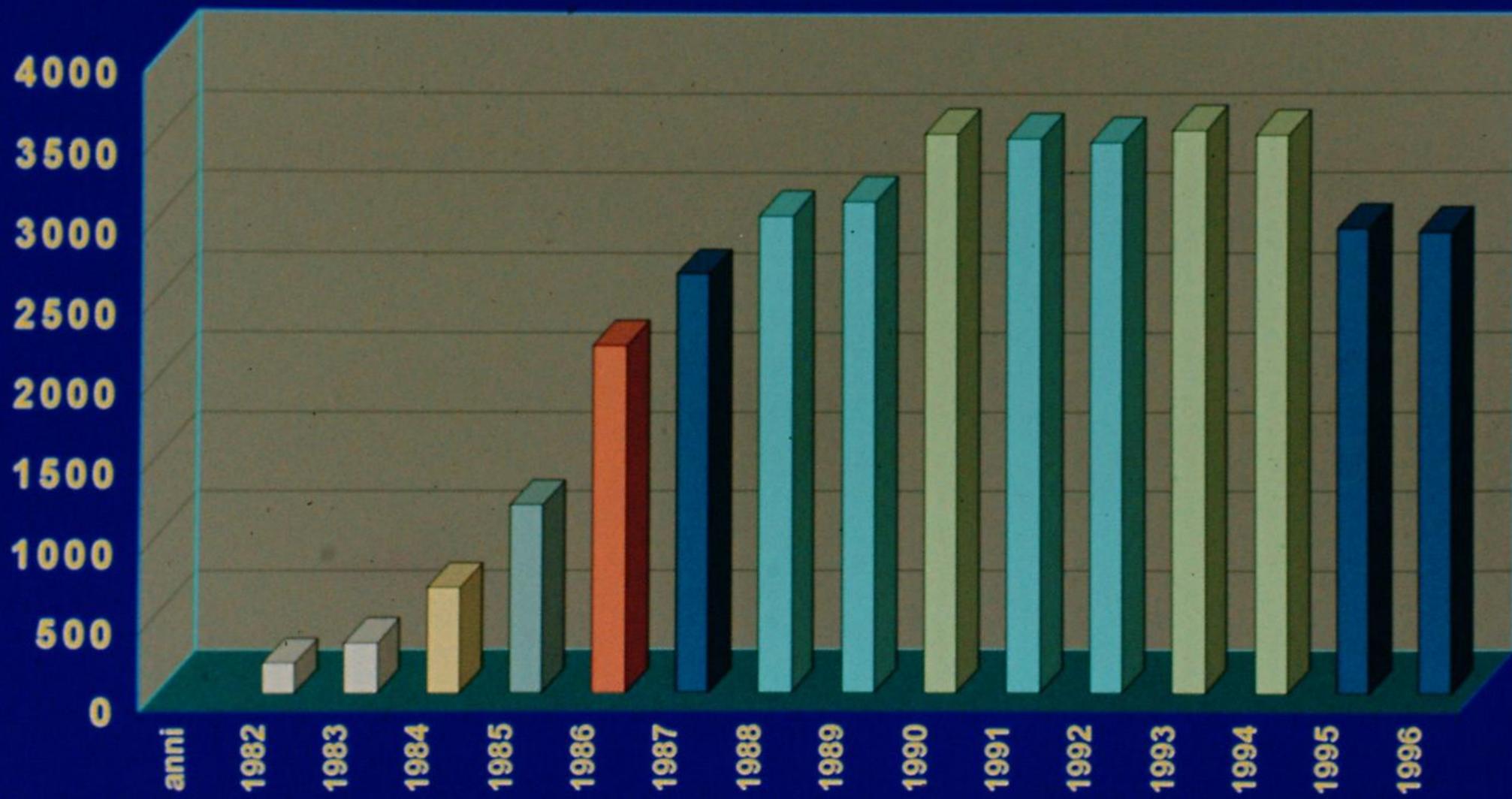
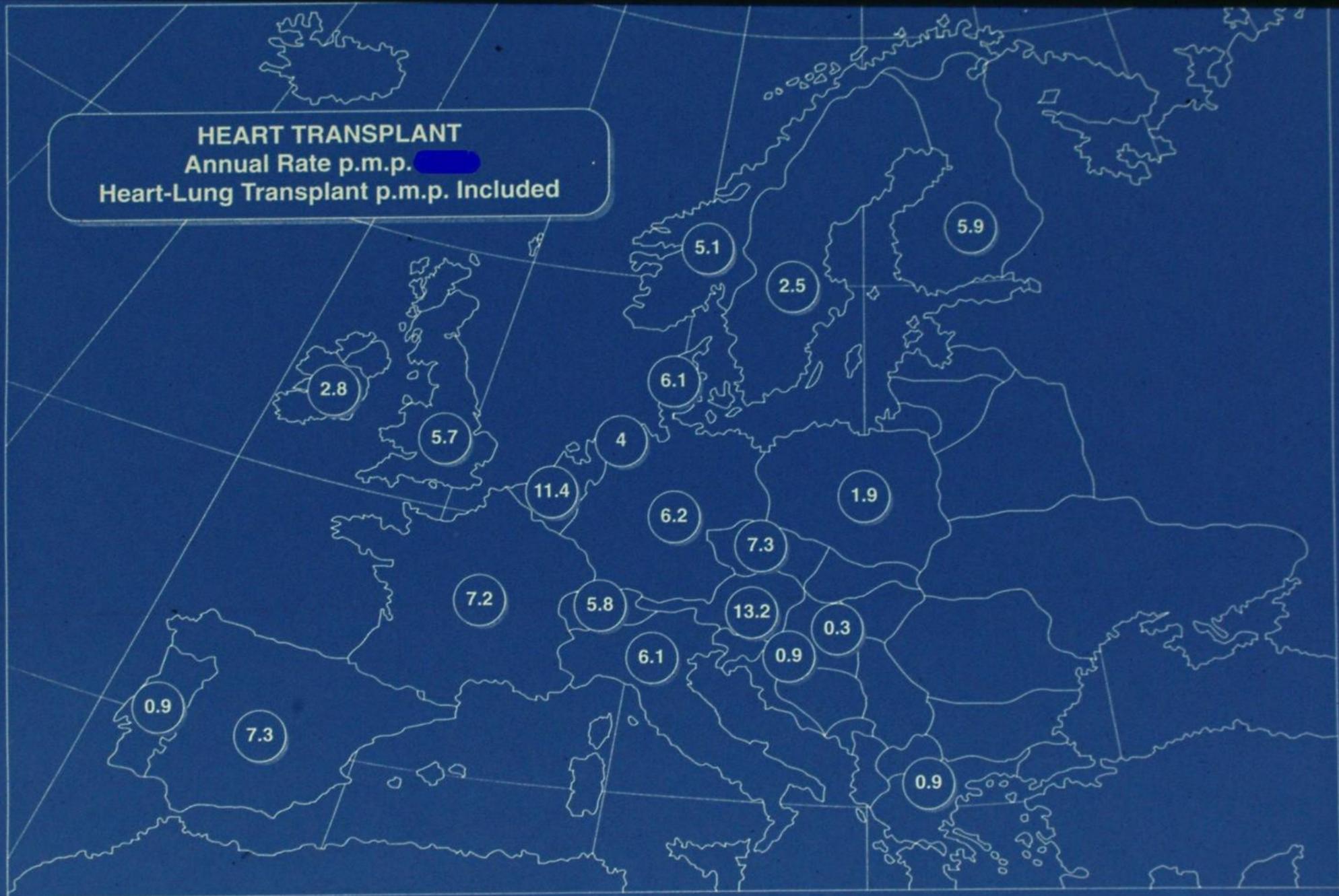


Attività di trapianto cardiaco nel mondo

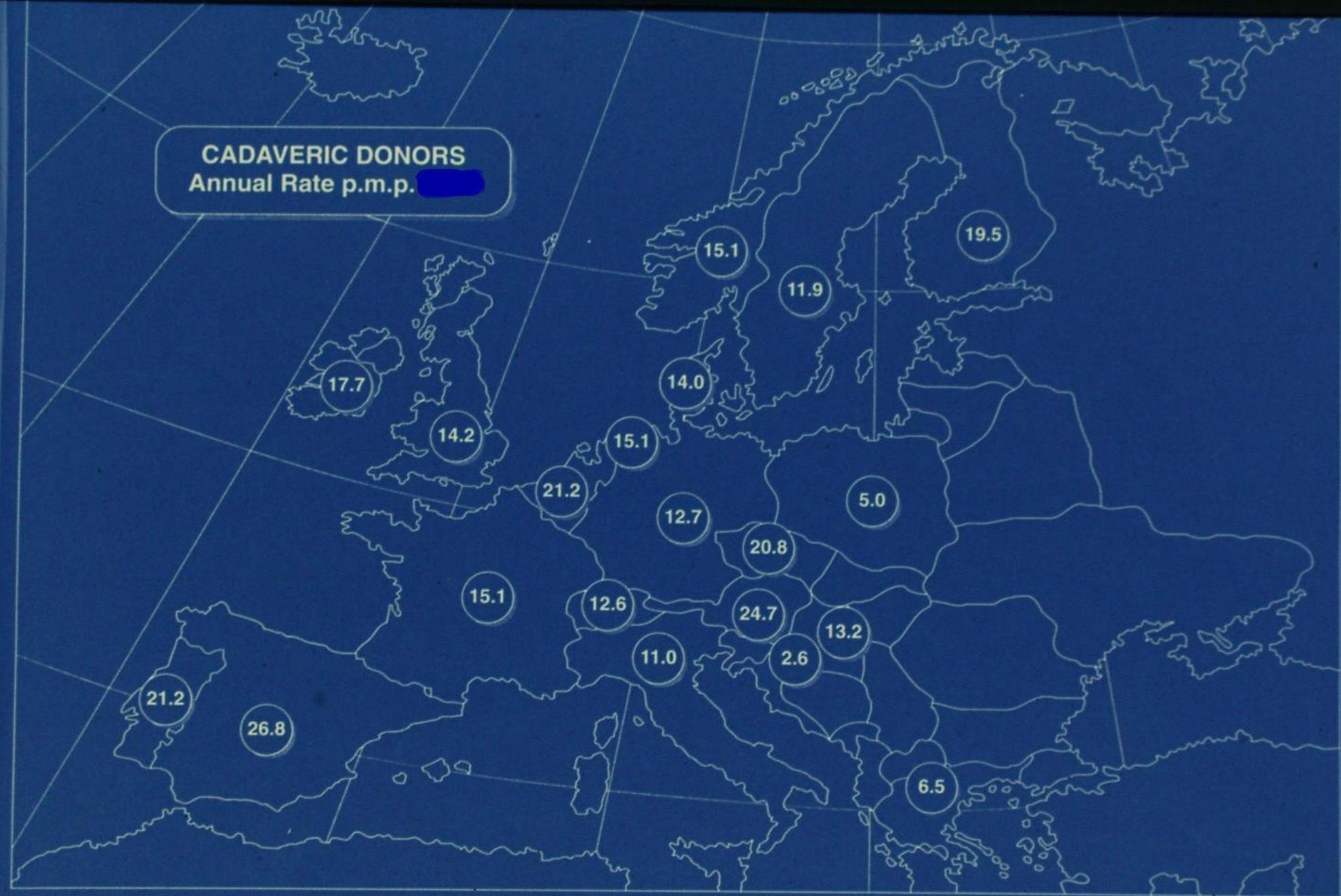
(Registro della Società Internazionale per il Trapianto Cardiaco)



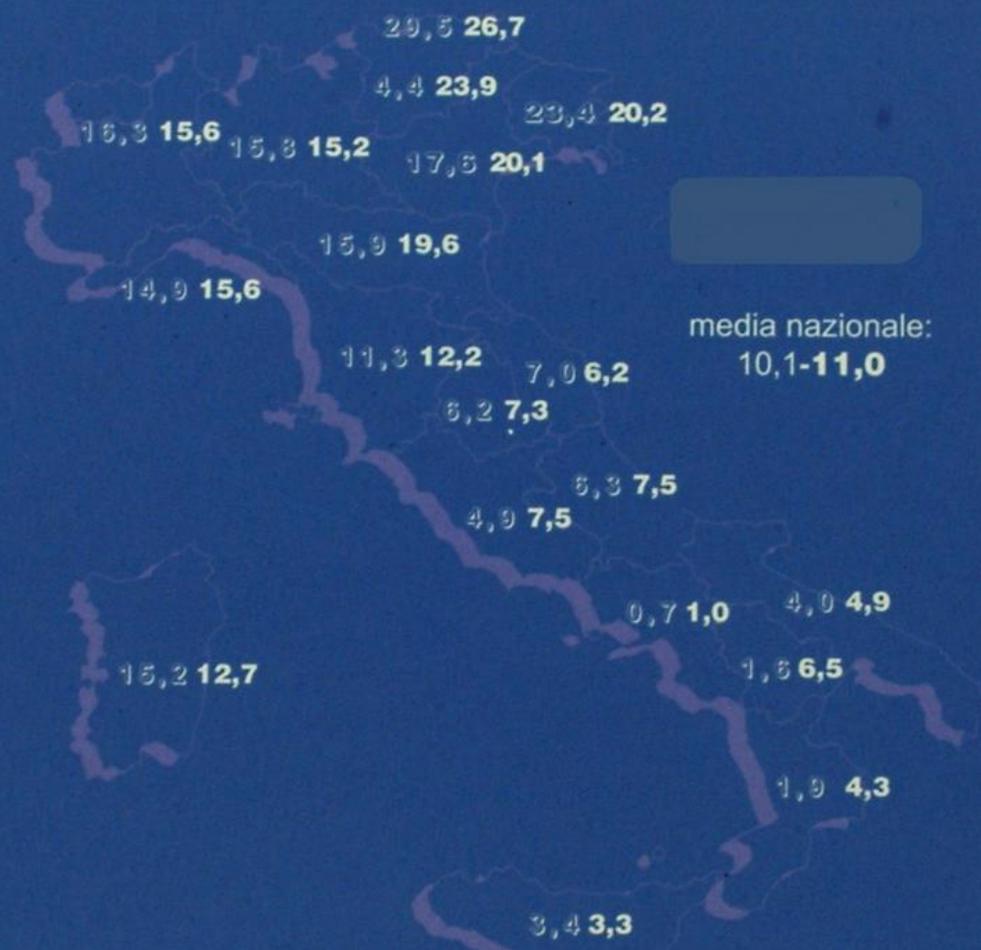
HEART TRANSPLANT
Annual Rate p.m.p. ████████
Heart-Lung Transplant p.m.p. Included



CADAVERIC DONORS
Annual Rate p.m.p. [REDACTED]



Donatori per milione di abitanti



* Calcolo effettuato sulla base dei dati pubblicati in "ISTAT - Popolazione e movimento anagrafico".

INDICAZIONI AL TRAPIANTO CARDIACO

(Registro Società Internazionale per il Trapianto Cardiaco)

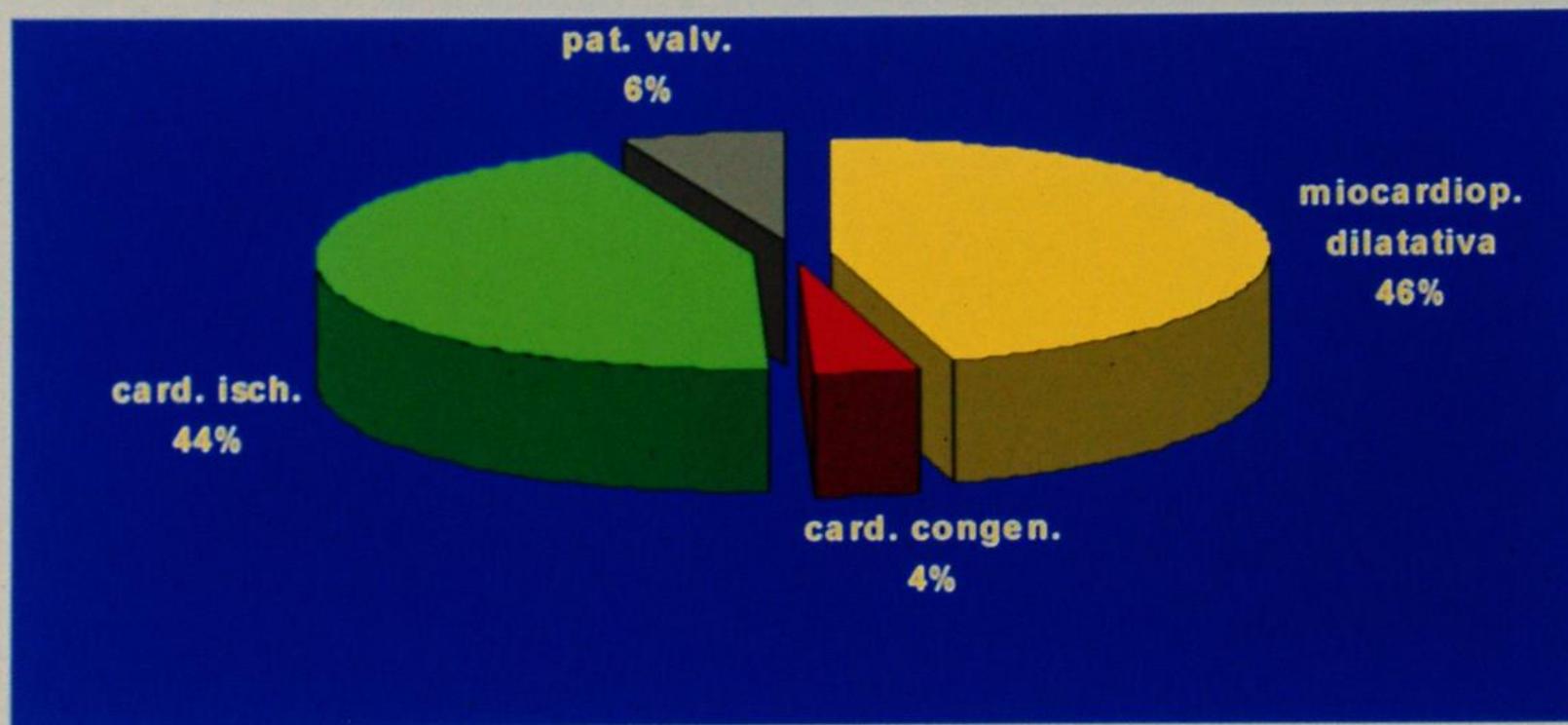


Tabella 2. Caratteristiche del ricevente.

Età	43.7 ± 13.2 anni
Fascia d'età	7-64 anni
Sesso	76 maschi; 23 femmine
Diagnosi	
Miocardiopatia ischemica	45 (45%)
Miocardiopatia dilatativa	45 (45%)
Vizi valvolari	5 (5%)
Cardiotossicità da antraciclina	2 (2%)
Miocardite	1 (1%)
Malformazioni congenite	1 (1%)
Rigetto	1 (1%)

n. = 101 trapianti/100 pazienti.

Tabella 1 Indicazioni al trapianto cardiaco e requisiti generali

Cardiopatìa irreversibile in paz. della IV classe NYHA con meno del 10% di probabilità di sopravvivenza a sei mesi.

Requisiti generali

Età 50 anni

Normale funzionalità o danno reversibile a carico del fegato o dei reni

Compatibilità ABO

Assenza di citotossicità linfocitaria donatore-specifica

Volume appropriato dell'organo

Compatibilità HLA-A2

Tabella 2 Controindicazioni al trapianto cardiaco

Infezione in atto

Infarto polmonare recente

Diabete mellito insulino-dipendente

Resistenze vascolari polmonari > 8 unità Wood, non sensibili ai vasodilatatori

Vasculopatia cerebrale o periferica severa

Ulcera peptica attiva

Tossico-dipendenza

Turbe psichiche o mentali non dipendenti dalla bassa portata o da alterazioni metaboliche

Cardiomiopatia alcolica

Mancanza di adeguato supporto psichico e sociale esterno

Presenza di malattia sistemica in grado di interferire con la ripresa e limitare la sopravvivenza

Tabella 3. Criteri di selezione del donatore.

Morte cerebrale senza traumi cardiaci

Età minore o eguale a 35 anni

Anamnesi cardiologica negativa

Esami cardiaci nella norma

Anomalie del tracciato ECG del tutto compatibili
con la patologia intracranica

Ecocardiogramma nella norma

Nessuna precedente rianimazione cardiorespiratoria

Trattamento con dopamina a basse dosi (meno di
10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e per meno di 24 ore

Ricerca di anticorpi anti-HTLV III negativa

Tabella 4. Criteri per la constatazione di morte cerebrale.

Assenza di respirazione spontanea

Coma profondo

Assenza di movimenti volontari (eccetto i riflessi tendinei profondi)

Assenza di riflessi del tronco cerebrale

Ricerca di sedativi nel sangue e nelle urine negativa

Assenza di gravi disturbi metabolici

Tabella 5. Compatibilità donatore-ricevente.

Scarto di peso corporeo non superiore al 25%

Compatibilità ABO

Compatibilità specifica richiesta se si verifica reazione tra siero del ricevente e oltre il 5% dei linfociti che compongono una popolazione randomizzata di controllo.

Tabella 6. Donatori.

Età compresa tra i 23.2 ± 6.7 anni

Cause di morte

Incidenti automobilistici	38 (38%)
Ferite d'arma da fuoco	17 (17%)
Emorragia cerebrale	15 (15%)
Incidenti motociclistici	14 (14%)
Cadute	5 (5%)
Altro	11 (11%)

Reperimento

In loco	46 (46%)
Distante	54 (54%)

Misure da adottare per il donatore

Temperatura	Mantenerla $> 35^{\circ}\text{C}$
Fluidi	Rimpiazzare i fluidi perduti (in genere si usa la soluzione fisiologica od il Ringer lattato 2-4 L); rimpiazzare le perdite urinarie ogni ora, più 100 ml di D5 0,2% NS; mantenere la CVP* 5-10 mmHg
Diabete insipido	Pitressina, 10 U ev ogni 2-4 ore per mantenere le perdite urinarie < 200 mL/h
Pressione arteriosa	Sostenerla con dopamina, < 10 mcg/kg/min dopo idratazione adeguata
Terapia ormonale	Metilprednisolone, 1 g ev ed insulina, 5-10 U ogni 2-4 ore
Farmaci che riducono i radicali liberi	Allopurinolo 600 mg e Vitamina E 2000 unità, attraverso il sondino nasogastrico

* CVP= pressione venosa centrale

TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA ANTI RIGETTO

FARMACI

MECCANISMO D'AZIONE

CORTICOSTEROIDI: Inibiscono la sintesi di IL1 e la risposta anticorpale.

AZATIOPRINA: Inibisce la sintesi di DNA, impedendo la proliferazione e il differenziamento dei linfociti.

CICLOSPORINA A: Inibisce la risposta cellulare precoce a stimoli antigenici, la produzione di IL2 e il differenziamento dei linfociti.

Protocollo per l'immunosoppressione

	Ciclosporina*	Azatioprina	Prednisone	Metilprednisolone	RATG
Prima dell'intervento	4 mg/kg	4 mg/kg	-	-	-
Durante l'intervento	-	-	-	500 mg	-
Dopo l'intervento	4 mg/kg	-	-	125 mg q 12 h	200 mg
Primo giorno	4 mg/kg	200 mg	-	-	200 mg
Secondo giorno	5 mg/kg	200 mg	1,5 mg/kg	-	200 mg
Dopo il 2° giorno	livelli compresi tra 200-250	mantenere GB > 3500	ridurre a 0,5 mg/kg	-	-
In caso di rigetto acuto	-	-	-	1 g/die per 3 giorni	

* Livelli di ciclosporina tra 200 e 250 ng/ml per il primo mese, poi 100-150 ng/ml

Ridurre il prednisone a 0,5 mg/kg ad 1 mese, 0,25 mg/kg a tre mesi e 0,125 mg/kg a 1 anno

RATG = Rabbit Antithymocyte globuline;

GB = globuli bianchi.

Tabella 7 La terapia immunosoppressiva tradizionale e quella con ciclosporina A. Protocolli proposti dal Centro di Stanford (5)

Trattamento convenzionale

Azathioprina	1-2 mg/Kg/die
Prednisone	1-5 mg/Kg/die (all'inizio) 1.0 mg/Kg/die (per 2 mesi) 0.3 mg/Kg/die (per 1 anno)
ATG (globulina antitimocitica)	ciclo iniziale di 14 gg.

Trattamento con ciclosporina A

Ciclosporina	18 mg/Kg/die (all'inizio) 6-10 mg/Kg/die (4-6 mesi)
Prednisone	1.0 mg/Kg/die (all'inizio) 0.3 mg/Kg/die (6 sett.) 0.2 mg/Kg/die (2 mesi)
ATG	ciclo iniziale di 3-4 gg.

Tabella 7. Protocollo di trattamento immunosoppressore.

Pre-operatorio

Ciclosporina da 5 a 8 mg/kg per os. MePred 500 mg e.v.

ATG 5 mg/kg e.v.

Intra-operatorio

MePred 500 mg e.v.

Post-operatorio

Steroidi

MePred 125 mg e.v. ogni 8 ore per 1 giorno

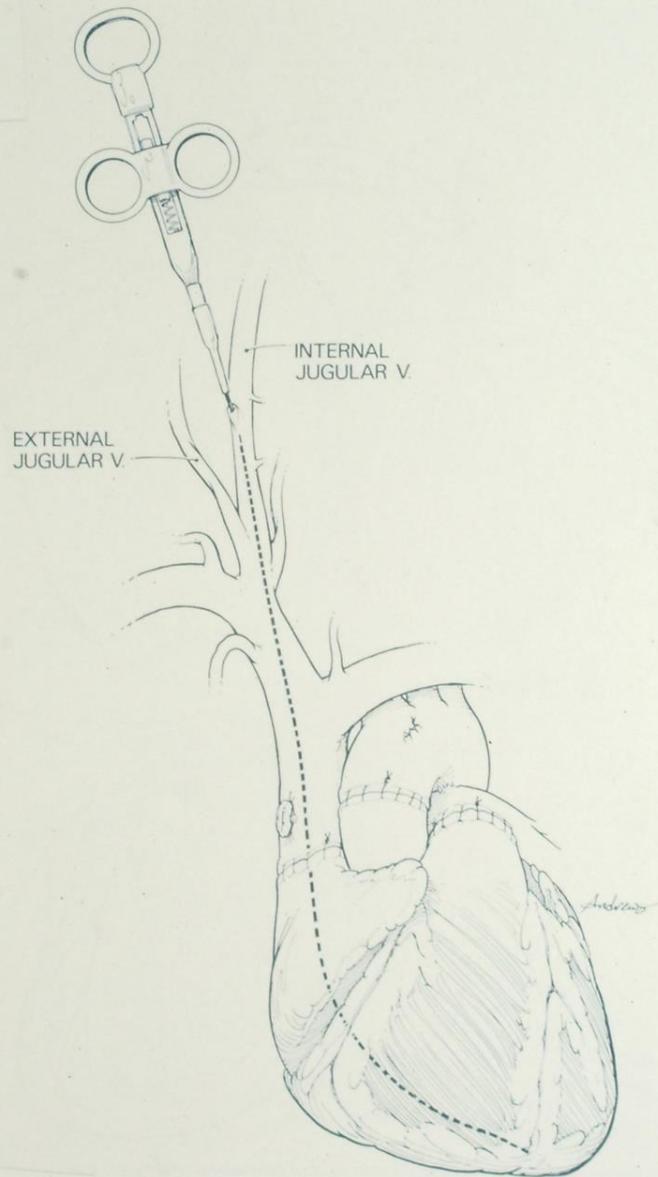
Prednisone 1 mg/kg per os ogni 4 giorni; a scalare di 0.1 mg sino alla dose di 20 mg/die

ATG 5 mg/kg e.v. per 10 dosi complessive

Ciclosporina 2 volte al giorno per os; la dose va regolata tramite dosaggio radioimmunologico sul siero (100-200 ng/ml); dose media di mantenimento 6 mg/kg

Azatioprina 50 mg/die per os aumentando di 50 mg la dose ogni settimana, fino a 2 mg/kg o fino a quando i leucociti non siano meno di 4500/mm³

MePred = Metilprednisolone; ATG = Globuline antitumoriche di cavallo.



25-6. With the patient under local anesthesia, endomyocardial biopsy is usually performed by a cardiologist at our hospital. The biptome is introduced percutaneously in the internal jugular vein and is passed carefully into the right ventricle under fluoroscopy, where forceps grasp a piece of endomyocardium. The specimen is removed as the biptome is withdrawn. This technical procedure may be repeated frequently and is associated with negligible risk. It is usually done weekly during the first month after transplantation or whenever there is suspicion of rejection.

Tabella 6 Biopsia endomiocardica: patologia del rigetto

- 1) Edema interstiziale
 - 2) Infiltrazione linfo-monocitaria
 - 3) Pironinofilia del citoplasma
di cellule mononucleate
 - 4) Degenerazione delle miofibrille
 - 5) Alterazioni vascolari
-

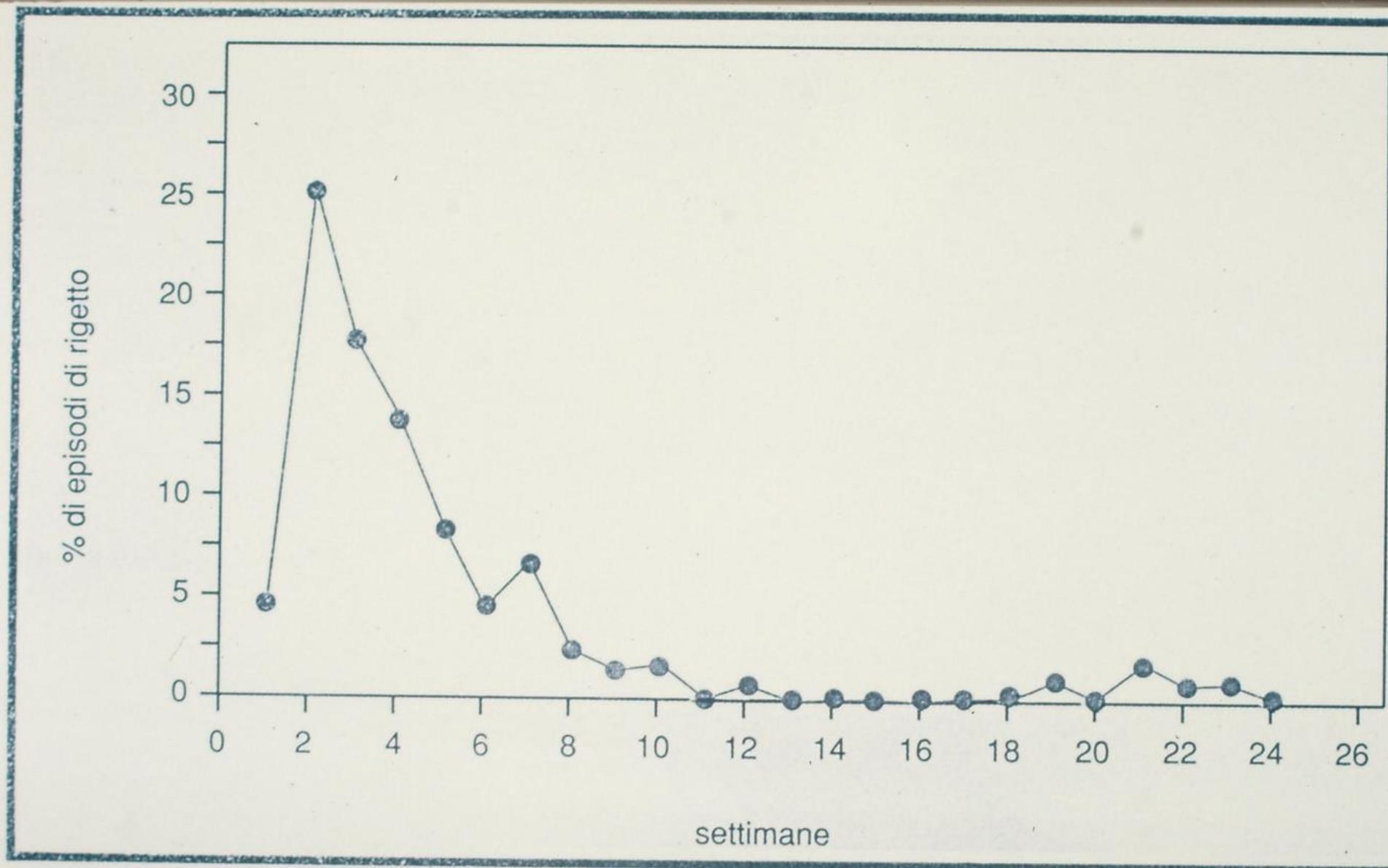


Figura 1 - Distribuzione degli episodi di rigetto nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco in regime di terapia con quattro farmaci presso l'Università dell'Arizona.

Tabella 8. Trattamento del rigetto acuto.

Paziente ricoverato

1 g MePred e.v. ogni giorno per 3 giorni

ATG da 5 a 10 mg/kg e.v. per 5-10 dosi

OKT3 anticorpi monoclonali 5 mg e.v. ogni giorno per 10-14 giorni

Paziente esterno

Prednisone 1 mg/kg scendendo sino alla dose di mantenimento in 2-3 settimane

Metotrexate 25 mg e.v. o 10 mg per os ogni settimana

INFEZIONI: EZIOLOGIA

BATTERI

**STAFILOCOCCI
ENTEROCOCCI**

MICETI

**ASPERGILLUS 58%
CANDIDA 29%**

VIRUS

**HERPES VIRUS
CITOMEGALOVIRUS**

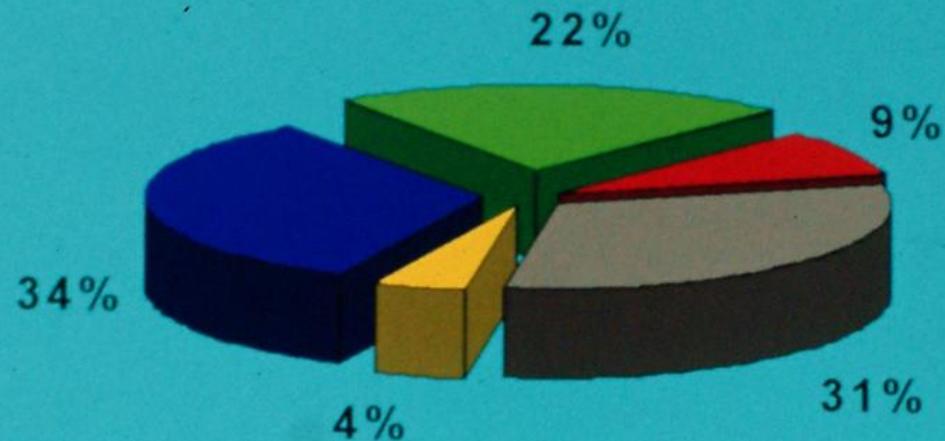
Tabella 9. Risultati.

Mortalità operatoria (entro 30 giorni)	6 (6%)
Percentuali di sopravvivenza (Kaplan/Meier)	
a 1 anno	85%
a 2 anni	78%
Quota complessiva di sopravvivenza dal marzo 1984 a oggi	78%
Durata del ricovero	25.9-17.5 giorni

CAUSE DI MORTE ENTRO IL 1° ANNO

(Registro Società Internazionale per il Trapianto Cardiaco)

■ Infezione da CMV ■ Rigetto acuto ■ Rigetto cronico
■ Altre infezioni ■ Altro



CAUSE DI MORTE DOPO IL 1° ANNO

(Registro Società Internazionale per il Trapianto Cardiaco)

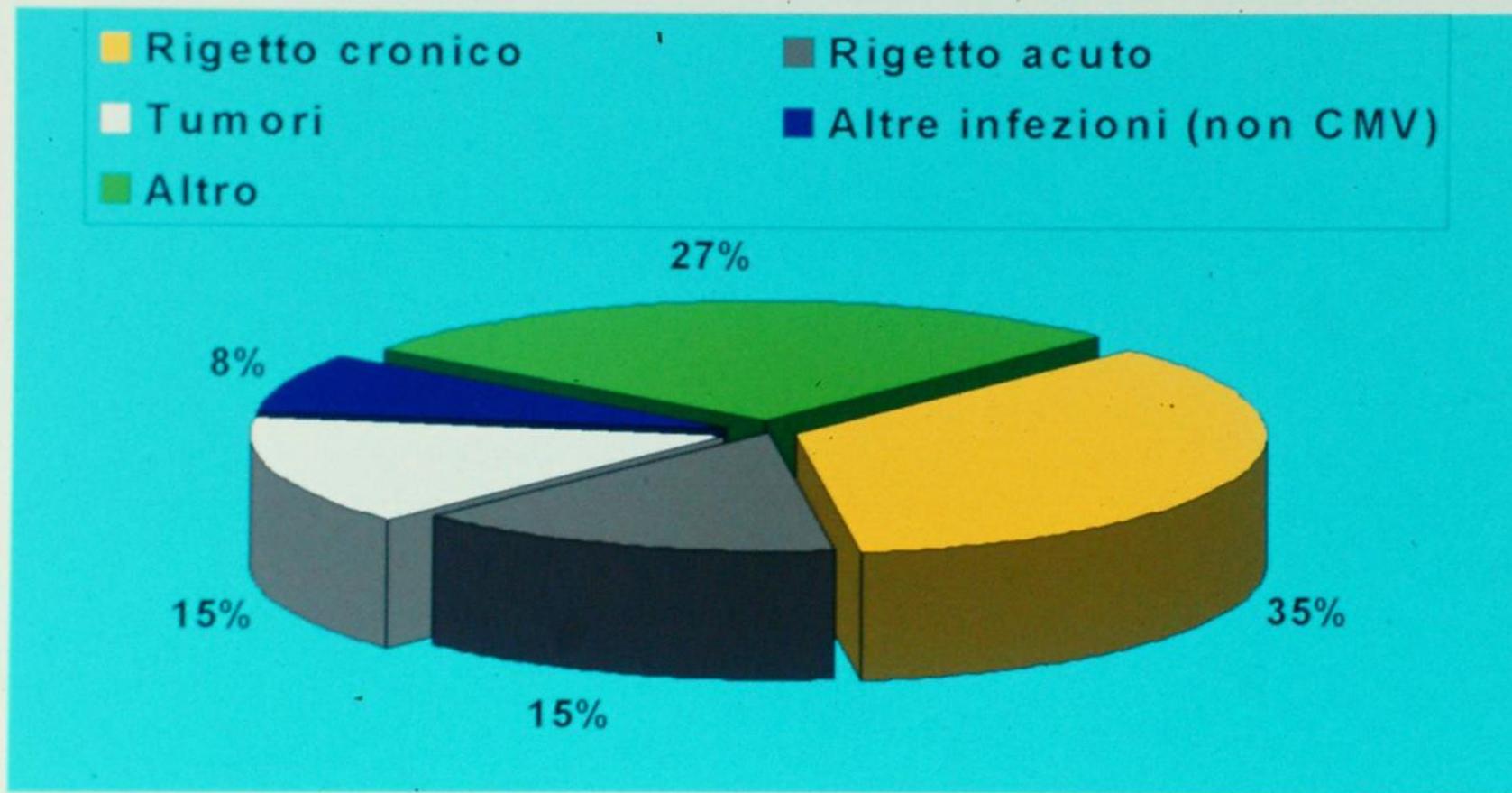


Tabella 5 Trapianto cardiaco a Stanford: cause principali di decesso in 94 pazienti, ad oltre 3 mesi dal trapianto

	Casi
Infezione	48
Coronaropatia:	
– proliferativa	5
– aterosclerotica	9
	} 14
Rigetto acuto	13
Neoplasia maligna	11
Morte improvvisa	3
Embolia polmonare	2
Cardiomiopatia	1
Edema cerebrale	1
Suicidio	1
	<hr/>
	94

CURVA ATTUARIALE DI SOPRAVVIVENZA DOPO TRAPIANTO CARDIACO

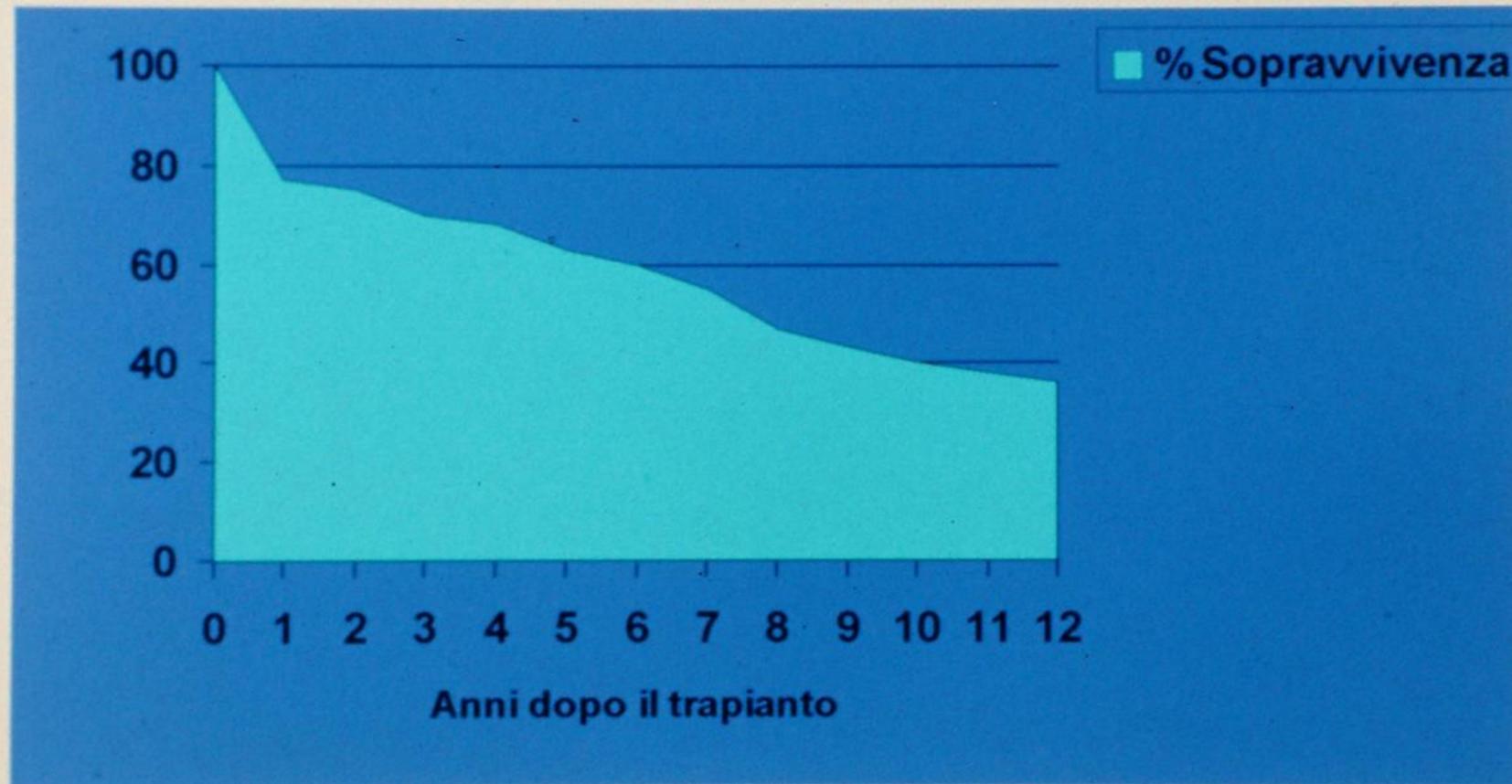
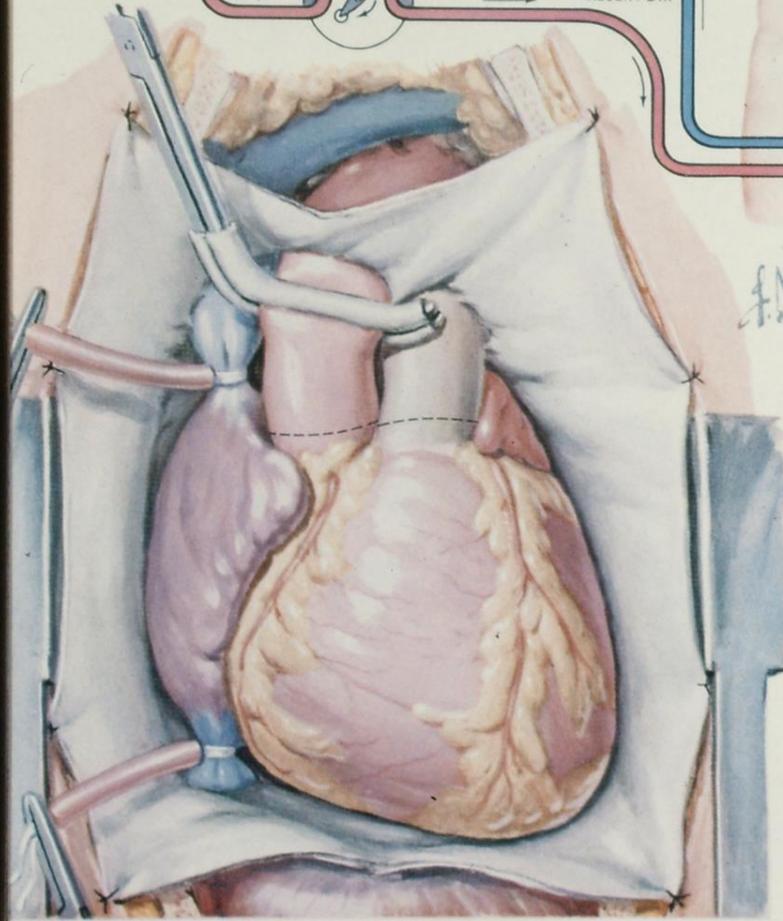
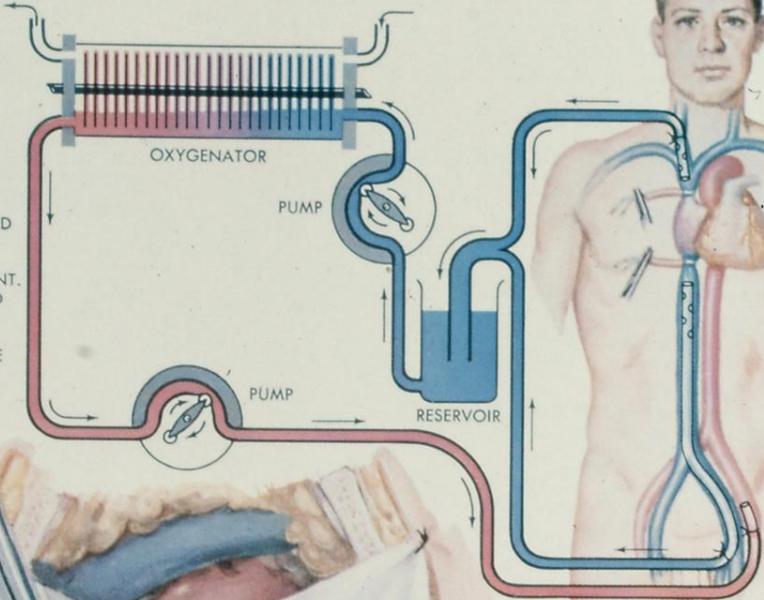


Tabella 11. Riabilitazione dei pazienti trapiantati.

Riabilitazione completa	56 (90%)
Reinserimento lavorativo completo o part-time	25 (40%)
Ripresa degli impegni di studio completa o parziale	4 (6%)
Ritorno al ruolo di casalinga	10 (16%)
Disoccupati ma potenzialmente attivi	6 (10%)
Attivi ma a riposo	11 (18%)

Sopravvivenza a 6 mesi; $n. = 62.$

A: DIAGRAM OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION; SUPERIOR AND INFERIOR VENAE CAVAE CANNULATED BY CATHETERS INTRODUCED, RESPECTIVELY, VIA INT. JUGULAR VEIN AND APHENOFEMORAL JUNCTION, THUS LEAVING OPERATIVE FIELD FREE

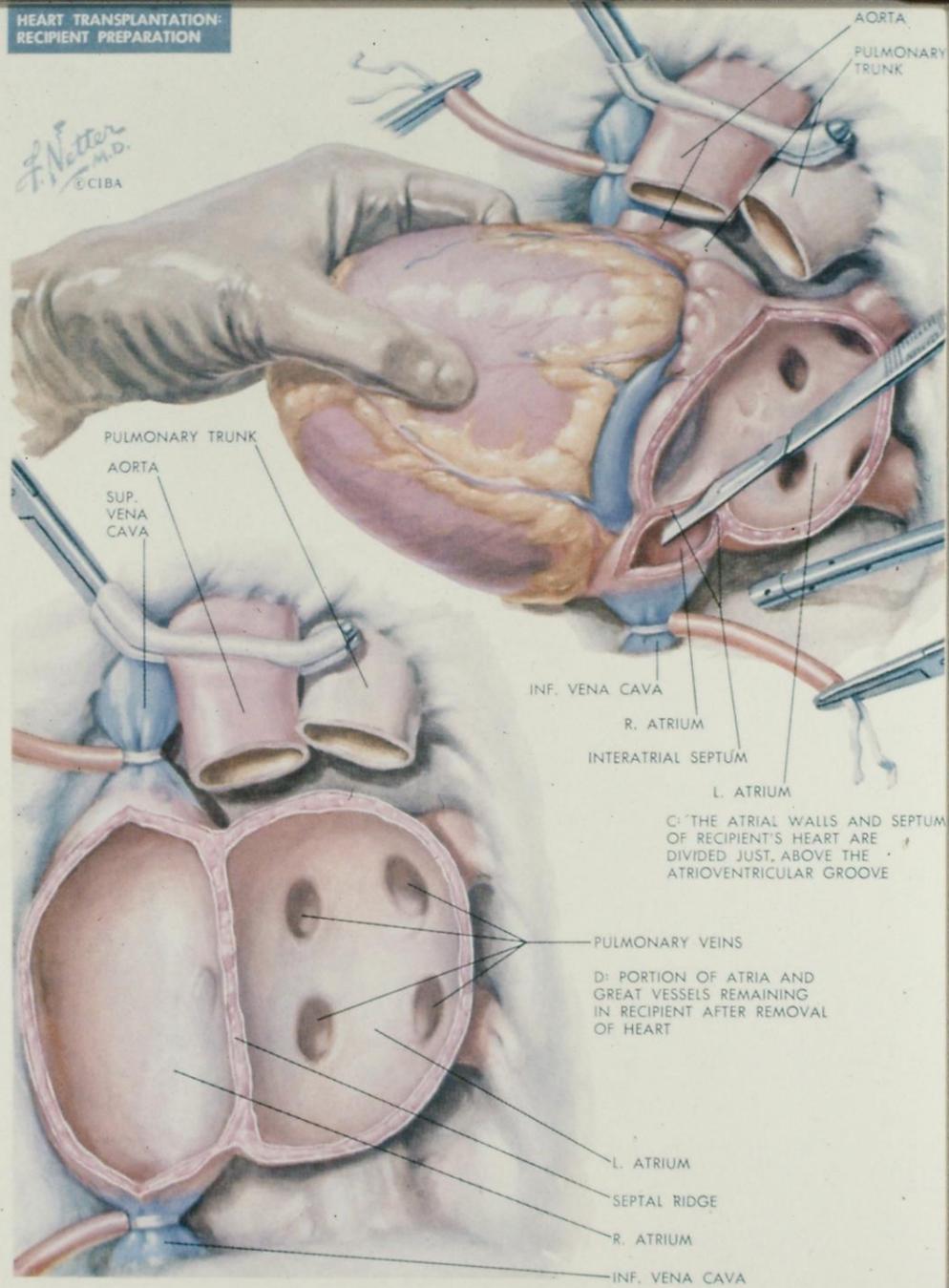


F. Netter M.D.
© CIBA

B: RECIPIENT'S THORAX OPENED BY MIDLINE STERNUM-SPLITTING INCISION; PERICARDIUM INCISED LONGITUDINALLY AND STITCHED TO WOUND EDGES; TAPES PASSED AROUND VENAE CAVAE AND TIGHTENED AS PATIENT IS PLACED ON EXTRACORPOREAL CIRCULATION; AORTA CLAMPED. (BROKEN LINES INDICATE LEVELS FOR TRANSECTION OF AORTA AND PULMONARY TRUNK)

HEART TRANSPLANTATION:
RECIPIENT PREPARATION

F. Netter
M.D.
© CIBA



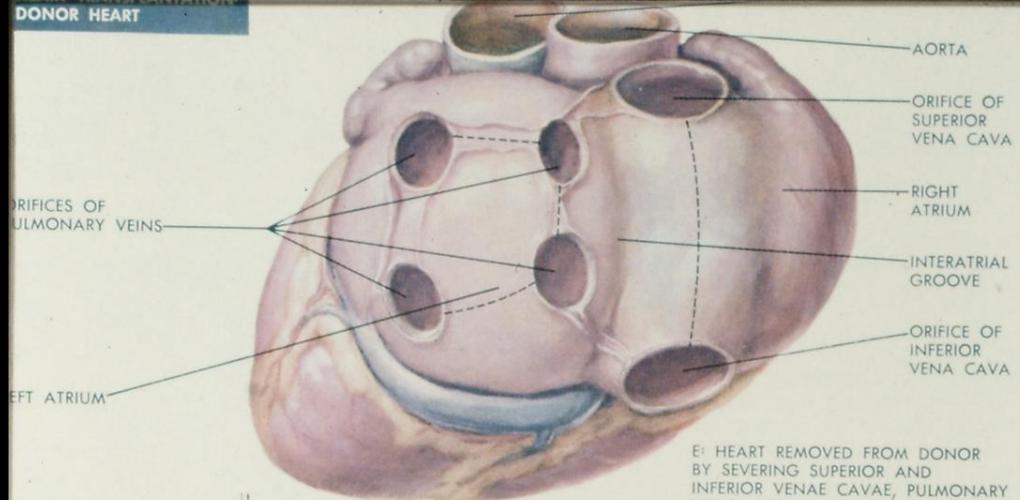
PULMONARY TRUNK
AORTA
SUP. VENA CAVA
INF. VENA CAVA
R. ATRIUM
INTERATRIAL SEPTUM
L. ATRIUM

C: THE ATRIAL WALLS AND SEPTUM
OF RECIPIENT'S HEART ARE
DIVIDED JUST ABOVE THE
ATRIOVENTRICULAR GROOVE

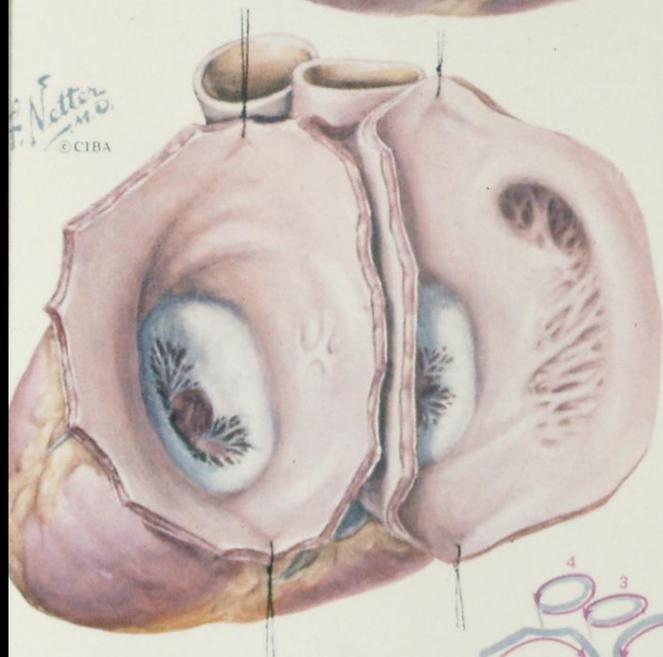
PULMONARY VEINS
D: PORTION OF ATRIA AND
GREAT VESSELS REMAINING
IN RECIPIENT AFTER REMOVAL
OF HEART

L. ATRIUM
SEPTAL RIDGE
R. ATRIUM
INF. VENA CAVA

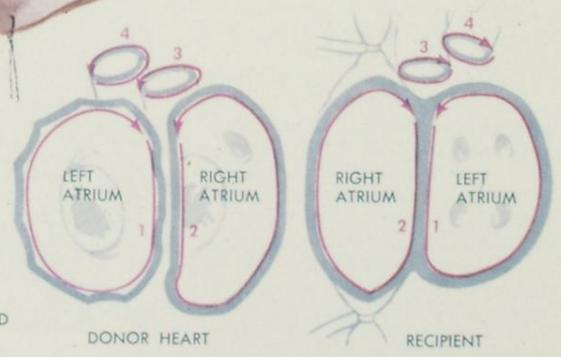
DONOR HEART



E: HEART REMOVED FROM DONOR BY SEVERING SUPERIOR AND INFERIOR VENAE CAVAE, PULMONARY VEINS, AORTA, AND PULMONARY TRUNK (VIEWED FROM REAR). (BROKEN LINES INDICATE INCISIONS TO CONNECT CAVAL ORIFICES AND VEIN ORIFICES, THUS OPENING THE ATRIA WITHOUT DIVIDING THE SEPTUM)



F: THE FLAPS CREATED BY THE INCISIONS INDICATED ABOVE HAVE BEEN TURNED OUT AND DRAWN LONGITUDINALLY BY SUTURES, THUS EXTENDING THE SEPTUM AND ATRIAL WALLS TO ACCOMMODATE TO LARGER HEART OF RECIPIENT

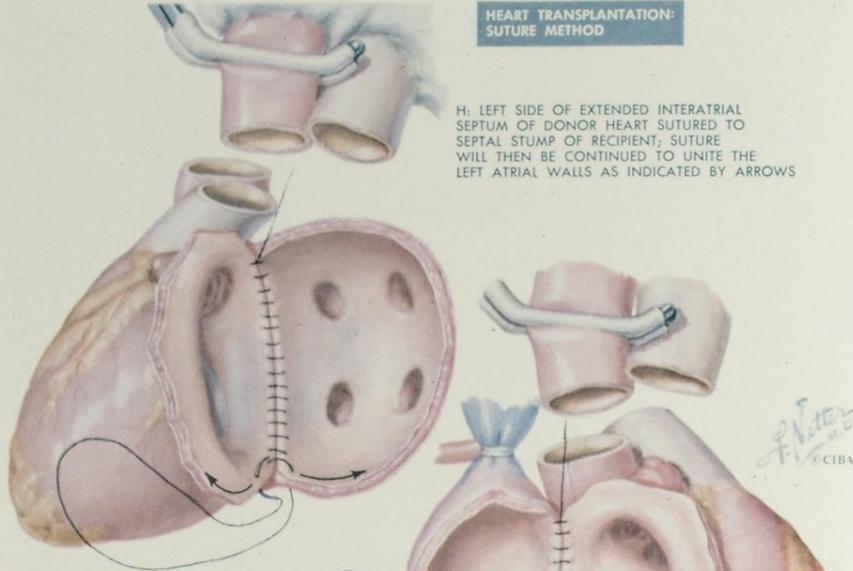


G: DIAGRAM TO INDICATE SUCCESSIVE CONTINUOUS SUTURES TO BE EMPLOYED IN UNITING DONOR HEART TO RECIPIENT AS ILLUSTRATED IN NEXT PLATE

DONOR HEART

RECIPIENT

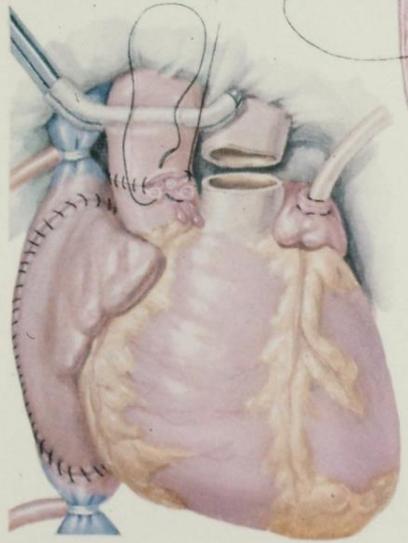
HEART TRANSPLANTATION:
SUTURE METHOD



H: LEFT SIDE OF EXTENDED INTERATRIAL SEPTUM OF DONOR HEART SUTURED TO SEPTAL STUMP OF RECIPIENT; SUTURE WILL THEN BE CONTINUED TO UNITE THE LEFT ATRIAL WALLS AS INDICATED BY ARROWS

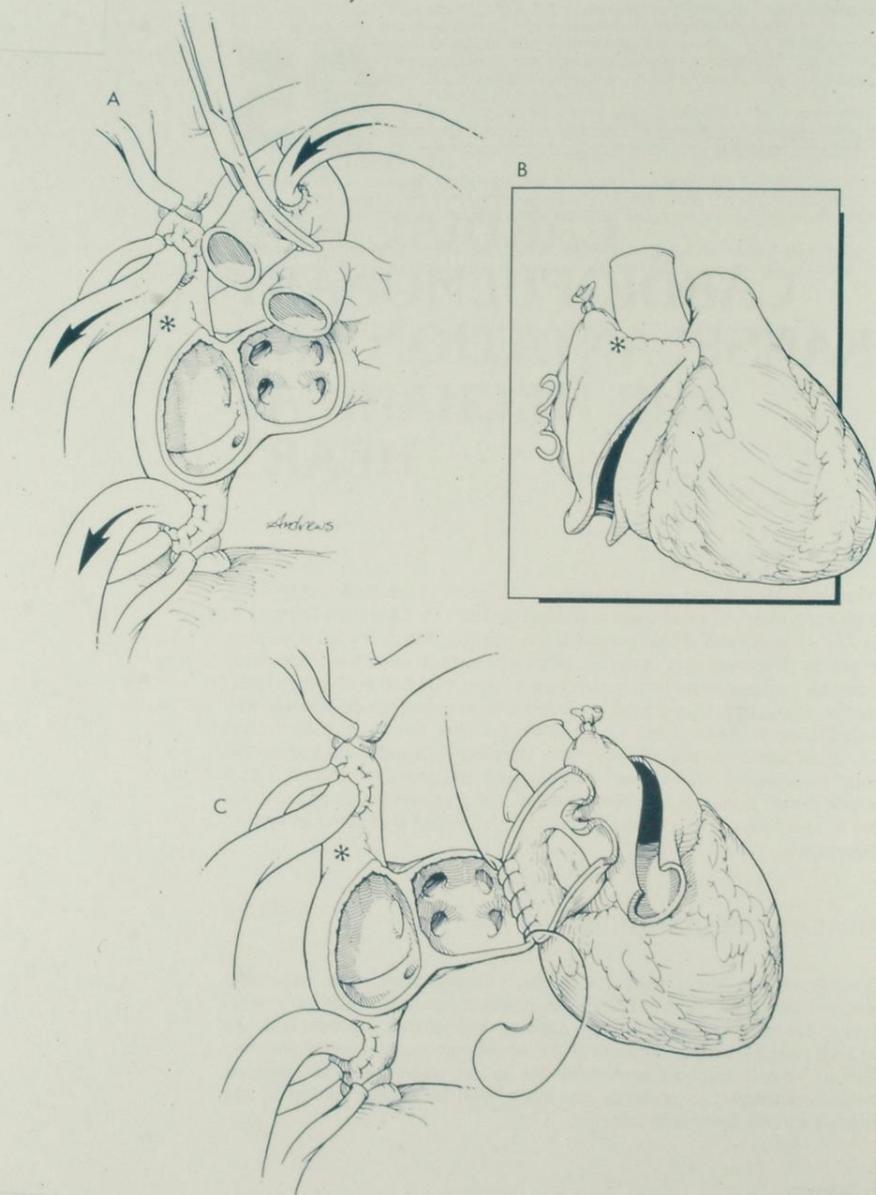


I: RIGHT SIDE OF EXTENDED INTERATRIAL SEPTUM OF DONOR HEART SUTURED TO SEPTAL STUMP OF RECIPIENT; SUTURE WILL THEN BE CONTINUED TO UNITE THE RIGHT ATRIAL WALLS AS INDICATED BY ARROWS

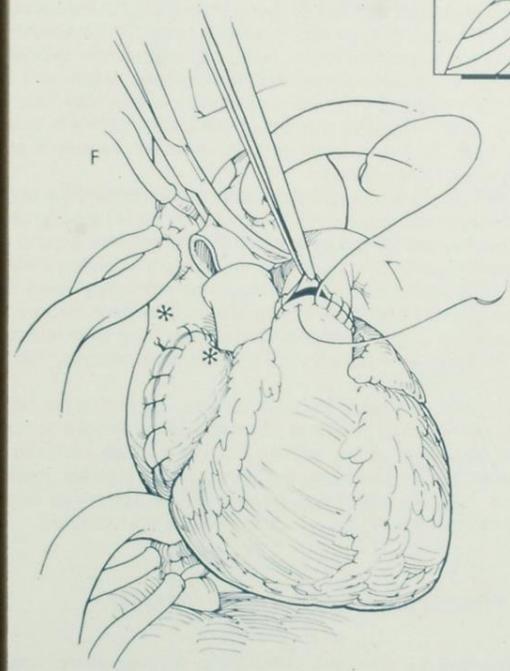
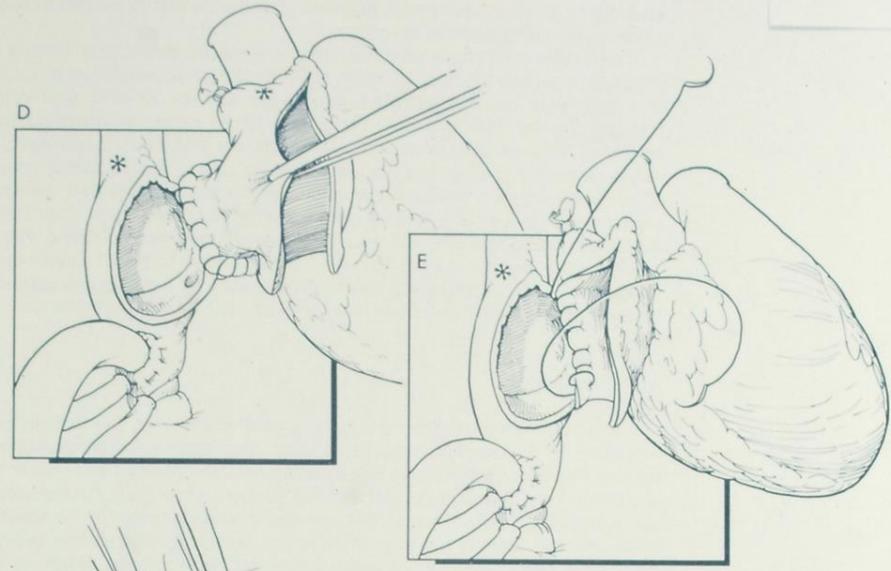


J: AORTAS ALMOST COMPLETELY ANASTOMOSED; LEFT HEART FLUSHED OUT WITH SALINE VIA CATHETER IN LEFT ATRIUM TO REMOVE ALL AIR BEFORE FINAL CLOSURE; HEART IS THEN LIFTED FROM ITS BED AND ALL SUTURE LINES INSPECTED PRIOR TO REMOVAL OF AORTIC CLAMP AND ANASTOMOSIS OF PULMONARY TRUNKS; HEART IS IMMERSERD IN COLD SALINE FOR ENTIRE PERIOD OF HYPOXIA

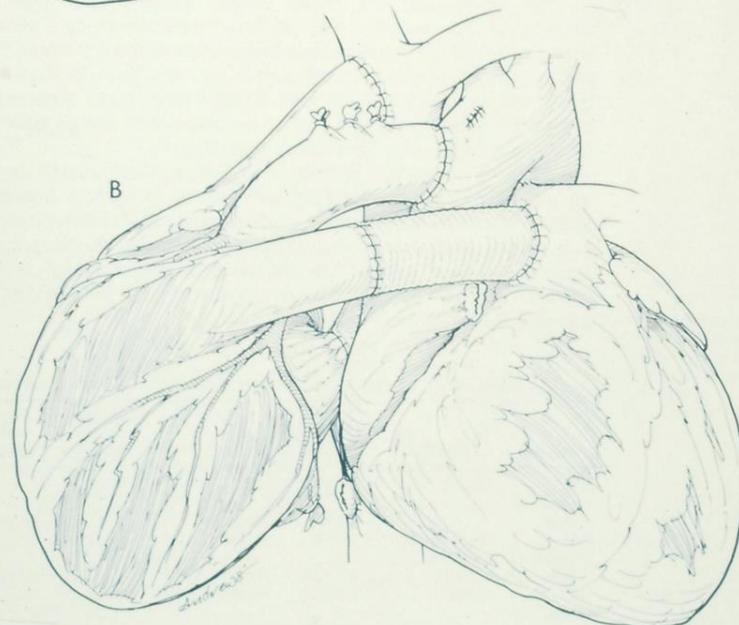
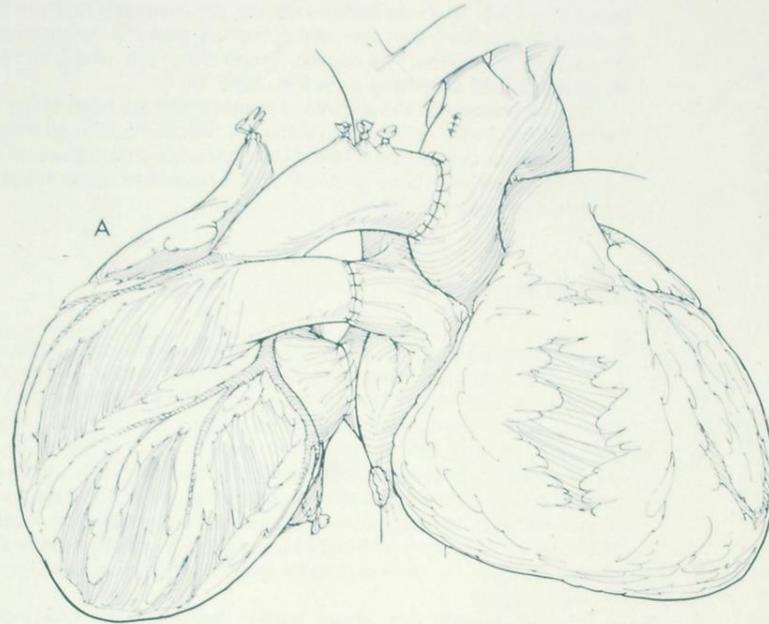
F. Netter
© CIBA



25-1. The technical steps in cardiac transplantation. The asterisks denote the location of the sino-auricular nodes in the remnant of recipient heart and in the allograft. Care is taken to preserve S-A to A-V node continuity in the allograft to maintain a sinus conduction mechanism after implantation.



TRANSPLANTATION AND THE MECHANICAL HEART



25-2. Anatomical diagram of total cardiac bypass for both right and left ventricles as used in heterotopic transplantation of the heart.

INDICAZIONI AL TRAPIANTO CARDIOPOLMONARE

Malattia vascolare o parenchimale polmonare con

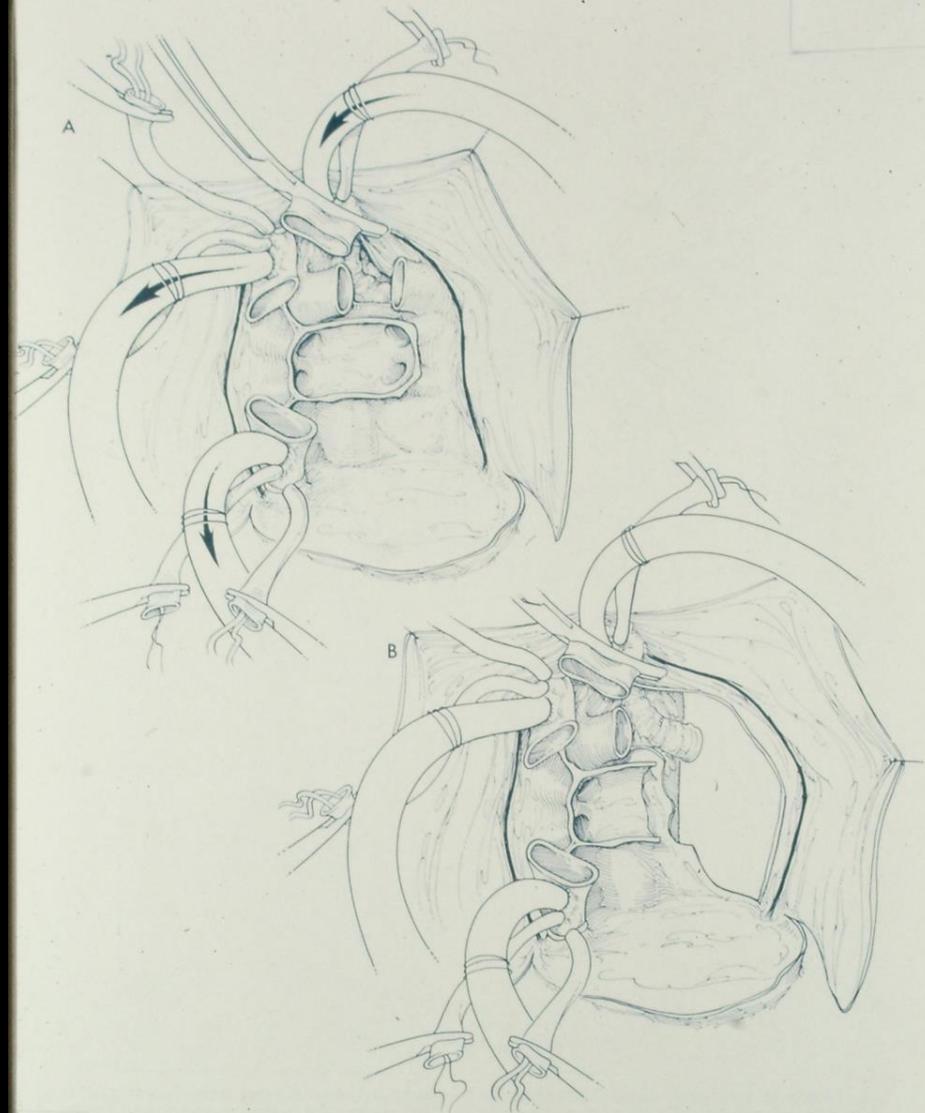
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ridotta aspettativa di vita | <input type="checkbox"/> Adeguata compliance |
| <input type="checkbox"/> Scadente qualità di vita | <input type="checkbox"/> Assenza delle controindicazioni previste per il trapianto cardiaco |
| <input type="checkbox"/> Età inferiore a 55 anni | |

Malattie vascolari polmonari

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Eisenmenger | <input type="checkbox"/> Malattia tromboembolica |
| <input type="checkbox"/> Ipertensione polmonare primitiva | <input type="checkbox"/> Malattia secondaria a disfunzione del ventricolo sinistro (> 8 unità Wood) |
| <input type="checkbox"/> Atresie polmonari complesse | |

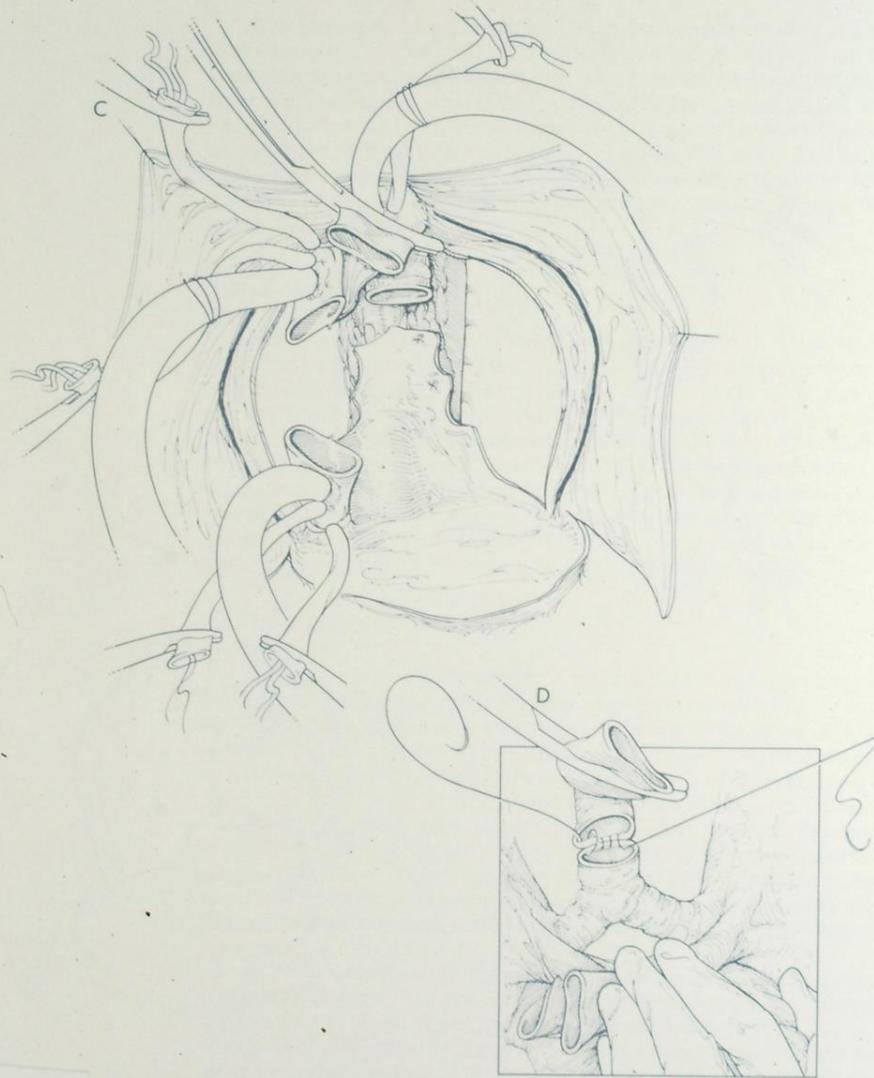
Malattie parenchimali polmonari

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fibrosi cistica | <input type="checkbox"/> Fibrosi polmonare idiopatica |
| <input type="checkbox"/> Enfisema | <input type="checkbox"/> Linfoangiomiomatosi |
| <input type="checkbox"/> Patologie polmonari distruttive | |

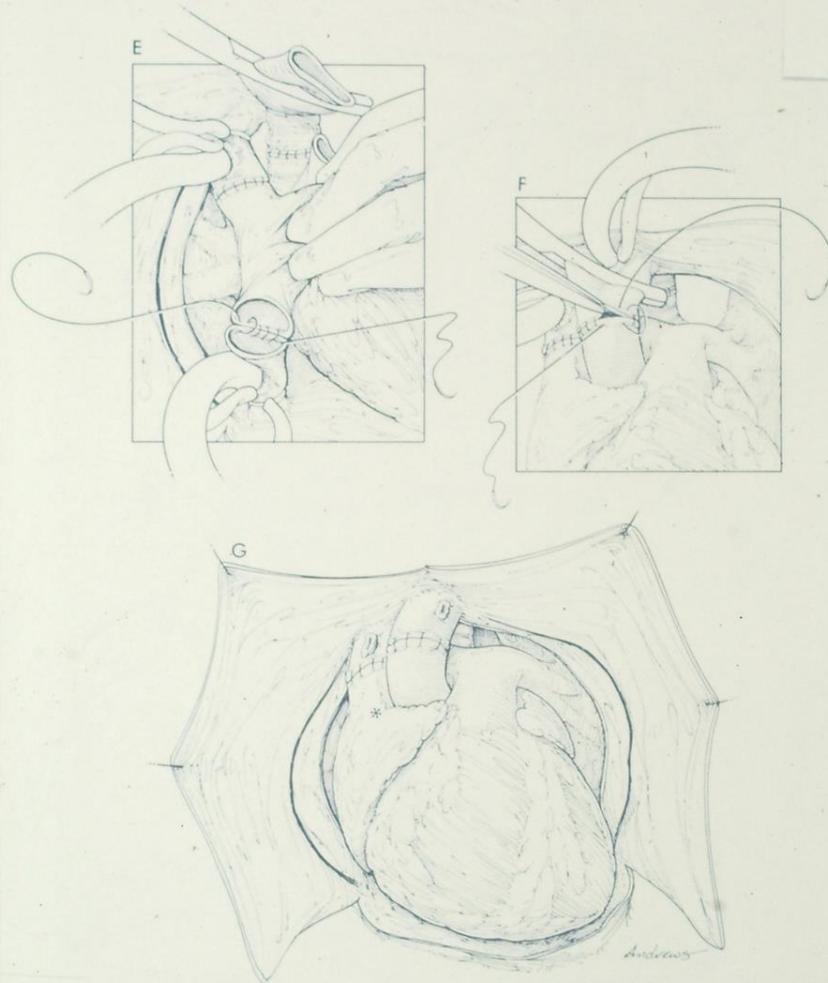


25-4. Operative technique for cardiopulmonary transplantation.
A and B, Appearance after removal of the recipient's heart and lungs shows cut ends of trachea, aorta, and each vena cava. The heart and lungs should be removed separately. Venous return to the pump oxygenator is through cannulae in the venae cavae; arterial perfusion is into the ascending aorta. The phrenic nerves are preserved on pedicles of pericardium. These drawings show the technique used when the entire right and left atria are removed.

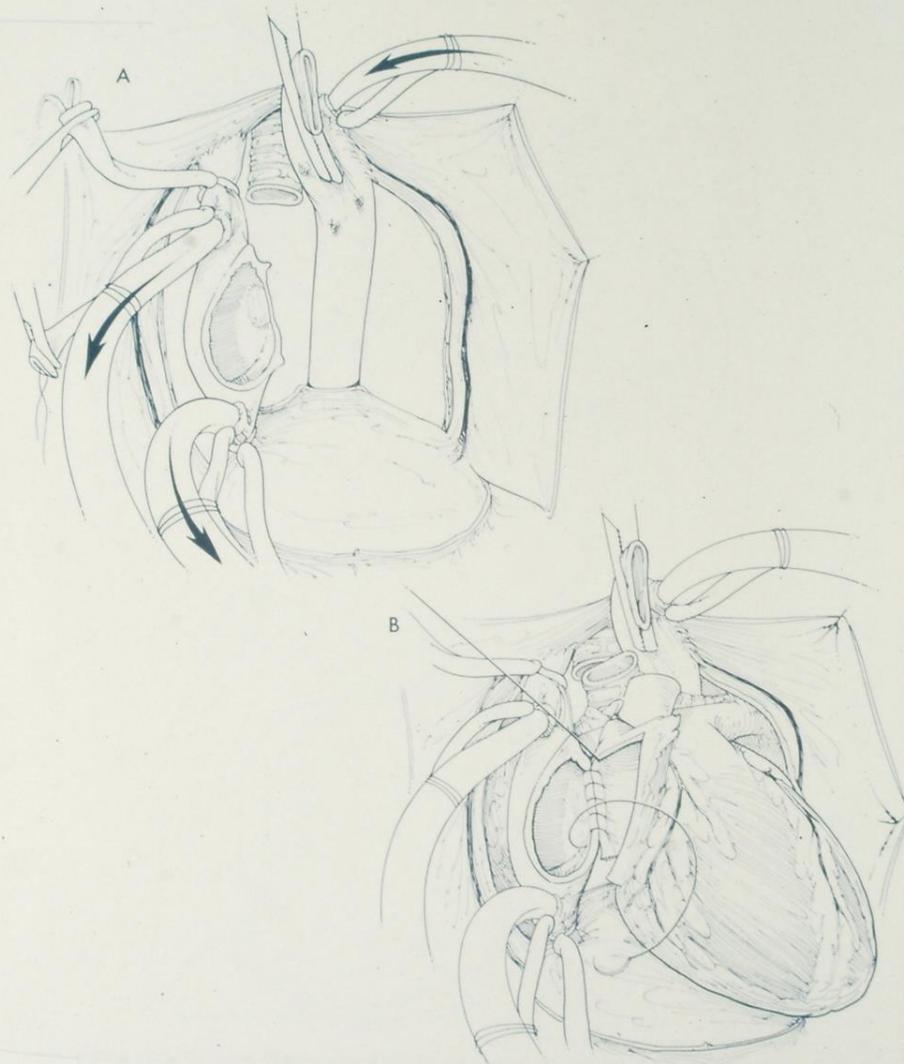
TRANSPLANTATION AND THE MECHANICAL HEART



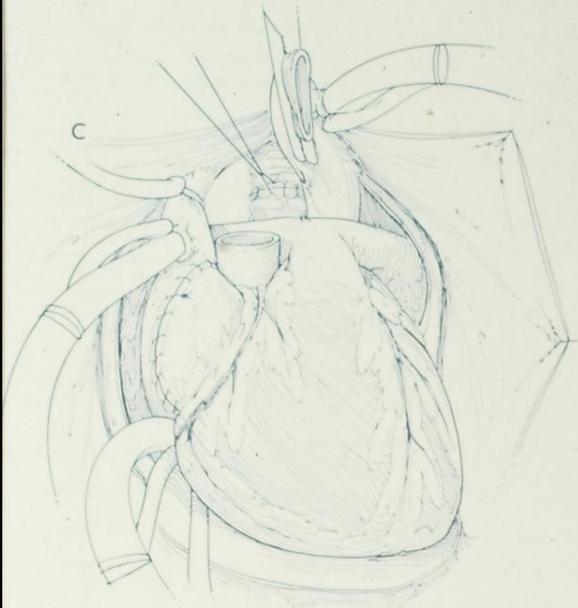
25-4. *Continued.* C and D. After the lungs are inserted into each hemithorax through openings in the posterior pericardium and the donor organs are placed into the chest, the initial tracheal anastomosis is made by using monofilament polypropylene sutures in a continuous technique. The heart is not perfused during transfer, and insufflation of the lungs is not necessary.



25-4. Continued. E-G. After completion of the tracheal anastomosis, the venae cavae are approximated. The anastomosis between the ascending aorta of the donor and recipient completes the implantation. Blood flow is restored to the donor heart when the aortic clamp is removed.



25-5. The technique of right atrial anastomosis used by Reitz and others in which the connection is made between the atria in a manner similar to that used in cardiac transplantation. We believe that individual anastomoses between the venae cavae produce less deformity of the right atrium of the allograft and permit better contractility and electrocardiographic results. Placement of the right lung into the right hemithorax is easier after the donor's right atrium has been removed. Notice that bronchial arteries arising from the descending thoracic aorta are ligated. Mediastinal hemostasis prior to implantation of the heart and lungs is essential.



PROSPETTIVE

- Evoluzione della terapia immunosoppressiva mirata alla riduzione degli effetti indesiderati.
- Sviluppo tecnologico dei sistemi di assistenza circolatoria (cuore artificiale).
- Xenotrapianti da animali trans-genici.