione della richiesta di insulina (peraltro transitoria, in un solo caso della durata di un anno) ha confermato che la procedura è valida ma metabolicamente ancora insufficiente.

La certezza che le complicanze secondarie del diabete possano essere prevenute o arrestate nella progressione con un controllo del metabolismo dei carboidrati (non ottenibile con l'insulina esogena) spinge numerosi studiosi a insistere su questa strada di ricerca, attualmente però il rigetto del trapianto e le complicanze legate all'uso degli immunosoppressori limitano ancora la validità delle tecniche impiegate.

Antonio Robecchi

## FEGATO

### I rischi superano di molto i benefici

Nel 1955 Welch eseguiva il primo trapianto di fegato in cani e nel 1963 Starzl trapiantava con successo il primo fegato nell'uomo.

Da allora alcune centinaia di fegati sono stati trapiantati nel mondo, in centri altamente qualificati. Le indicazioni al trapianto sono state: carcinoma del fegato o delle vie biliari, cirrosi epatica terminale, atresia congenita delle vie biliari, cirrosi biliare primitiva, errori congeniti del metabolismo. Le indicazioni che tuttora resistono alla precedente esperienza sono gli errori congeniti del metabolismo, l'atresia delle vie biliari nei bambini e la cirrosi biliare primitiva nell'adulto.

Alcuni ritengono ancora opportuno trapiantare il cirrotico in fase molto avanzata di malattia, in assenza di un valido criterio che stabilisca la massa epatica ancora funzionante e si può correre il rischio di trapiantare il fegato in un soggetto che avrebbe ancora potuto vivere alcuni anni con il proprio fegato ammalato. E cioè si tratta di rischio non vi è alcun dubbio se il ricevente (che il trapiantato) ha tuttora la

probabilità variabile tra uno contro 3 e uno contro 5 di sopravvivere un anno. In altre parole, cioè, soltanto in media un quarto dei trapiantati raggiunge l'anno di sopravvivenza dopo il trapianto (e poiché il numero dei trapiantati nel mondo è minimo nei confronti di coloro che potrebbero avere una indicazione al trapianto stesso), le reali possibilità di poter sostituire il proprio fegato ammalato con un nuovo sono tutt'oggi minime.

Il trapianto di fegato rimane ancora alla fine del 1982 una tecnica assolutamente sperimentale e ben lontana da una pratica di diffusione paragonabile a quella del trapianto di rene. I miglioramenti tecnici ottenuti negli ultimi anni sia a livello chirurgico che a livello medico (nel senso di nuovi farmaci antirigetto) fanno comunque sperare che anche il trapianto di fegato sarà effettuabile in futuro con successo eguale a quello che il trapianto di rene ha già ottenuto.

Giorgio Verme