

Il Trapianto Cardiac

Aspetti clinici e chirurgici

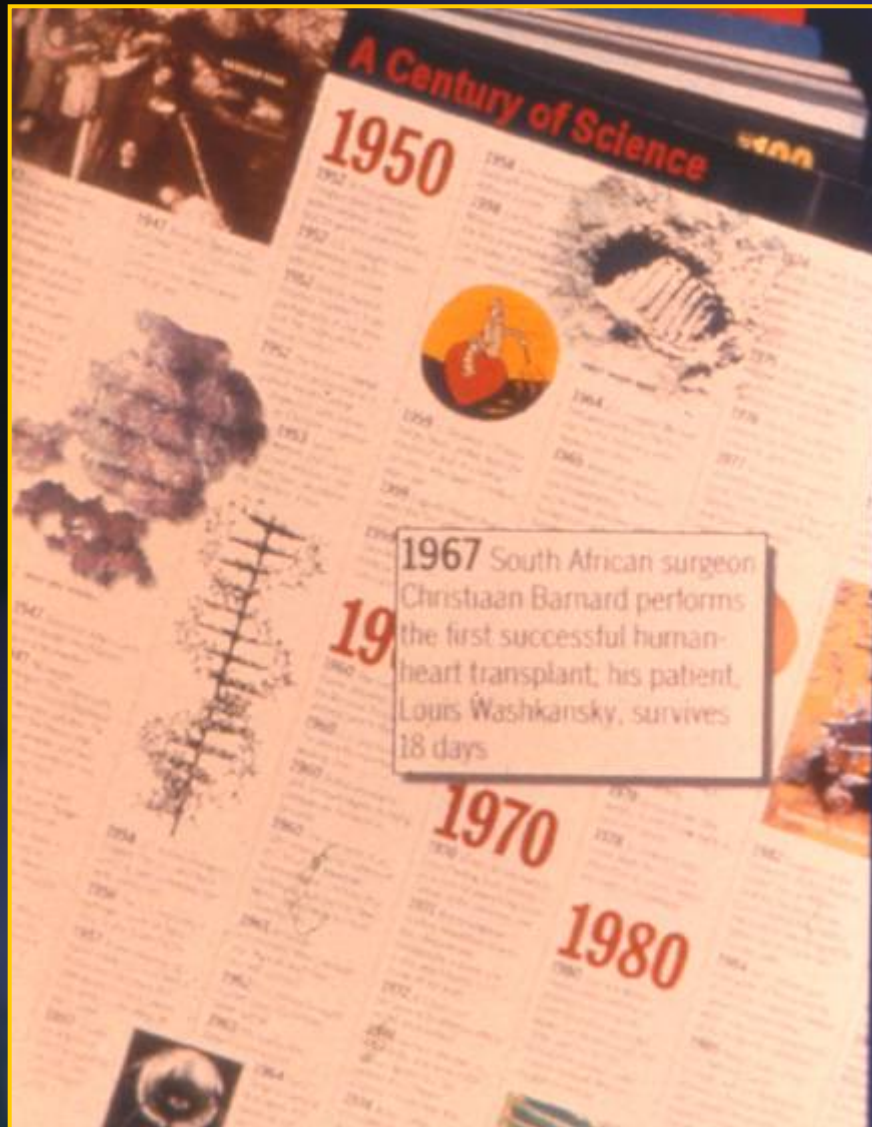
www.fisiokinesiterapia.biz

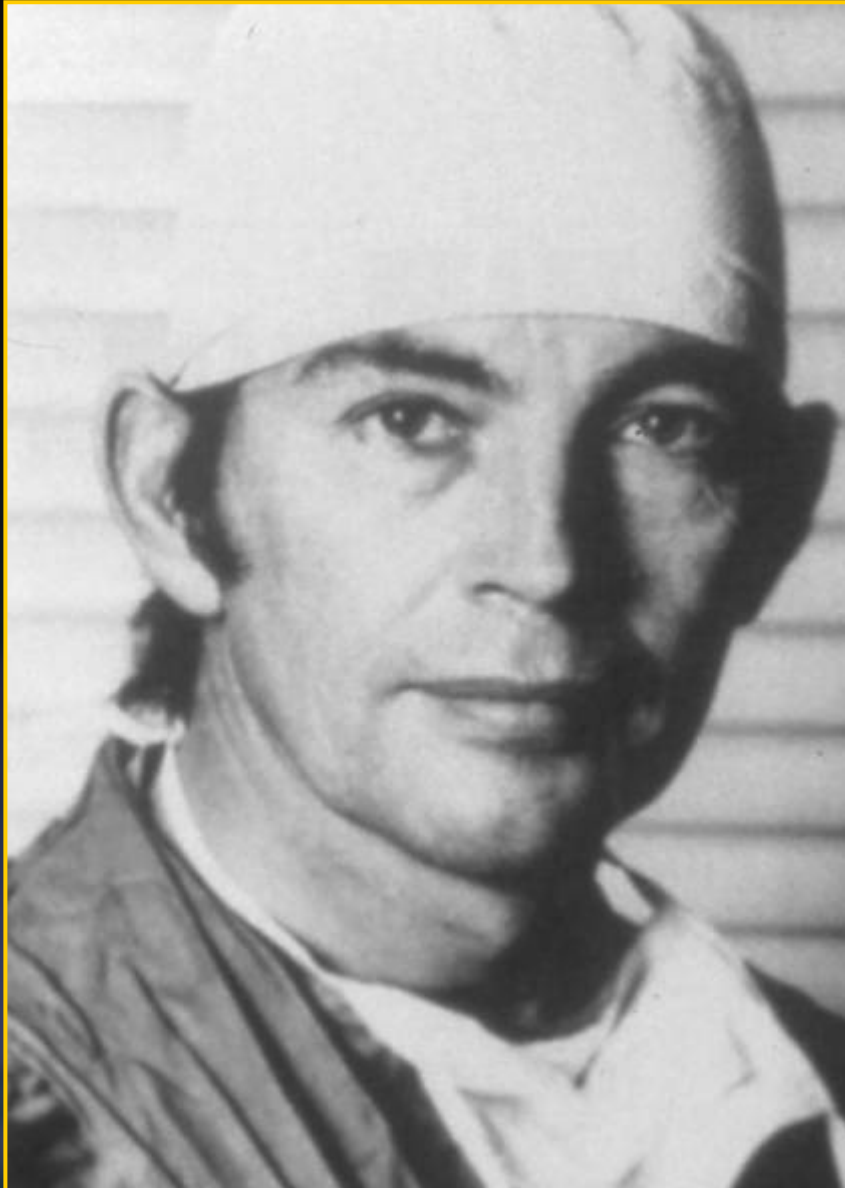


*"... sostituire gli
organi guasti per
ritardare l'arresto della
macchina organica
propellente il sangue,
umor vitale per
eccellenza,
prolungando in tal
modo la vita..."*

*Francesco Bacone,
Nuova Atlantide (1598)*

TIME 29/03/1999





Christiaan Barnard

Nel 1967, nei primi giorni di un piovoso dicembre, giungeva in Italia la notizia che Christiaan Barnard, uno sconosciuto chirurgo sudafricano, aveva eseguito il giorno tre di quel mese, presso il Groote Schuur Hospital di Cape Town, il primo trapianto interumano (omotrapianto) di cuore

1967 Prima esperienza di Barnard

L'esperienza di Barnard indusse numerosi centri a livello internazionale ad intraprendere la strada del trapianto: nei 12 mesi successivi vennero eseguiti 101 trapianti cardiaci in 24 nazioni da parte di 64 équipes chirurgiche

1967

Prima esperienza di Barnard

I risultati ad un anno furono però deludenti con una sopravvivenza attorno al 20%, tanto che alla fine del 1970 solo due centri al mondo continuarono a studiare e sperimentare il progetto: l'Università di Stanford in California e quella di Cape Town sotto la guida di



Anni 70

Messa a punto di metodiche utili alla conservazione del cuore espantato

Infusione intracoronarica di una soluzione fredda contenente potassio ad alta concentrazione (cardioplegia) seguita da raffreddamento topico in soluzione fredda (4° C)

A partire dal 1977 si fecero i primi prelievi di cuore a distanza

Anni 80

Età dell'oro del Trapianto Cardiaco

Introduzione della ciclosporina A nei protocolli immunosoppressivi

Aumento dei centri e del numero dei trapianti eseguiti nel mondo

Accettazione dei criteri di Stanford per la selezione e scelta dei donatori e dei riceventi

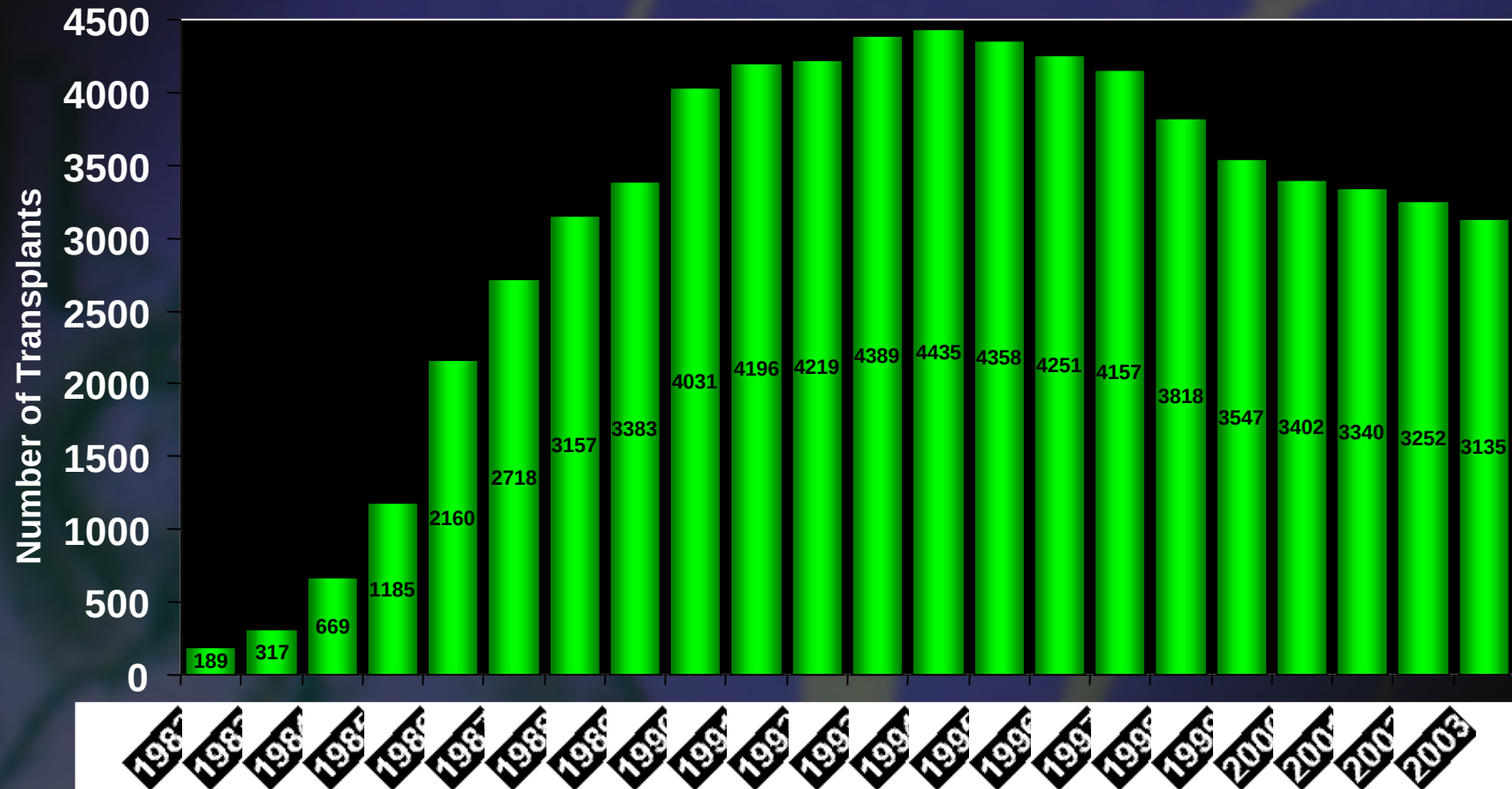
14 novembre 1985 a Padova il prof Gallucci esegue il primo trapianto di cuore in Italia

Anni 90

Il Trapianto Cardiaco raggiunge piena maturità clinica

Soluzione terapeutica applicata in tutto il mondo occidentale, con basso rischio chirurgico, in grado non solo di aumentare la durata della vita, ma di assicurarne una qualità normale

NUMBER OF HEART TRANSPLANTS REPORTED BY YEAR



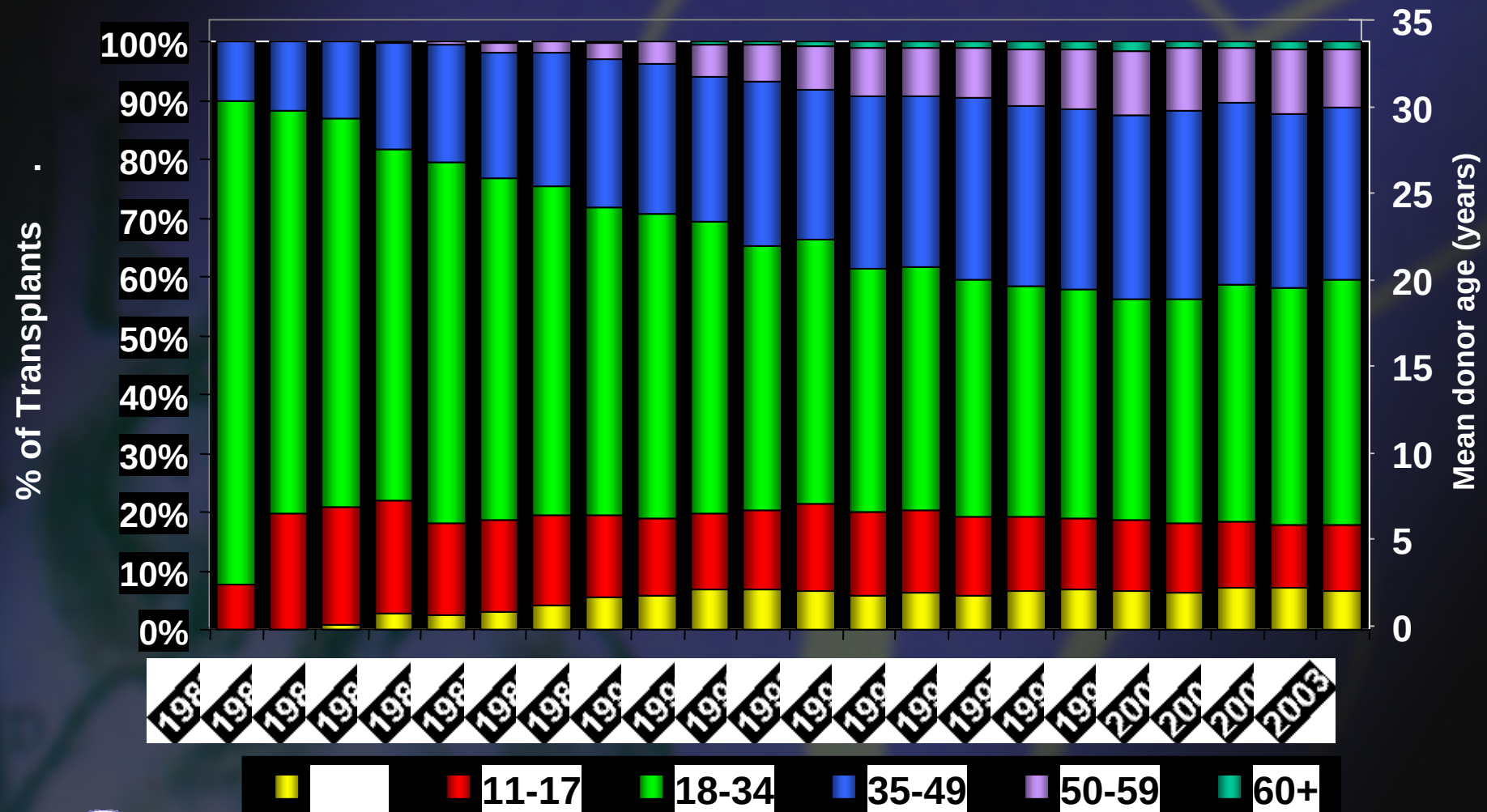
ISHLT

2005

NOTE: This figure includes only the heart transplants that are reported to the ISHLT Transplant Registry. As such, this should not be construed as evidence that the number of hearts transplanted worldwide has declined in recent years.

J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982

HEART TRANSPLANTS: Donor Age by Year of Transplant

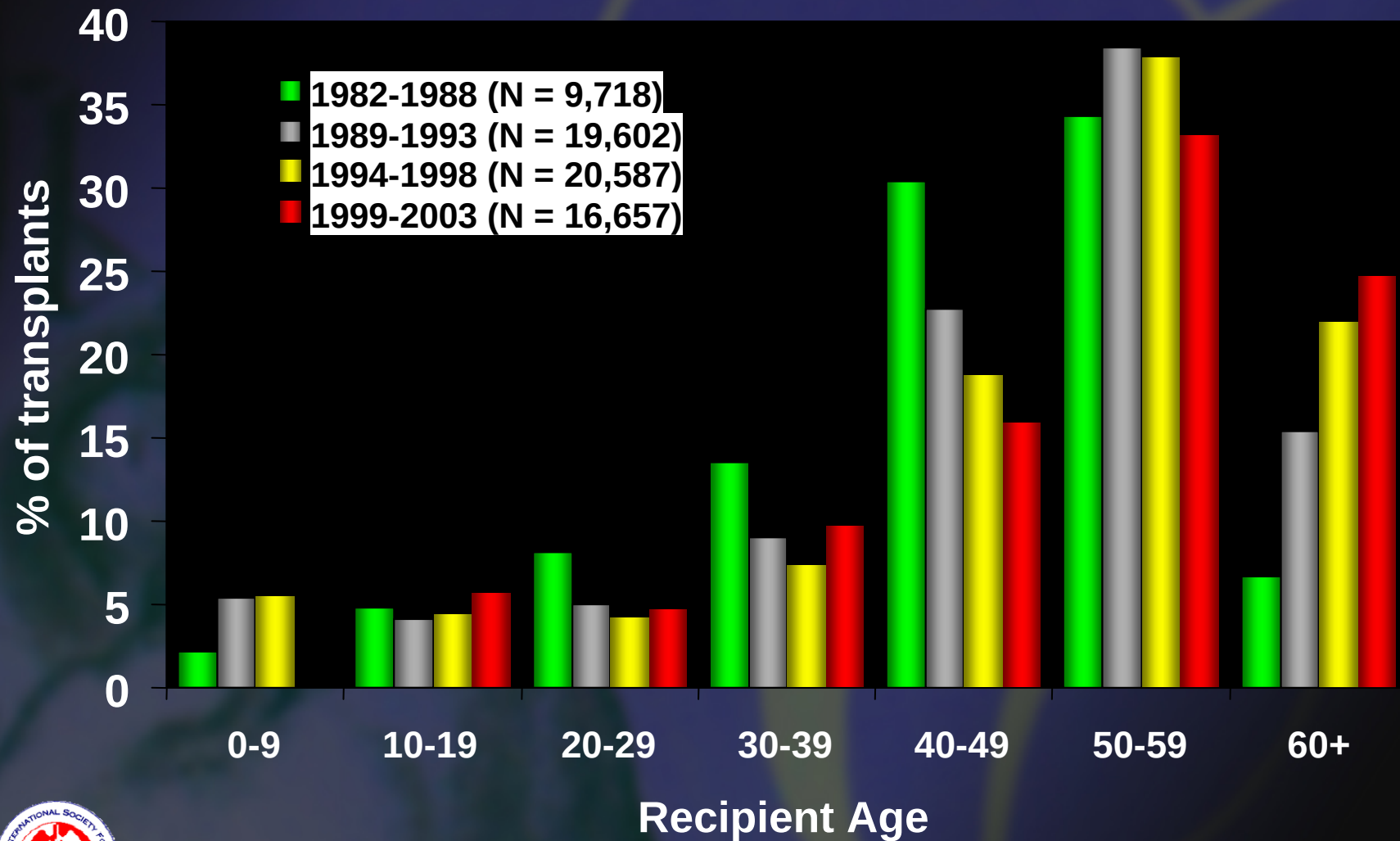


ISHLT

2005

J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982

AGE DISTRIBUTION OF HEART TRANSPLANT RECIPIENTS BY ERA



ISHLT

2005

J Heart Lung Transplant 2005;24: 945-982

Indicazioni (1)

⇒ *Insufficienza cardiaca refrattaria alla terapia medica o con caratteristiche di progressione nel tempo, non migliorabile con terapia medica corretta, procedure interventistiche o cardiologiche*

→ NYHA III e IV classe

→ $\text{VO}_2 \text{ max} < 14 \text{ ml/kg/m}^2$

→ $\text{FE} < 0,25$ (0,35 su IM)

→ ricoveri ripetuti $> 3/\text{anno}$

→ Transitoria disfunzione epatica e renale

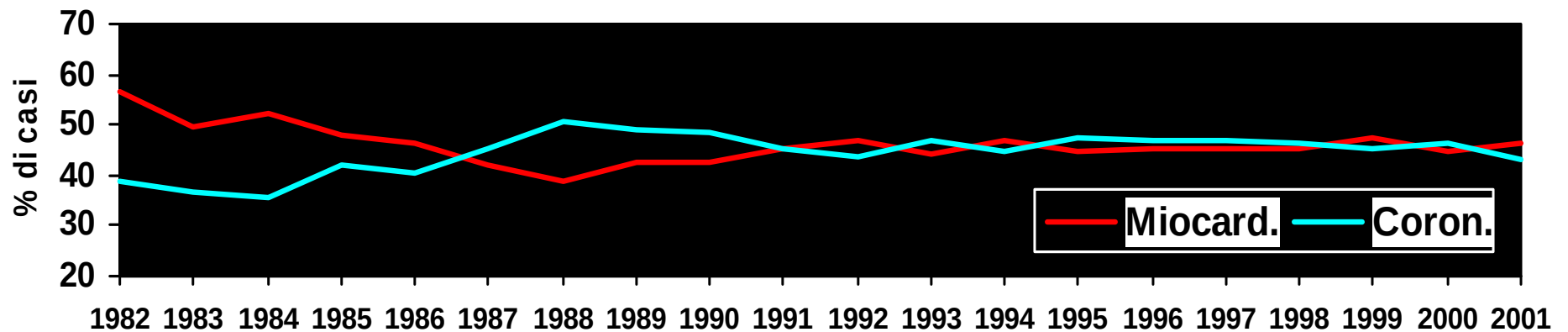
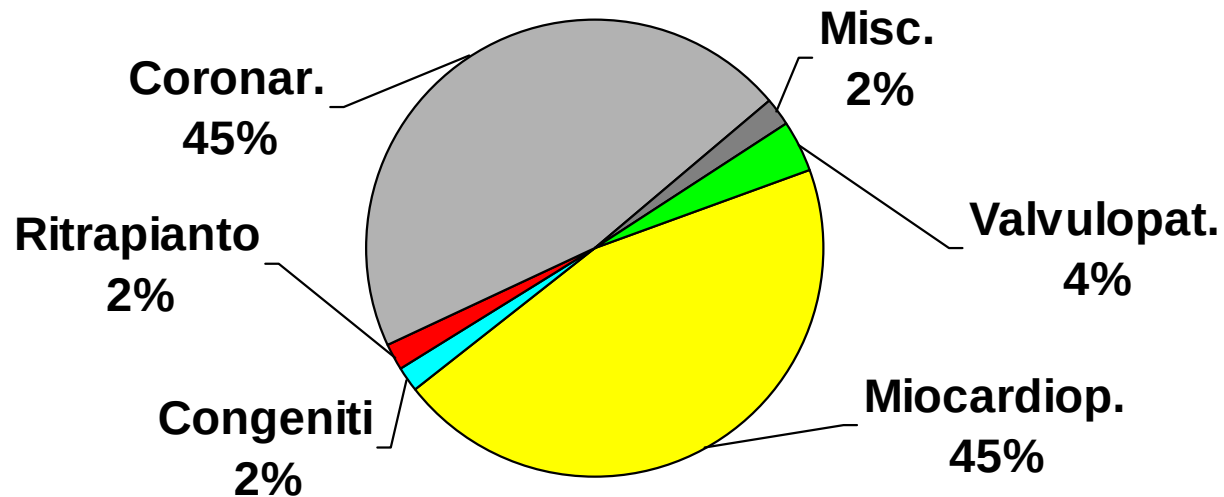
→ necessità di incremento del diuretico

→ intolleranza agli ACE

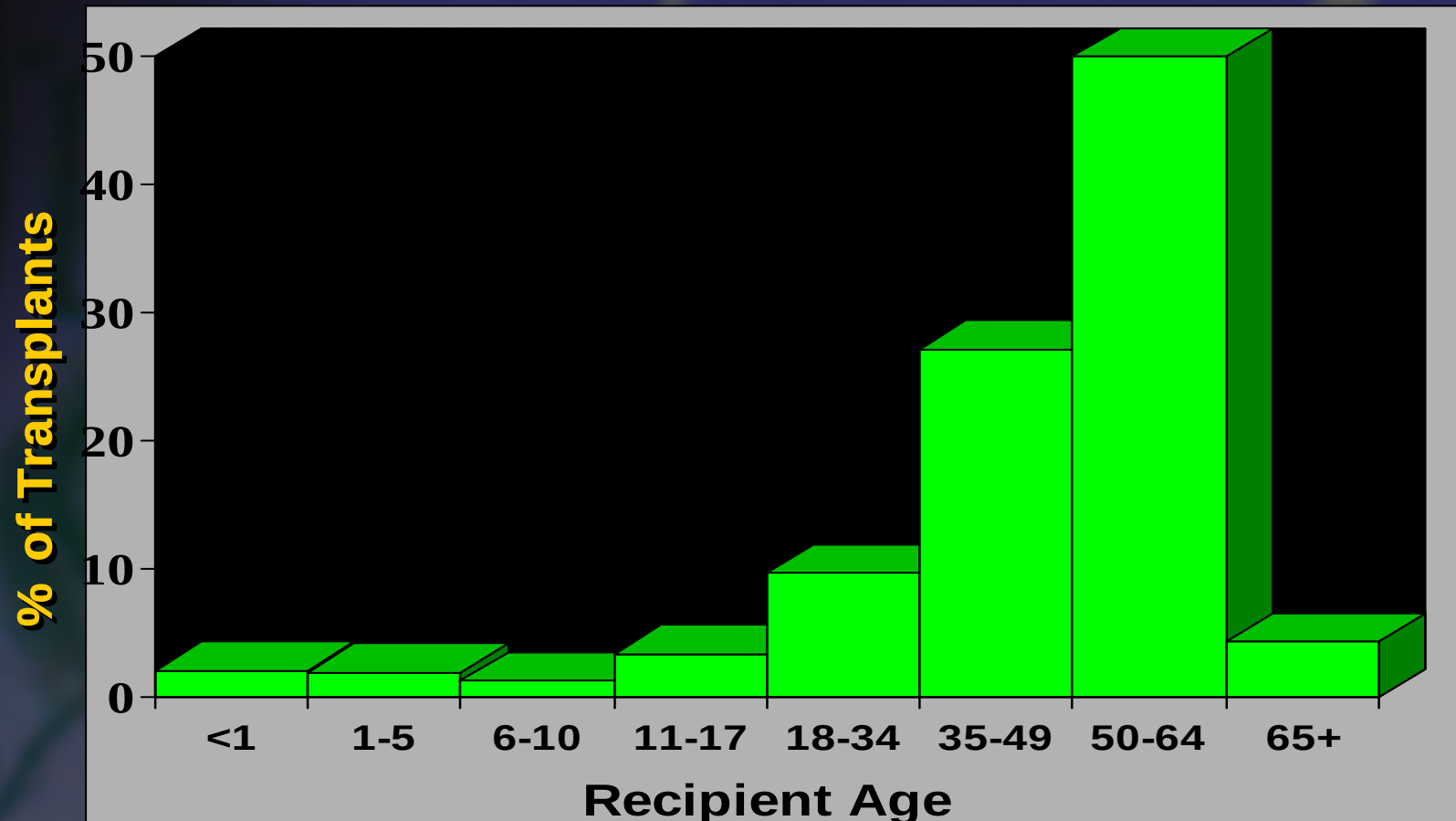
Indicazioni (2)

- ➔ *Insufficienza cardiaca avanzata determinata da disfunzione ventricolare dx pura o prevalente*
- ➔ *Aritmie minacciose non dominabili con terapia medica o procedure interventistiche o chirurgiche*
- ➔ *Angina refrattaria non suscettibile di rivascolarizzazione con angioplastica o bypass*

INDICAZIONI AL TRAPIANTO CARDIACO



AGE DISTRIBUTION OF HEART RECIPIENTS (1982-2000)



Istituto di Cardiocirurgia di Padova
Direttore: Prof. Gino Gerosa

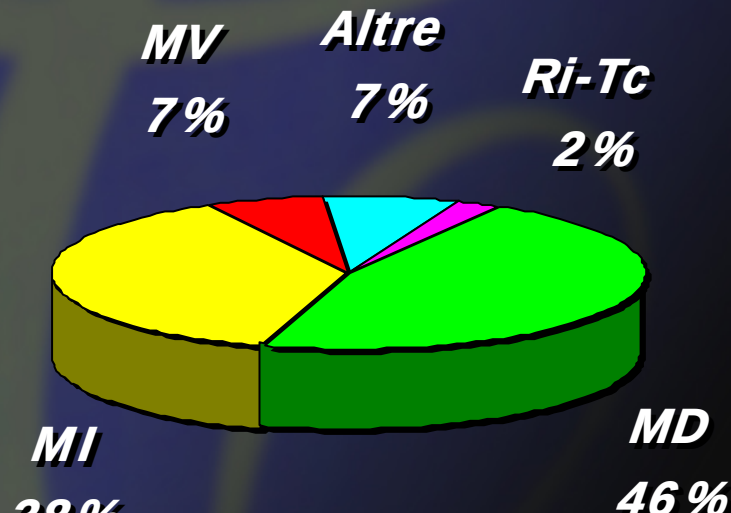
Attività Trapianti

(Nov. 1985 - Gen. 2005)

- 605 trapianti
- 580 pazienti
- Età: da 1 mese a 73 anni
- Età donatori:
da 3 mesi a 65 anni

- Tecnica: ortotopica 558
eterotopica 14
- Ri-Trapianti: 11
- Trapianti multiorgano:
(cuore-rene) 6
(cuore-polmoni) 2

■ ***MD***
■ ***MI***
■ ***MV***
■ ***Altre***
■ ***Ri-Tc***



Momenti Critici

- ⇒ *Accesso in lista d'attesa*
- ⇒ *Assegnazione dell'organo*
- ⇒ *Prelievo*
- ⇒ *Impianto del graft*

***Conoscenza fattori
di rischio post-TC***

***Criteri di idoneità
alla donazione***

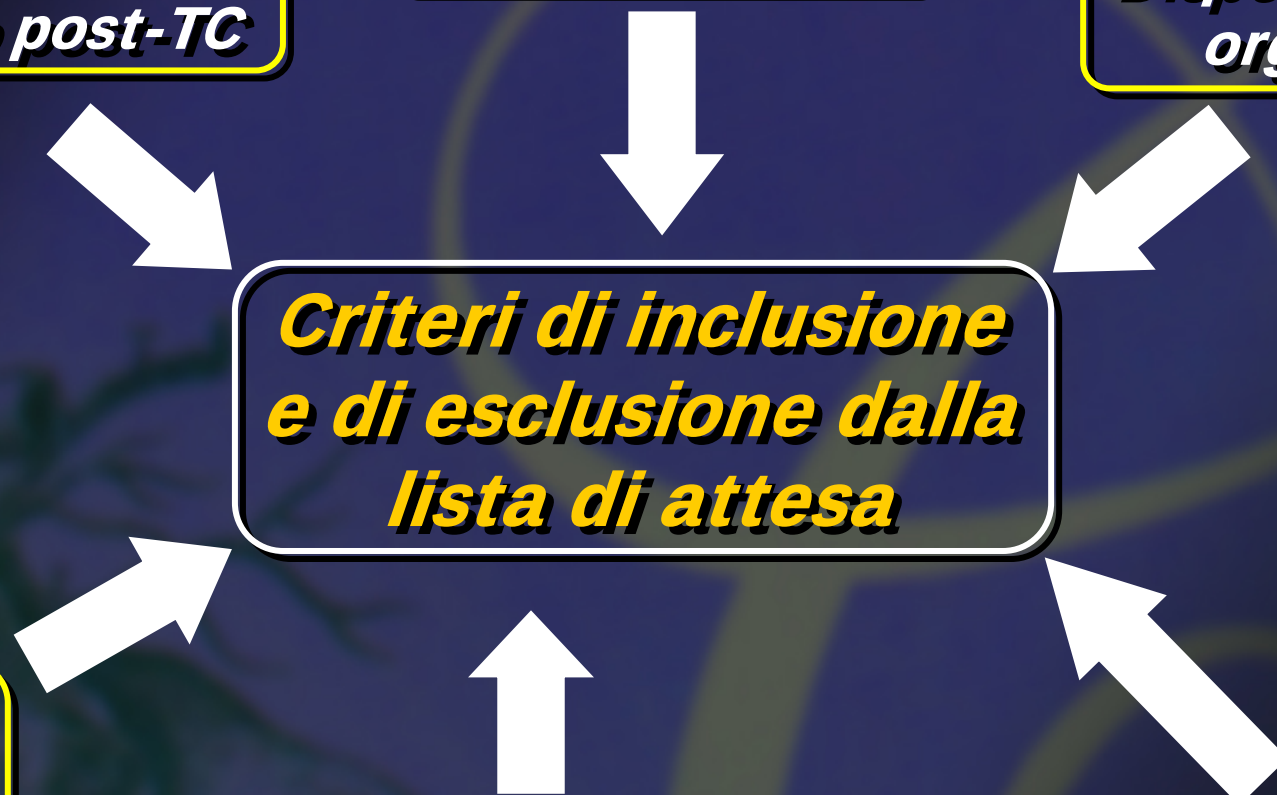
***Disponibilità
organi***

***Criteri di inclusione
e di esclusione dalla
lista di attesa***

***Efficacia
terapia
medica***

***Conoscenza fattori
prognostici nella
insufficienza cardiaca***

***Chirurgia
alternativa***



Accesso in lista d'attesa

Controindicazioni assolute

- ⇒ *Ipertensione polmonare con elevate resistenze vascolari polmonari fisse*
- ⇒ *Malattie sistemiche con aspettanza di vita < 5 aa.*
- ⇒ *Infezioni maggiori in atto da agente sconosciuto*
- ⇒ *Ulcera peptica sanguinante*
- ⇒ *Non compliance alle cure*
- ⇒ *HIV positività*

Controindicazioni relative

- ➔ ***Disfunzione epatica da scompenso cardiaco***
- ➔ ***Pregressa cardiocirurgia multipla***
- ➔ ***Cachessia cardiaca***
- ➔ ***Grave obesità***
- ➔ ***Vasculopatia polidistrettuale***
- ➔ ***Diabete mellito insulino-dipendente***
- ➔ ***Infezioni maggiori in atto da agente noto***
- ➔ ***Colelitiasi sintomatica***
- ➔ ***Diverticolosi sintomatica***
- ➔ ***Epatite da virus B o C con HBV-DNA o HCV-RNA***
- ➔ ***Grave osteoporosi***
- ➔ ***Grave broncopneumopatia***
- ➔ ***Embolia polmonare recente (< 3 mesi)***
- ➔ ***Età ?***

Assegnazione dell'organo

La scarsità di risorse spinge il chirurgo ad agire considerando l'esigenza di "ottimizzare i risultati" senza trascurare le caratteristiche d'urgenza dei pazienti in lista d'attesa

Assegnazione dell'organo

Criteri

- ⇒ ***Gruppo sanguigno***
- ⇒ ***Peso – Superficie corporea***
- ⇒ ***Resistenze vascolari arteriolari polmonari***
- ⇒ ***Gradiente transpolmonare***
- ⇒ ***Età***
- ⇒ ***Urgenza clinica***
- ⇒ ***Cross-match***

Assegnazione dell'organo

Status ricevente

⇒ ***Status one***

⇒ ***2 A***

⇒ ***2 B***

Prelievo d'organo

- *Sicurezza di non veicolare patologie trasmissibili dal donatore al ricevente:*

Infezioni

Tumori

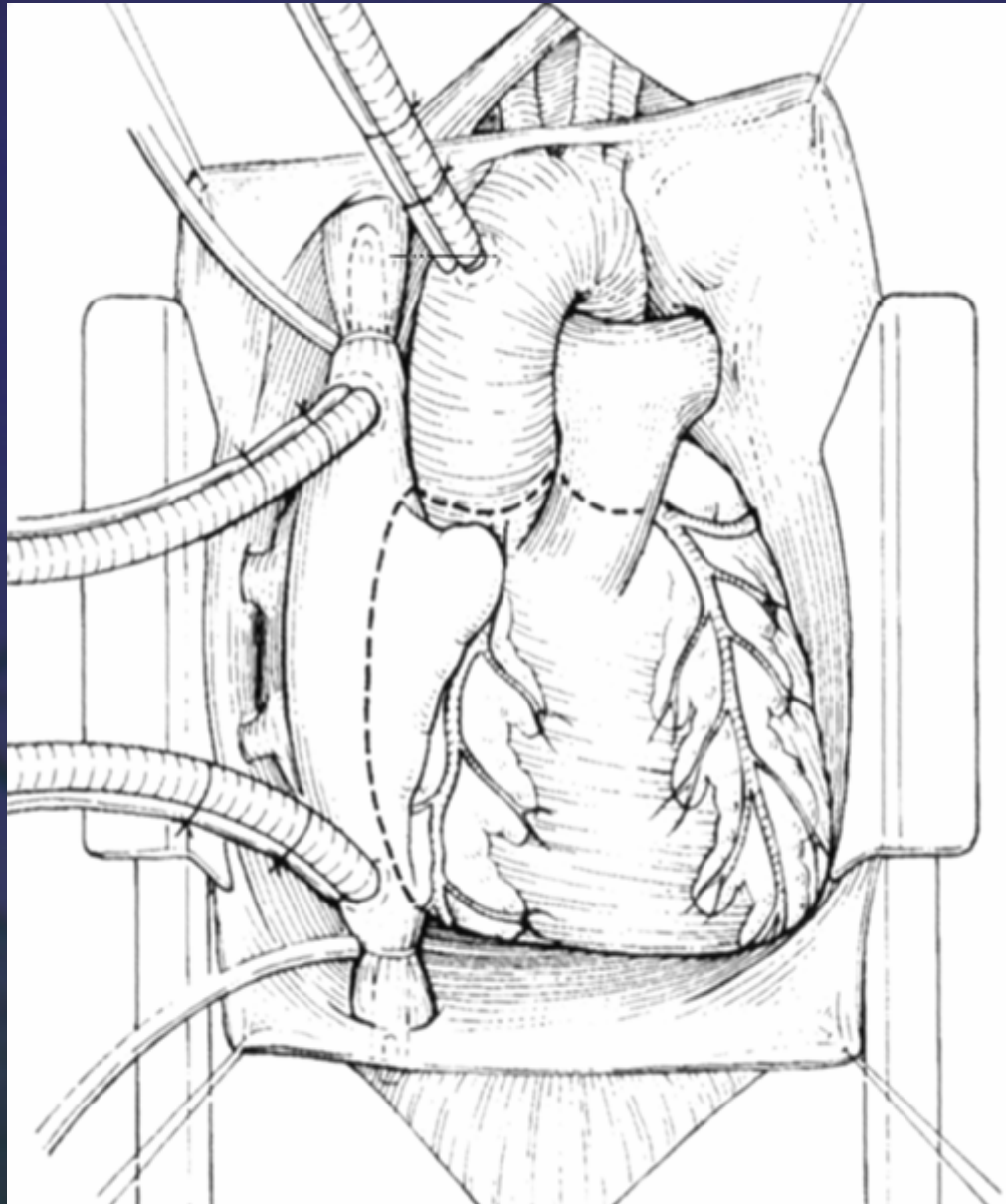
- *Rischio di graft failure:*

Danni preesistenti

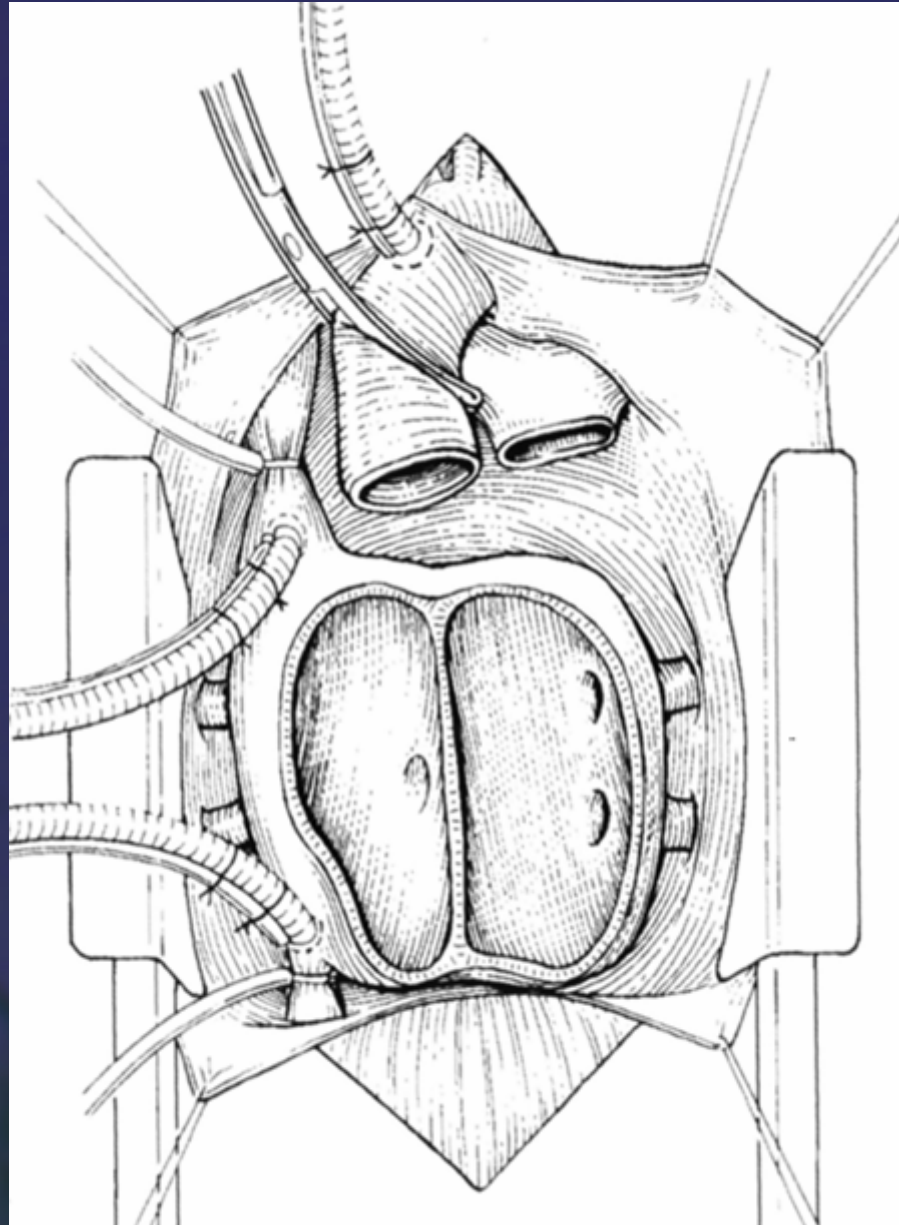
Cattiva conservazione

Tempo d'ischemia

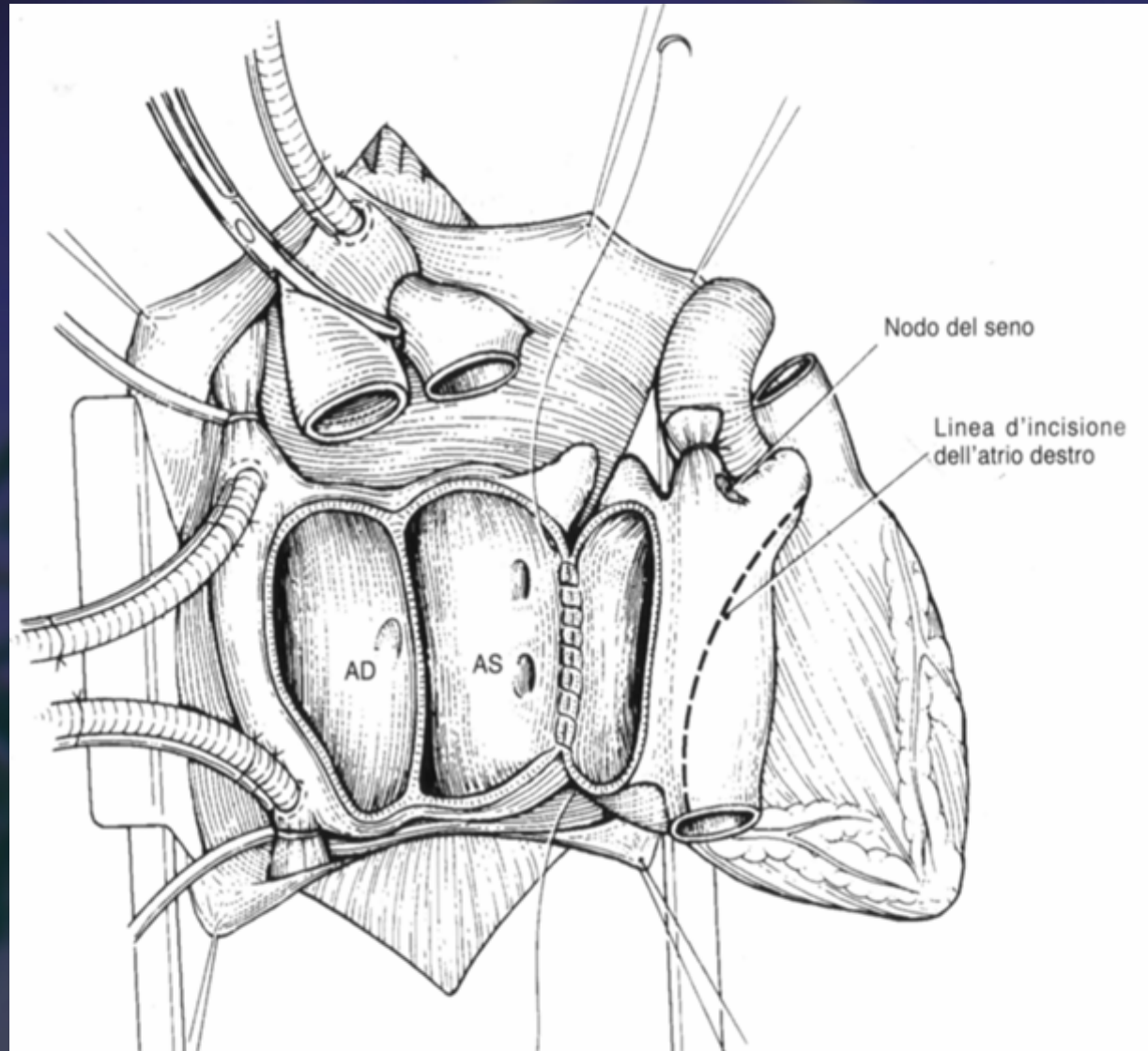
IMPIANTO DEL GRAFT



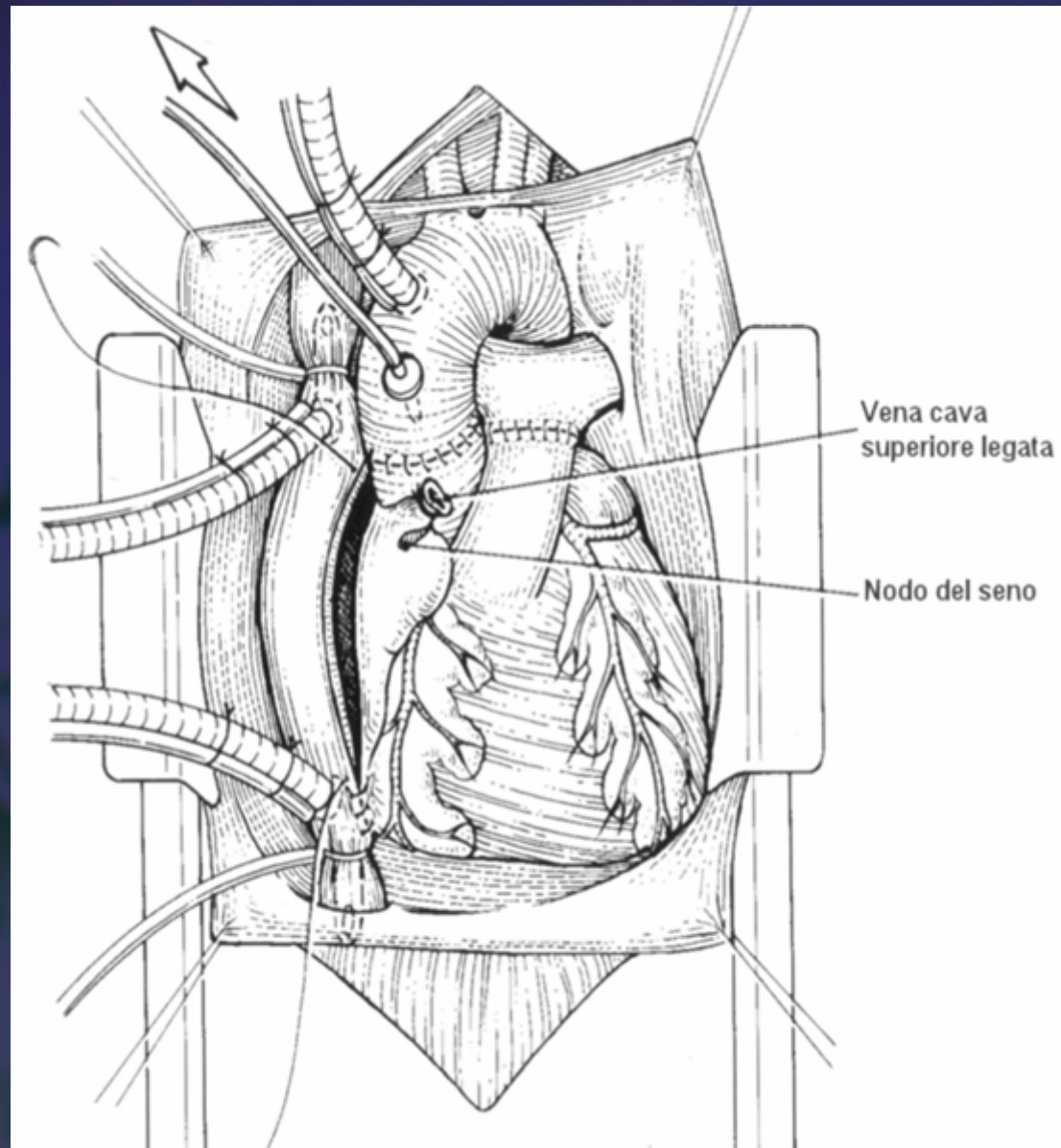
IMPIANTO DEL GRAFT



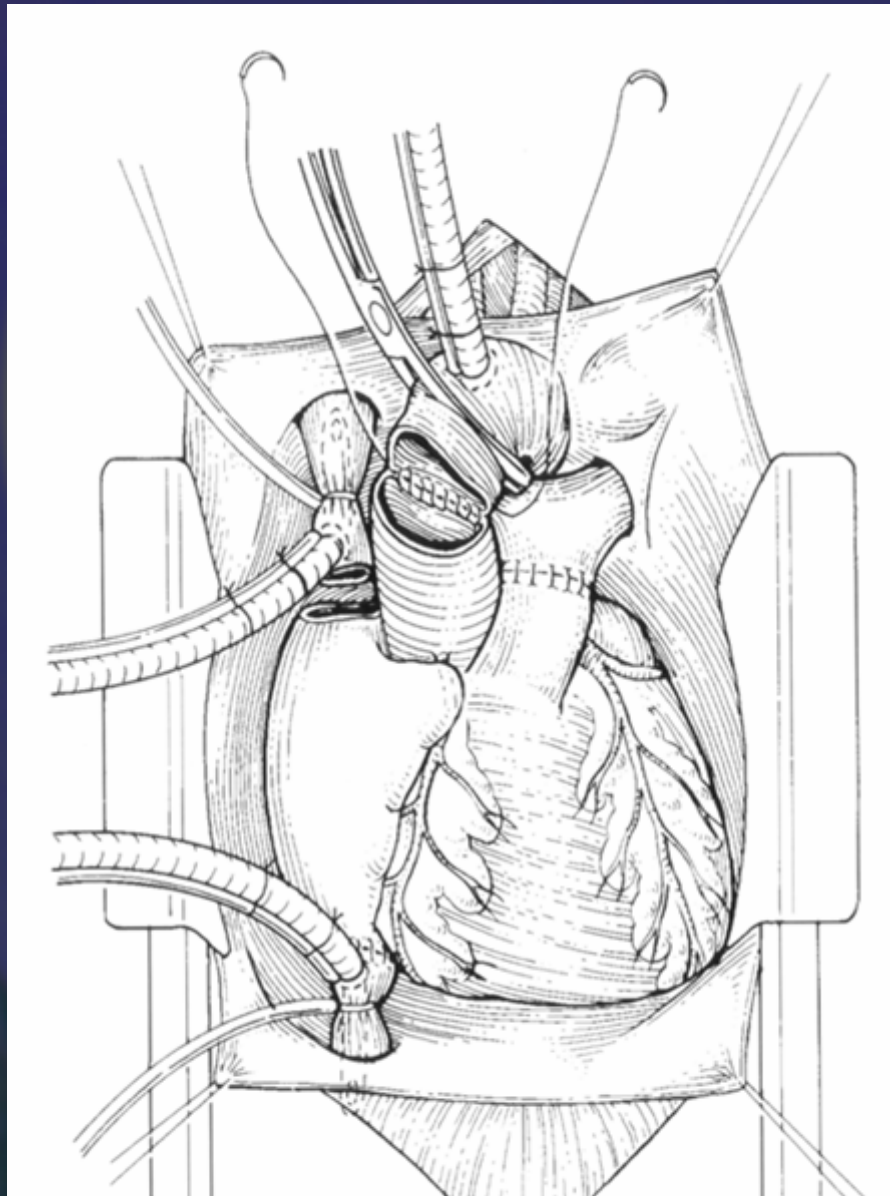
IMPIANTO DEL GRAFT



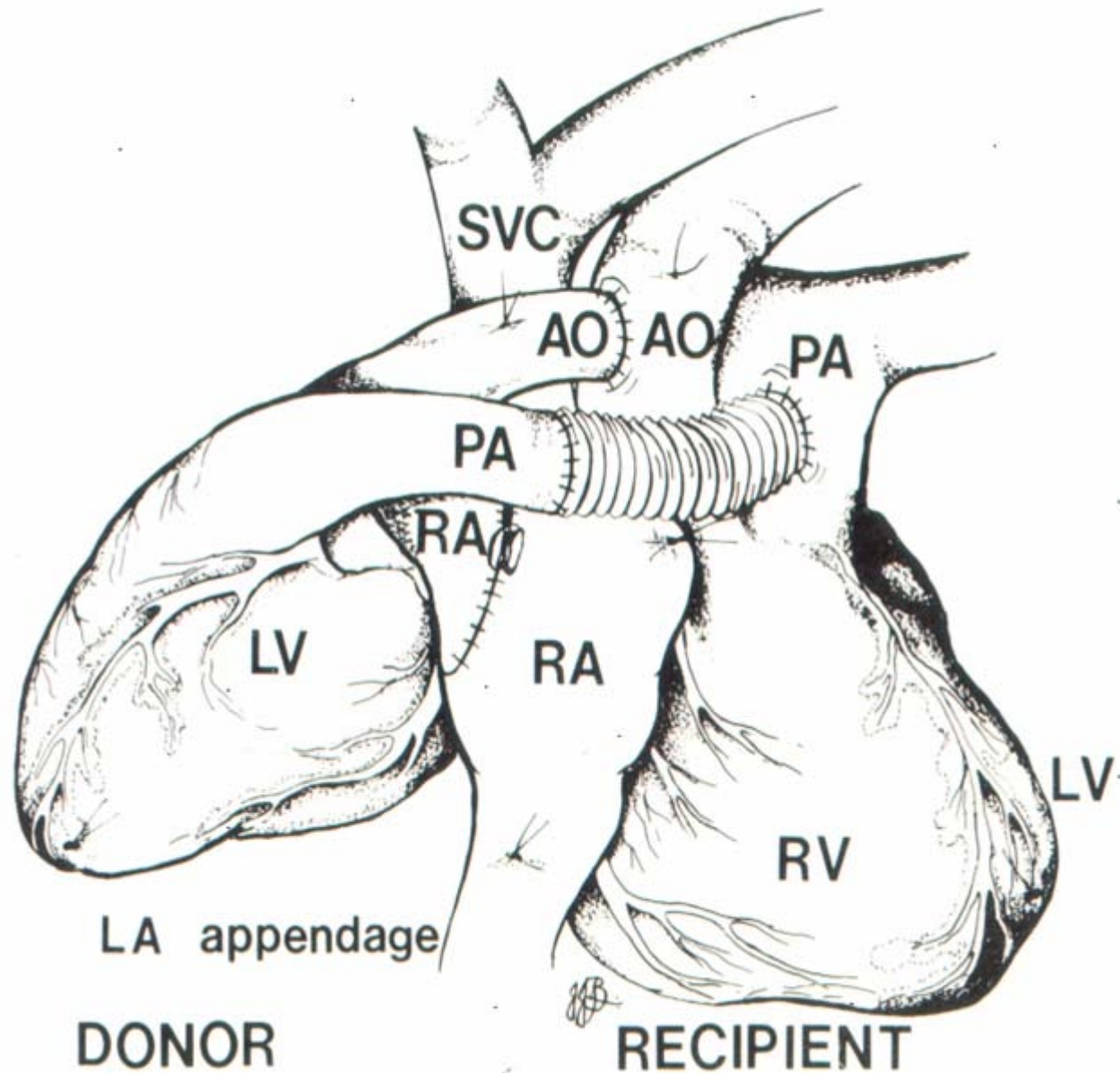
IMPIANTO DEL GRAFT



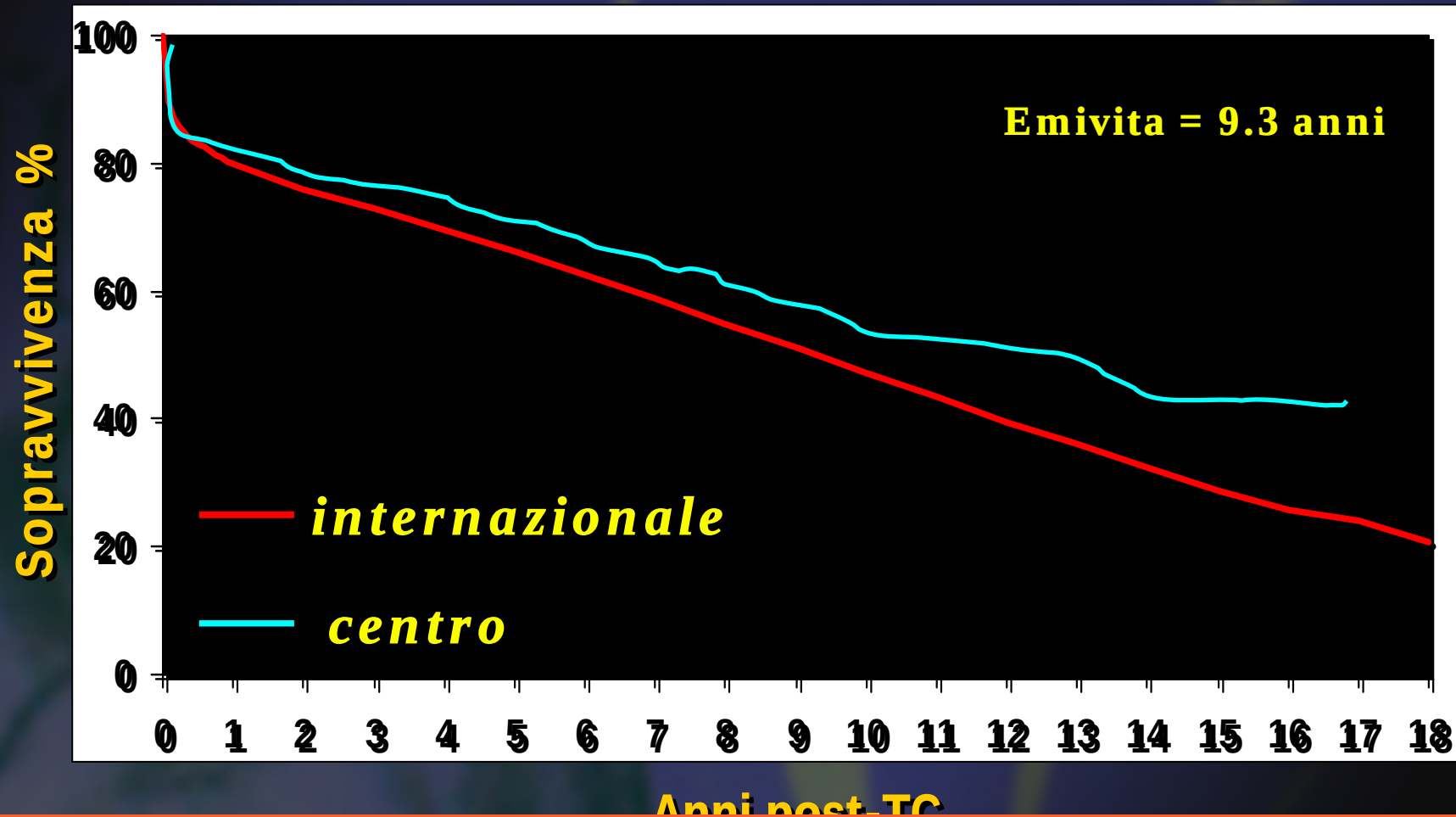
IMPIANTO DEL GRAFT



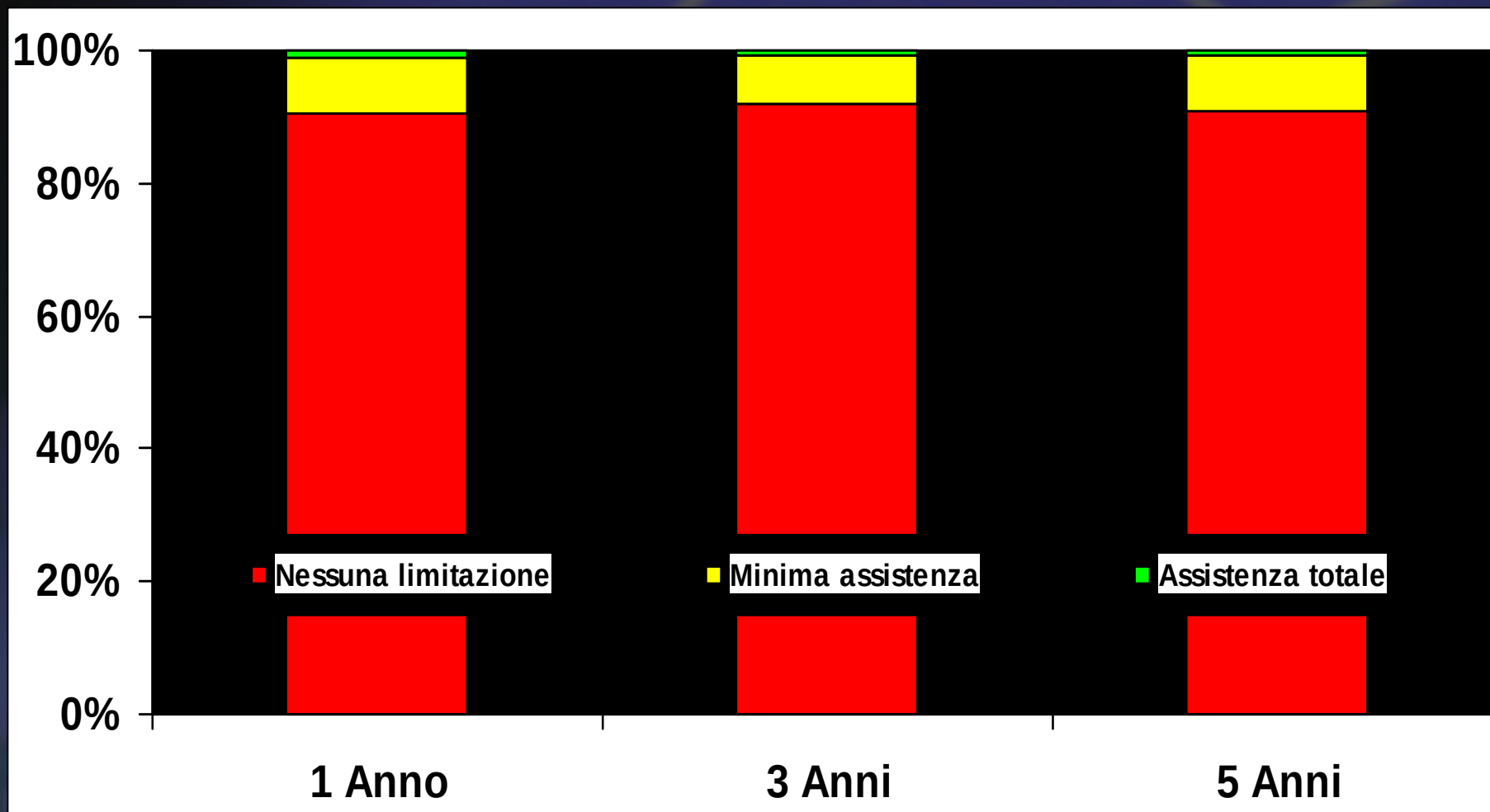
IMPIANTO DEL GRAFT



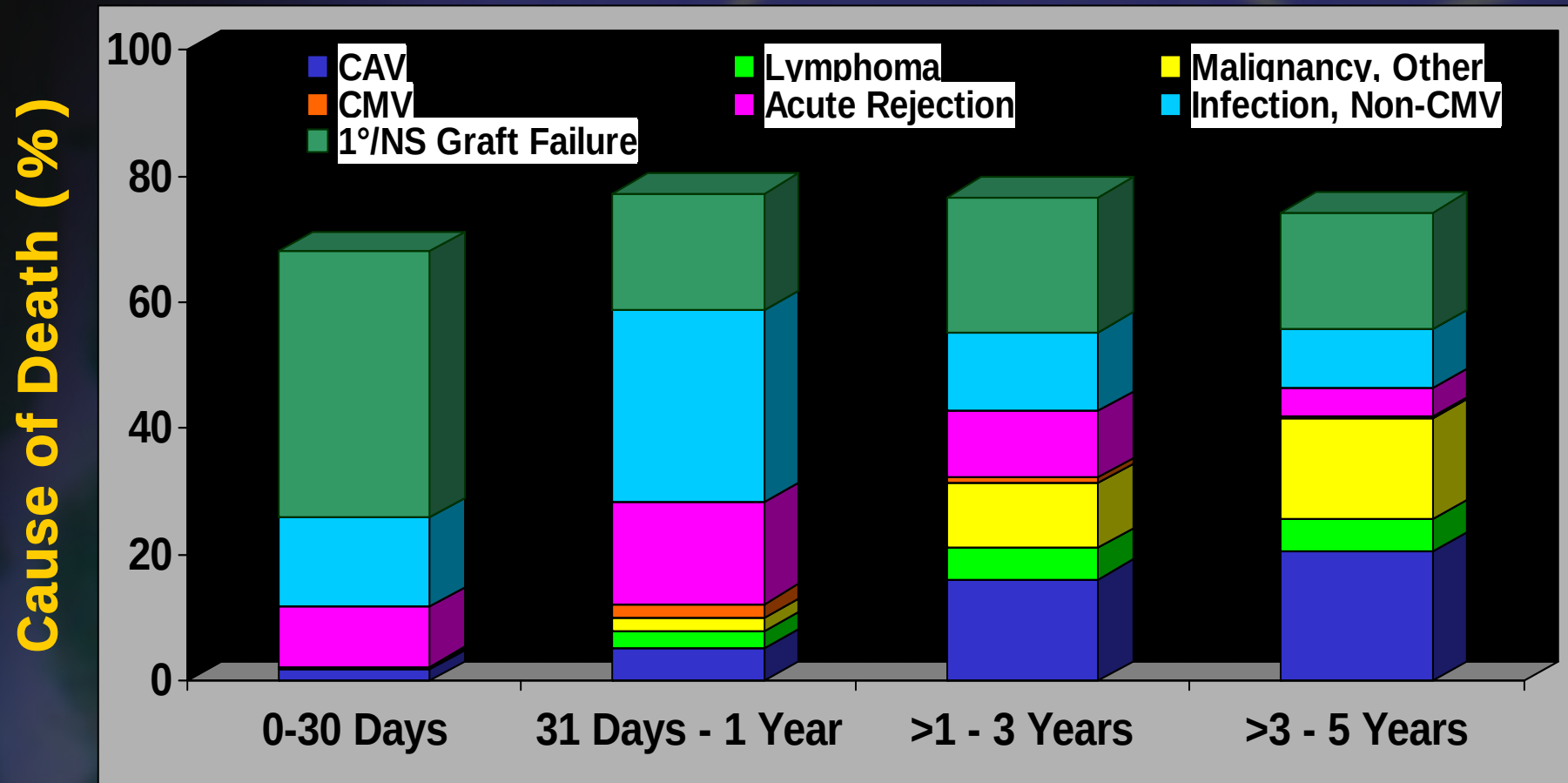
Sopravvivenza dopo trapianto cardiaco



Qualità della vita



HEART TRANSPLANTS: CAUSE OF DEATH (1982-2000)



POST-HEART TRANSPLANT MORBIDITY

(April 1994-December 2000)

<u>Outcome</u>	<u>1-year Follow-up</u>	<u>5-year Follow-up</u>
Hypertension	68.1%	68.0%
Renal Function		
None	78.1%	75.1%
Renal Dysfunction	12.8%	14.0%
Creatinine>5 mg/dl	7.8%	8.6%
Chronic Dialysis	1.2%	1.9%
Renal Transplant	0.1%	0.4%
Hyperlipidemia	40.6%	43.8%
Diabetes	20.8%	16.2%
CAV	7.8%	20.8%

Complicanze sistemiche dopo il trapianto di cuore

	<i>Follow-up (%)</i>					
	1 anno		5 anni		10 anni	
• Infezioni (ep / pz)	2,9	1,5				
• Tumori	3,5	1,5	8,8	11	25	
• Ipertensione sistemica	68	56	68	55	58	
• Dislipidemia	40	30	43	35	40	
• Insufficienza renale	22	20	25	30	38	
• Diabete	21	16	16	10	12	
• Osteoporosi						
• Obesità						
• Cataratta						
• Disturbi sfera sessuale						

ISHLT registry 2001 (pz. 57818)

Complicanze sistemiche

Eziologia

```
graph TD; A[Eziologia] --> B[Immunodepressione]; A --> C[Alterata omeostasi]; A --> D[Effetti collaterali dei singoli farmaci];
```

Immunodepressione
infezioni
tumori

Alterata omeostasi
neuro ormonale
ipertensione

**Effetti collaterali dei
singoli farmaci**
ipertensione
diabete
dislipidemia
etc...

Complicanze sistemiche dopo T.C.

Infezioni

L'infezione rappresenta la prima causa di mortalità e di morbidità nel primo anno

Precoci (30gg)

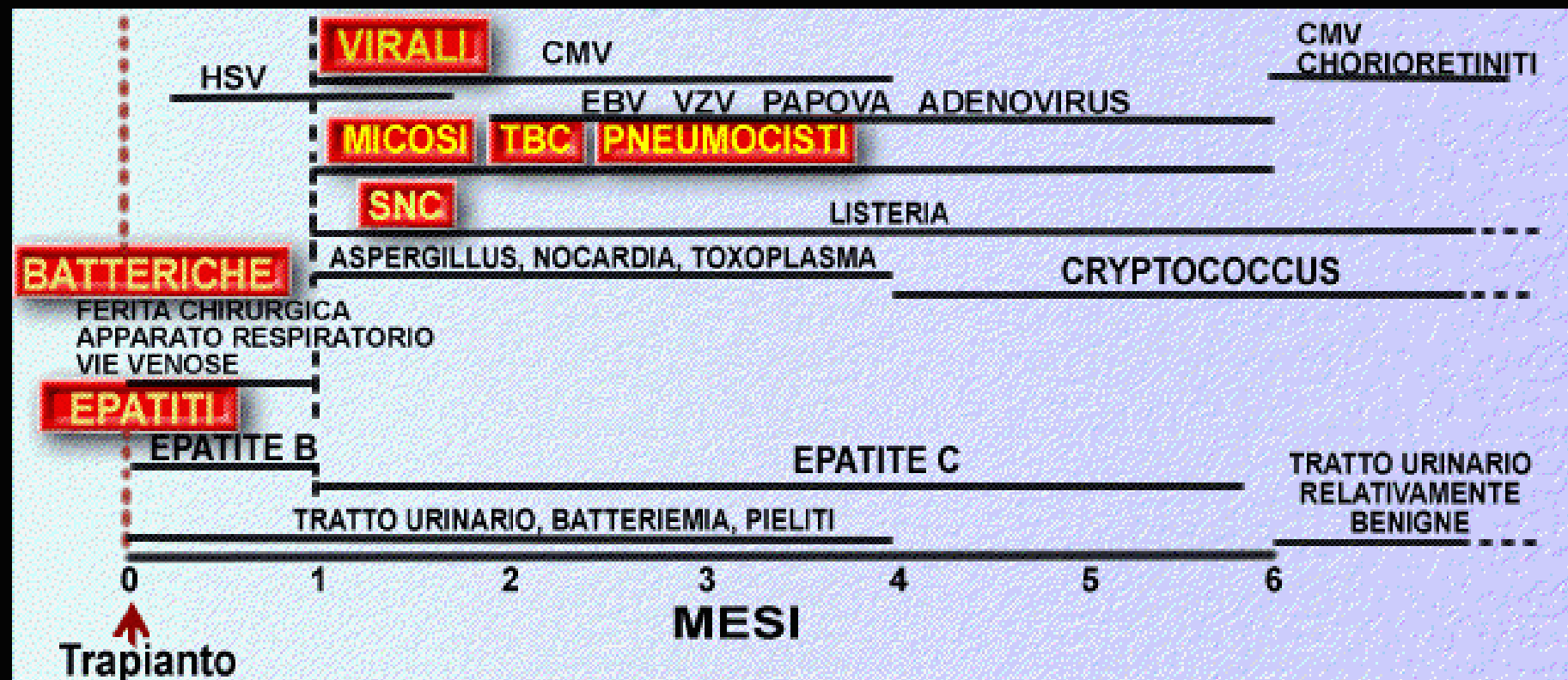
Batteriche

Tardive

Virali

Opportunistiche

Infezioni. Le complicanze infettive sono la maggiore causa di morbidità e mortalità nella fase precoce dopo il trapianto cardiaco e rappresentano un importante fattore di rischio durante il follow-up a lungo termine. L'incidenza, la gravità e le caratteristiche delle infezioni sono proporzionali al grado di immunosoppressione. Il paziente risulta, pertanto, esposto ad una serie di infezioni causate da agenti patogeni opportunisti di natura batterica, funginea e virale[72].



Neoplasie

- L'incidenza globale di neoplasia maligna in soggetti in regime immunosoppressivo portatori di trapianto d'organo è **tre volte superiore** rispetto alla popolazione di pari età
- L'incidenza tende ad aumentare allungando il periodo di osservazione dopo trapianto
- L'incidenza di alcuni tumori nella popolazione sottoposta a trapianto di organi solidi è stimata fino a **400 volte maggiore** a quella della popolazione generale

Tumori dopo Tx

Eziologia multi-fattoriale

- **Immunosoppressione**
- **Virus oncogeni** (*EBV, HHV8, HPV, Epatite B*)
- **Insufficienza renale cronica**
- **Ruolo mutogeno dei farmaci**

Tumori

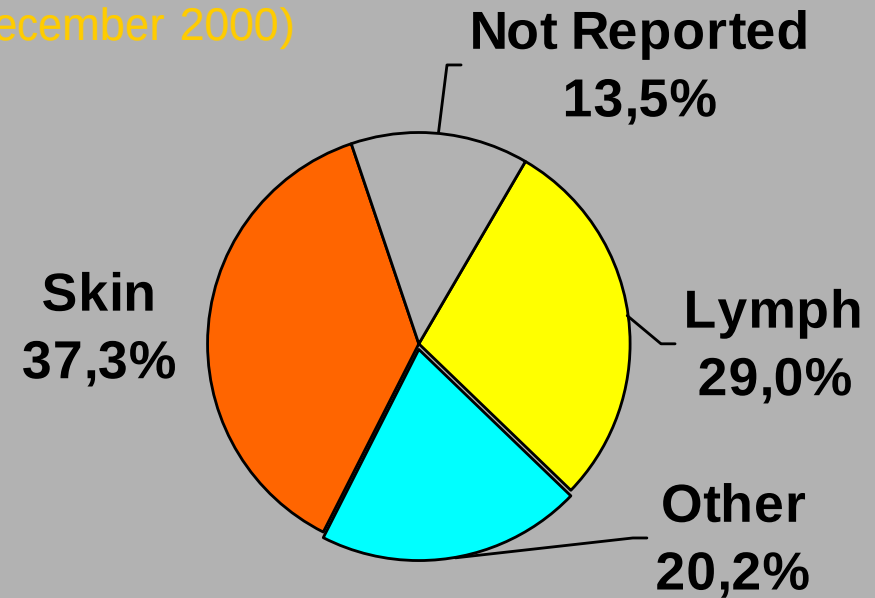
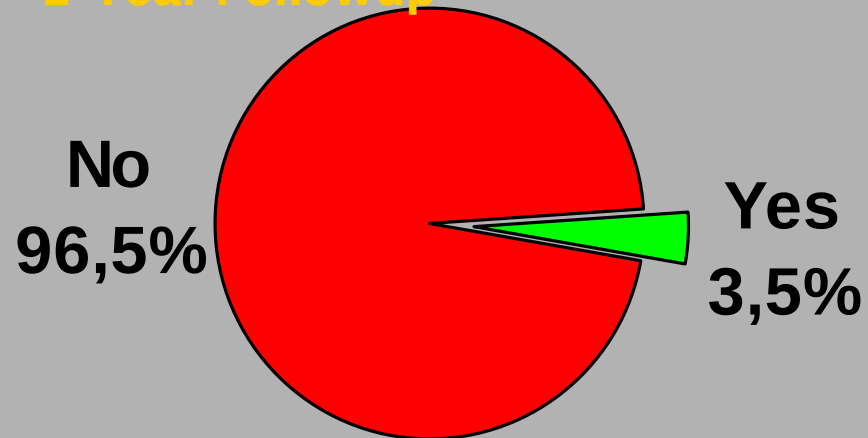
Incidenza pz Tx vs non-Tx

<i>Tipo</i>	<i>Pazienti trapiantati</i>	<i>Popolazione generale</i>
Linfoma non Hodgkin	24 %	6 %
Carcinoma labbra	6 %	0,2 %
Sarcoma Kaposi	6 %	0,5 %
Carcinoma renale	5 %	2 %
Carcinoma vulva e perineo	3 %	0,7 %
Tumori epato-biliari	2,3 %	1,7 %
Sarcomi	1,8 %	0,5 %

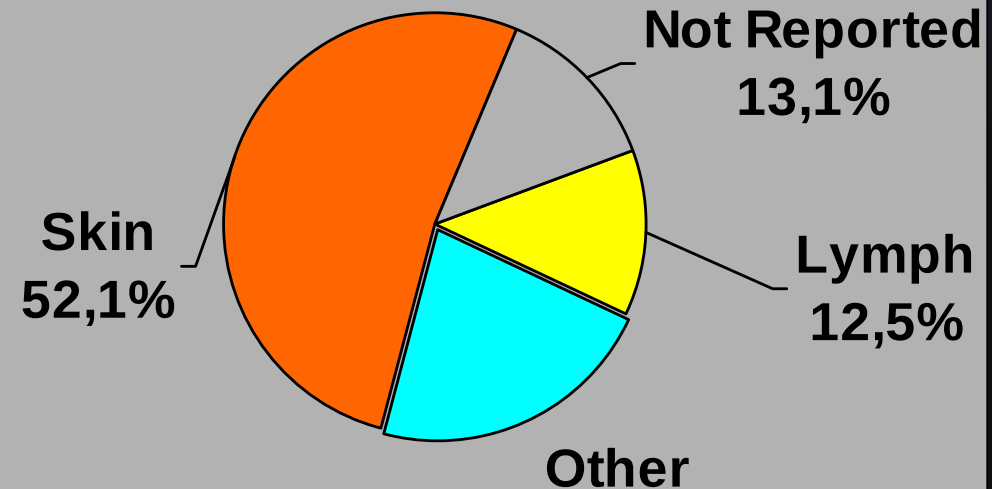
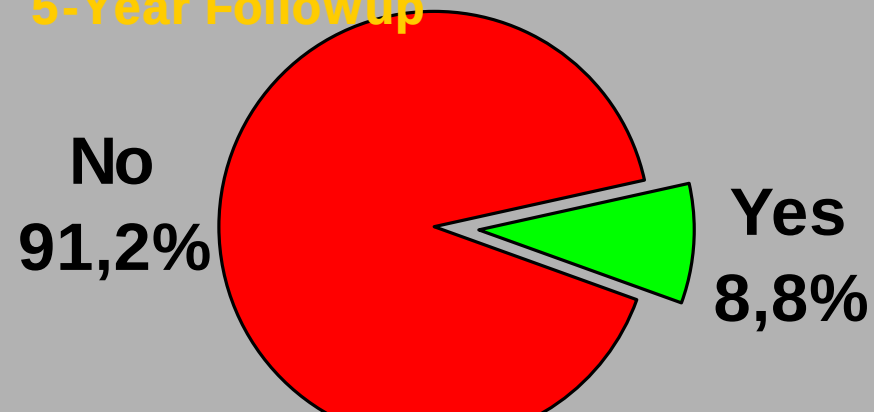
MALIGNANCY POST-HEART TRANSPLANTATION

(April 1994-December 2000)

1-Year Followup



5-Year Followup



Vasculopatia del graft

- ⇒ *Prima causa di mortalità dopo il 1° anno*
- ⇒ *Morbilità compresa tra il 30% ed il 45% al 5° anno*



Vasculopatia dopo TC

Aterosclerosi comune

Rigetto cronico

Lesioni

*Segmentarie
Eccentriche*

Diffuse

Vasi colpiti

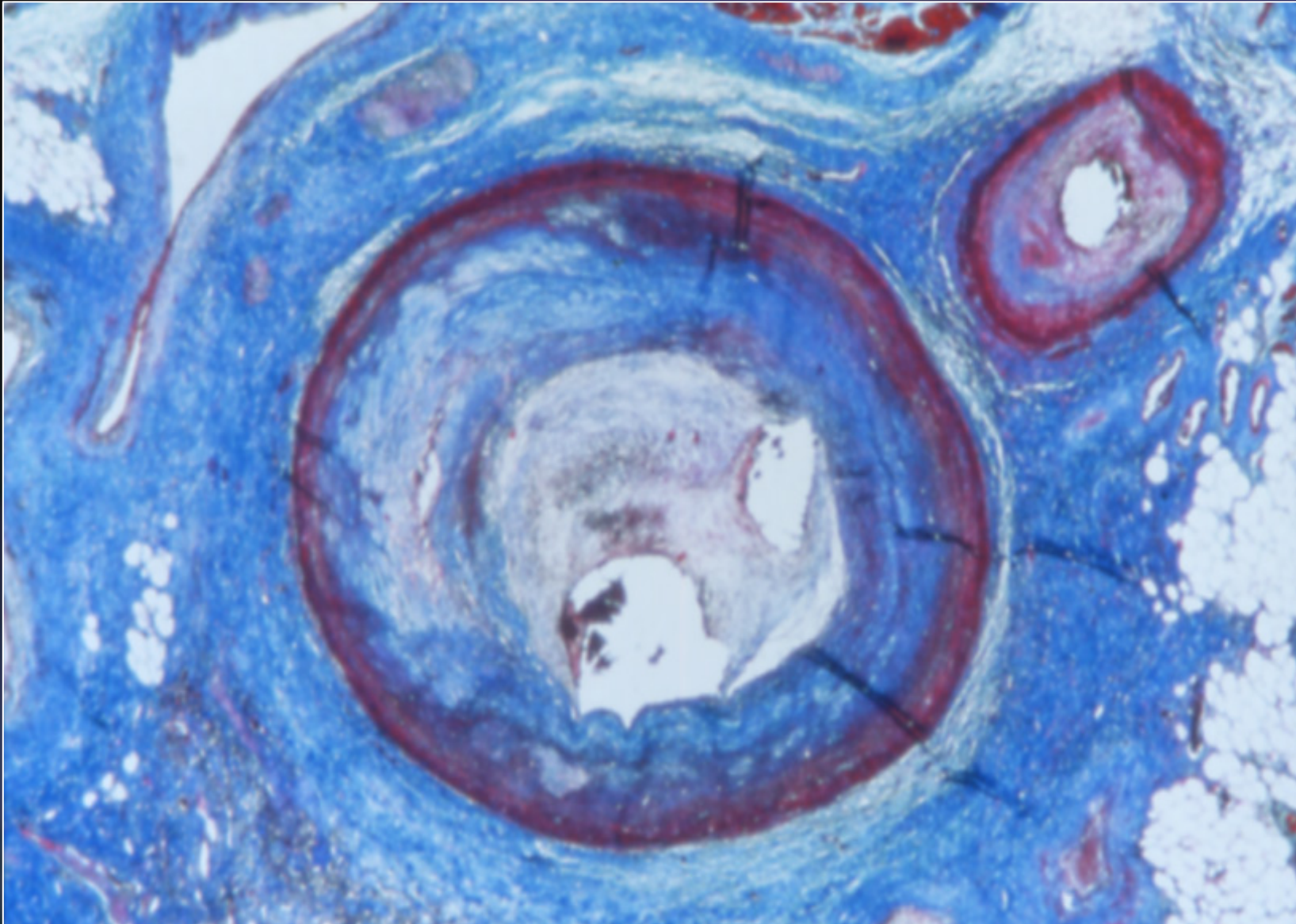
*Arterie epicardiche
Grosso/medio calibro*

*Arterie epicardiche
Arteriole intramiocardiche
Vene*

Istologia

*Stria lipidica
Placca fibrosa
Placca complicata*

*Iperplasia fibrointimale concentrica
Lamina elastica interna conservata*



Diagnosi Clinica

- ⇒ ***Assenza di dolore cardiaco***
- ⇒ ***Modificazioni ECG o ecocardiografiche ai controlli***
- ⇒ ***Aritmie***
- ⇒ ***SCOMPENSO CARDIACO (IMA)***
- ⇒ ***Morte improvvisa***

Diagnosi

Indagini strumentali

⇒ *Angiografia coronarica*

***quadri di rarefazione e
assottigliamento dei vasi***

⇒ *Ecografia intracoronarica (ICUS)*

rivela l'aspetto delle pareti vasali

⇒ *Biopsia endomiocardica*

***ricerca immunoistochimica RNAm
in endotelio piccoli vasi***

Terapia

⇒ ***Bypass***

⇒ ***Angioplastica***

} ***Ruolo limitato***

⇒ ***LASER intramiocardico*** ⇒ ?

⇒ ***Ritrapianto***

Conclusioni

Trapianto Cardiaco oggi

⇒ *Opzione terapeutica di scelta nel trattamento delle cardiopatie allo stadio terminale o ad esito infausto*

Conclusioni

- **Le complicanze sistemiche dopo TC rappresentano a tutt'oggi un'importante causa di morbidità e mortalità**
- **Il grado di immunosoppressione e gli effetti collaterali dei singoli farmaci ne sono principalmente la causa**
- **L'introduzione di nuovi agenti immunosoppressivi dotati di minor tossicità e maggior specificità dovrebbe diminuirne l'incidenza nel prossimo decennio**
- **L'induzione della tolleranza potrebbe costituire la soluzione ideale a questo problema**

Conclusioni

- ⇒ ***Con la migliore conoscenza dei meccanismi immunologici alla base del rigetto cronico e con l'introduzione di nuovi agenti immunosoppressivi è verosimile che la incidenza di vasculopatie del graft possa diminuire***
- ⇒ ***Il ritrapianto rimane al momento l'unica alternativa terapeutica per i casi conclamati, ma per la peggiore prognosi e per la scarsità di donazioni, rimane una scelta eticamente controversa***

Conclusioni

- ⇒ L'inadeguato numero di donazioni rimane il "limite intrinseco" al trapianto cardiaco interumano.***
- ⇒ Lo xenotrapianto ed il trapianto di cellule, grazie all'apporto dell'ingegneria genetica, potrebbero rappresentare la soluzione a questo problema.***