

Transplantul de organe

Realizările științifice din ultimele decenii au făcut posibil ca pacienții aflați în stare critică să supraviețuiască prin suportul mecanic al diferitelor organe (cord, plămâni, rinichi, ficat). Acest lucru, deși prelungeste viața, înseamnă o scădere a calității vieții. Pentru a depăși acest lucru, a apărut ideea transplantului de organe și implementarea acestuia în practică.

Murray a efectuat primul transplant renal cu succes (la gemeni univitelini) în 1954, câțiva ani mai târziu (1963) s-a efectuat primul transplant de măduvă osoasă (Matthew), plămân (Hardy) și ficat (Starzl), iar în 1967 a fost realizat primul transplant de cord (Ch. Barnard). Astăzi, cu excepția creierului, practic toate organele/țesuturile pot fi transplantate: sânge, diverse țesuturi, organe, celule stem.

Transplantul de organe vitale a necesitat dezvoltarea criteriilor de moarte cerebrală (Harvard, 1968) și o legislație transparentă privind distribuția corectă a organelor. În ultimii ani numărul transplantului de organe crește progresiv, dar în ciuda acestui fapt numărul pacienților aflați pe lista de transplant este încă foarte mare.

Donatorii

Organele și țesuturile care urmează să fie transplantate pot proveni de la donatori vii, sănătoși, de la donatori aflați în moarte cerebrală (orice organ, țesut sănătos), de la donatori cu moarte cardiacă ((orice organ, țesut sănătos cu excepția inimii) sau de origine animală.

De la **donatorii vii** și sănătoși se pot transplanta organe pereche, un fragment hepatic, țesuturi (sânge, oase, piele, măduvă osoasă). Are avantajul unui timp ischemic de organ/țesut scurt. Înainte de a preleva organele/țesuturile în vederea donării, donatorii trebuie să fie informați cu privire la complicațiile procedurii și să își dea acordul. Consimțământul trebuie să fie voluntar, donatorul nu poate fi influențat, pus sub presiune și trebuie să știe că oricând poate să se răzgândească înainte de prelevare.

Organele/țesuturile persoanelor aflate în **moarte cerebrală** pot fi utilizate pentru transplant dacă persoana respectivă a făcut deja o declarație oficială în acest sens în timpul vieții (living will), în caz contrar rudele apropiate (partenerul, părinții, copiii, tutorele, prietenii apropiați) trebuie să decidă și să semneze acceptul pentru donare. În unele țări (Ungaria, Spania), decizia se ia oficial pe baza unui acord presupus (presumed consent): dacă persoana aflată în stare de moarte cerebrală nu s-a opus donării în timpul vieții, se consideră că ar fi fost de acord cu aceasta, și organele și țesuturile pot fi transplantate.

În ultimii ani, organele sunt obținute din ce în ce mai mult de la donatori cu **moarte cardiacă**. În acest caz este important ca ireversibilitatea stopului circulator să fie bine documentată, prelevarea

organelor nu trebuie să fie cauza și nu trebuie să grăbească diagnosticul de moarte cardiacă. Există cel puțin la fel de multe probleme etice în jurul ireversibilității în cazul unui donator cu moarte cardiacă ca și la donatorii cu moarte cerebrală. Este necesar să se țină cont de așa-numitul fenomen de autorescitare. Acest fenomen a fost observat pentru prima dată în 1982, iar de atunci s-au raportat mai mult de 50 de cazuri când, la un interval de 2 până la 10 minute după oprirea unei resuscitări, considerate „nereușite”, activitatea cardiacă și respirațiile au fost reluate spontan. Nu există încă o explicație pentru acest fenomen, dar datorită acestuia, ireversibilitatea stopului circulator poate fi determinată doar după o perioadă de 2-10 minute de la oprirea resuscitării. La donatorii cu moarte cardiacă mai sunt necesare studii suplimentare pentru a determina cât timp trebuie continuată resuscitarea după stopul circulator pentru a ne asigura că s-a făcut totul pentru pacient, după cât timp apare moartea celulelor cerebrale, deoarece datorită timpului de ischemie (calculate din momentul opririi circulației), organele trebuie prelevate cât mai repede posibil. În astfel de situații, este importantă existența consimțământului din timpul vieții, sau acordul rudelor apropiate trebuie obținut cât mai repede.

Transplantul de celule stem a fost efectuat pentru prima dată în Franța în 1988, iar de atunci au existat mai multe încercări pentru a trata diferite boli cu ajutorul acestei proceduri. Celulele stem sunt celule nediferențiate, din care pot fi generate peste 200 de tipuri diferite de celule specializate prin stimularea cu un cod genetic adecvat. Pot fi obținute din măduva osoasă, din sângele cordonului ombilical și sunt folosite pentru a înlocui celulele lezate sau distruse. Se folosește cu succes în afecțiuni maligne, boli hematologice și autoimune, infarct miocardic acut, etc. De asemenea, sunt în desfășurare mai multe studii în vederea stabilirii, dacă transplantul de celule stem poate fi eficient în tratamentul leziunilor măduvei spinării, diabetul zaharat, boala Parkinson, boala Alzheimer. Este necesar și aici consimțământul informat al donatorului.

Xenotransplantul (transplantul de organe animale) încearcă să acopere cererea din ce în ce mai mare de organe. Carrel și Guthrie au experimentat fără succes transplantul de organe de origine animală (mămuț, porc) în urmă cu 100 de ani, cercetările de azi se axează pe transplantul de organe de la animale transgenice (obținute prin injectarea de ADN uman într-un ovul fertilizat de animal), dar încă nu s-a reușit stoparea procesului de îmbătrânire precoce posttransplant și răspândirea bolilor infecțioase specifice animalelor.

Donatorul aflat în moarte cerebrală

Până în prezent, donorul aflat în moarte cerebrală reprezintă sursa principală de transplant de organe și țesuturi. Odată pus diagnosticul de moarte cerebrală (vezi capitolul disfuncția neurologică), este declanșat un sistem de comunicare cu aparținătorii pacientului, dar și cu centrele de coordonare a transplantului de organe (Agenția Națională de Transplant la noi). În primul rând trebuie văzut dacă pacientul poate fi donator, imediat după aceasta trebuie obținut acordul aparținătorilor pentru prelevarea de organe.

Criteriile de excludere pentru transplantul de organe sunt următoarele: vârsta donatorului de peste 80 de ani, disfuncții de organe, boli sistemice severe, infecții (HIV, HVB, HVC, CMV, Epstein-

Barr, TBC, toxoplasmoză, sifilis, malarie sau alte boli tropicale), sau dacă a fost tratat pentru o afecțiune malignă în ultimii 5 ani (cu excepția tumorilor cerebrale primare sau carcinom in situ). Tatuajele și piercing-urile, consumul droguri sau excursii recente în regiunile tropicale, sunt de asemenea considerate circumstanțe de excludere, datorită riscului crescut de infecții sistemice. Organele care au suferit în urma leziunii/ bolii care a dus la moarte cerebrală sau în urma terapiei intensive (vasopresoare în doze mari, substanțe hepato- sau nefrotoxice), de asemenea, nu pot fi folosite pentru transplant.

Consecințele morții cerebrale

Creșterea edemului cerebral în urma leziunilor globale sau regionale, cauzate de traumatismul cranian sau patologia cerebrală care progresează în ciuda tratamentului, duce în cele din urmă la angajare transforaminală, care are ca rezultat compresia trunchiului cerebral respectiv deteriorarea circulației cerebrale, ducând la moarte cerebrală. Odată cu apariția morții cerebrale, funcțiile de reglare centrale (cerebrale) încetează.

Aceasta are ca rezultat o „furtună vegetativă”. În perioada de angajare, datorită activării sistemului nervos simpatic, se observă creșterea tensiunii arteriale, tahicardie și tahiaritmii, și se dezvoltă o vasoconstricție puternică. Creșterea rezistenței vasculare periferice determină hipoperfuzia organelor și țesuturilor, ducând la apariția acidozei metabolice. Creșterea postsarcinii, hipoperfuzia și acidoza metabolică favorizează aritmiile și duc la scăderea debitului cardiac și în consecință la scăderea aportului de O₂ către organe/țesuturi. Edemul pulmonar neurogen apare în mod reflex, datorită eliberării de catecolamine în timpul activării simpatice, ceea ce agravează și mai mult oxigenarea tisulară.

După angajare, afectarea centrilor vitali din trunchiul cerebral are ca rezultat tulburări ale ventilației (respirație neregulată până la oprirea completă a respirației) și pierderea tonusului simpatic, ce favorizează apariția vasoplegiei și a hipotensiunii arteriale (șoc neurogen), ceea ce duce la scăderea perfuziei organelor vitale.

Alte cauze ale colapsului cardiovascular după dezvoltarea morții cerebrale sunt bolile cardiace din antecedentele pacientului, ischemia miocardică (în 20-25% din cazuri) cauzată de hipoperfuzia coronariană, diselectrolitemiile, hipovolemia, hipotermia, acidoza metabolică, scăderea nivelului hormonilor tiroidieni și suprarenalieni (vasopresină, tiroxină, cortizol), prezența mediatorilor inflamatorii.

Vasoplegia cauzată de pierderea tonusului simpatic este exacerbată de eliberarea de mediatori ai inflamației (indusă de distrucția tisulară), insuficiența suprarenaliană și tiroidiană. Mediatorii inflamatorii sunt responsabili nu numai de vasodilatație și scăderea inotropismului, ci și de tulburările de coagulare (coagulopatie intravasculară diseminată). Procesul inflamator care se dezvoltă la donator poate favoriza rejețul precoce de organe la primitori, de aceea trebuie tratat din timp.

Pierderea funcției hipotalamo-hipofizare duce la apariția diabetului insipid, rezultând poliurie și hipovolemie consecutivă, care agravează hipotensiunea și hipoperfuzia organelor și țesuturilor. Consecința diabetului insipid este creșterea nivelului de Na^+ , care induce hiperosmolaritate și, în consecință, deshidratare celulară. Pierderea reglării neuro-endocrine centrale duce la scăderea producției de hormoni tiroidieni, cortizol. Hiperglicemia se datorează doar parțial producției scăzute de insulină, în mare parte este cauzată de creșterea rezistenței la insulină.

Hipovolemia datorată diabetului insipid este agravată de diureza osmotică cauzată de hiperglicemie, de hipotermie și de poliuria indusă de diureticele folosite pentru reducerea edemului cerebral, de creșterea permeabilității capilare indusă de mediatorii inflamatori respectiv de scăderea activității pompei de Na/K ATP-dependente. Edemul periferic și central (pulmonar) alterează difuziunea O_2 -lui la nivel pulmonar, dar și la nivel tisular, reducând astfel aportul de O_2 către organe și țesuturi.

Datorită încetării termoreglării centrale, prima dată observăm o hipertermie, apoi pacientul devine hipoterm (poikiloterm), temperatura normală putând fi menținută doar prin încălzire externă și/sau internă. Hipotermia necorectată poate provoca tulburări de ritm, reduce agregarea trombocitară și poate provoca hemoragii, deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei spre stânga. În același timp, hipotermia reduce metabolismul, necesarul de O_2 tisular și producția de CO_2 , la toate acestea mai contribuie și lipsa activității musculare. La setarea parametrilor de ventilație trebuie să ținem cont de aceste aspecte.

Pentru a putea utiliza organele pacientului aflat în moarte cerebrală pentru transplant, este important să se mențină în condiții optime funcțiile acestora, până când organele vor fi prelevate (după distribuirea organelor și sosirea echipelor de transplant). Pentru acesta, trebuie să asigurăm un aport adecvat de O_2 către organe și țesuturi.

Obiectivul este menținerea (regula de 100):

- tensiunii arteriale sistolice ≥ 100 mmHg
- $\text{PaO}_2 \geq 100$ mmHg
- hemoglobina $\geq 10,0$ g/l
- diureza orară ≥ 100 ml
- glicemia: 100 mg/dl.

Pentru a realiza toate acestea, trebuie să asigurăm următoarele:

- Stabilitatea hemodinamică
 - Prin umplerea sistemului vascular – cu soluții cristaloides (soluție Ringer, NaCl 0,45% sau glucoză 2,5% în caz de hipernatremie). Soluțiile coloidale cu amidon sunt contraindicate la potențialii donatori deoarece pot provoca leziuni renale, iar avantajul gelatinelor față de soluțiile cristaline nu a fost demonstrat. Umplerea vasculară este întotdeauna efectuată sub monitorizarea PVC, mai ales dacă cordul și/sau plămânii vor fi transplantați.

- Pentru a asigura transportul de O₂ și osmolaritatea, este important să se mențină nivelul hemoglobinei peste 10 g/dl, astfel încât se va administra masă eritocitară dacă este necesar.
 - Dacă sunt necesare pentru menținerea unei tensiuni arteriale, se vor administra inotropice sau vasopresoare – prima alegere este Dopamina, care crește contractilitatea miocardică și induce vasoconstricție, crescând tensiunea arterială, la care se poate asocia Dobutamina dacă este necesar, pentru a evita dozele mari (≥10 μg/kg/min). Dozele mari de noradrenalină (> 0,05 μg/kg/min) la fel, trebuie evitate, deoarece pot afecta funcția organelor, datorită vasoconstricției severe.
 - S-a observat că hipotensiunea arterială refractară la catecolamine răspunde bine la substituția hormonală (tiroxină, vasopresină, cortizol).
- Niveluri adecvate de O₂, prin respirație mecanică
 - Trebuie avut în vedere întotdeauna, mai ales dacă și plămânii vor fi transplantați, că respirația artificială poate provoca leziuni ale țesutului pulmonar, așa că trebuie evitate utilizarea presiunilor mari în căile respiratorii, concentrațiile mari de O₂ și PEEP-ul ridicat. Mediatorii inflamatori pot favoriza dezvoltarea ARDS-lui, astfel încât PaO₂/FiO₂ trebuie monitorizat frecvent.
- Suplimentarea hormonală este esențială
 - Menținerea nivelului de glicemie în limite normale este extrem de importantă pentru prevenirea infecțiilor, o putem face cel mai adesea prin ajustarea perfuziei de insulină și monitorizarea glicemiei la fiecare 1 - 3 ore. Vasopresina (1 UI iv urmată de 0,5-4,0 UI/oră perfuzie) sau desmopresina (1 μg iv la oră) trebuie administrate dacă a apărut deja diabetul insipid
 - Metilprednisolon 15 mg/kg trebuie administrat imediat după diagnostic și repetat aceeași doză peste 24 de ore
 - În caz de instabilitate hemodinamică refractară la catecolamine, se poate administra tiroxina (20 μg iv și apoi 10 μg/h perfuzie) și tri-iod-tironina (4 μg iv și apoi 3 μg/h perfuzie).
- Menținerea echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic este, de asemenea, important, mai ales evitarea acidozei metabolice (care poate induce, scăderea contractilității miocardice), hipernatremia și modificările extreme ale potasiului.
- În cazul tulburărilor de coagulare, vom înlocui factorii lipsă cu masă trombocitară, plasmă proaspăt congelată, factor VII recombinant, concentrat de protrombină, fibrinogen.
- Este important să menținem temperatura corporeală peste 35 °C cu încălzire externă (pături încălzite, lămpi calde) și, dacă este necesar, prin metode interne (prin perfuzii încălzite la 37 °C) pentru prevenirea efectelor secundare ale hipotermiei.
- Pacientul prezintă risc crescut de infecție din mai multe privințe: boala de bază (politraumatism), lipsa continuității datorită intervenției chirurgicale, catetere, sonde, tuburi

de dren, examene invazive, ventilație mecanică, de aceea trebuie acordată o atenție deosebită asepsiei și antisepsiei, și monitorizarea apariției infecțiilor (prin recoltarea de hemoculturi, uroculturi, secreții din plagă, lavaj bronhoalveolar, etc.), și dacă este necesar, se începe terapia antibiotică empirică și apoi țintită.

Alocarea organelor

În urma acordului obținut de la donor/aparținători, Agenția Națională de Transplant, decide, pe baza listelor de așteptare, care sunt persoanele eligibile pentru transplant. Selecția ține cont de:

- severitatea disfuncției de organ (insuficiența severă, necesitatea suportului mecanic reprezintă o urgență)
- grupa sanguină și compatibilitatea HLA
- timpul petrecut pe lista de așteptare
- durata timpului de ischemie (distanța dintre locul unde se prelevează organele și locul transplantului)
- potrivirea morfologică a organului (mărime, vârstă)
- vârsta primitorului
- prognosticul (prezența comorbidităților).

Pentru transplant este necesar și consimțământul informat al persoanei care primește organul.

Prelevarea, conservarea și implantarea organelor.

După definirea receptorilor de organe, urmează organizarea prelevării/transplantului de organe: coordonarea echipelor, transportul, comunicarea constantă între echipele de prelevare și cele de implantare.

Există 2 metode de îndepărtare a organelor: prima variantă, în care organele sunt îndepărtate pe rând: mai întâi inima și plămânii, urmate de ficat, pancreas și intestin subțire, rinichii, vasele de sânge, oasele, corneea (în ordinea sensibilității la ischemie). În cazul donatorilor instabili sau în caz de moarte cardiacă, organele sunt prelevate simultan, iar perfuzia artificială și răcirea organelor sunt începute deja in situ.

Pentru a reduce leziunile ischemice, organele sunt perfuzate cu soluții care oferă protecție în timpul transportului, care scad temperatura (reduce metabolismul și necesarul de O₂), inhibă formarea trombilor intravasculari, previn leziunile de reperfuzie, acidoza intracelulară și edemul celular cauzat de hipotermie, formarea de radicali liberi de O₂ și promovează producția de ATP. Compoziția soluțiilor de protecție este specifică fiecărui organ, dar toate conțin soluții osmotice, antioxidanți, electroliți, soluții tampon și nutrienți corespunzători organului respectiv. Chiar și așa, durata ischemiei de organ nu trebuie să depășească 3 până la 6 ore pentru transplantul de inimă și plămân, 6 până la 12 ore pentru transplantul intestinal, 12 până la 30 de ore pentru transplantul hepatic și pancreatic, 24-48 de ore pentru transplantul renal.

Tratamentul post-transplant.

Există molecule HLA (antigene leucocitare umane) specifice fiecărui individ pe suprafața fiecărei celule din organism. În timpul transplantului de organ, moleculele HLA de pe celulele organului transplantat sunt recunoscute de organismul primitorului ca și corp străin și declanșează un răspuns imun complex (rejetul organului), din această cauză recipientul necesită terapie imunosupresoare pentru prevenirea rejetului de organ.

Agenții imunosupresori (corticosteroizi, globulină antilinfocitară, globulină antitimocitară și anticorpi monoclonali) reduc severitatea reacției de rejet, totuși, este important să se găsească un donator al cărui tip de țesut să fie cât mai apropiat de cel al primitorului, deoarece aceasta reduce riscul de rejet și îmbunătățește perspectivele de viață pe termen lung.

Steroizii inhibă mediatorii inflamației și producția limfocitelor B (imunitate umorală), inhibitorii calcineurinei (ciclosporină) și tacrolimus producția celulelor T. Inhibitorii m-TOR (mammalian target of rapamycine) și blocanții de costimulare (Rapamicină, Everolimus, Tofacitinib/Tazocitinib, Abatacept, Belatacept, Efaluzimab) modifică răspunsul imun prin inhibarea căii de costimulare (interacțiunea dintre celulele T și celulele prezentatoare de antigen).

Din păcate, tratamentul imunosupresor inhibă sistemul imunitar al unui individ, astfel pacientul transplantat este mult mai susceptibil la infecții și cancer, fiind necesare examinări periodice în vederea excluderii acestora. Cercetările recente sugerează că tratamentele de imunomodulare care vizează inducerea toleranței (molecule implicate în reglarea celulelor T), posibil vor elimina aceste efecte secundare.