

## **Primary Graft Failure (PGF)**

Si definisce PGF una sindrome caratterizzata da disfunzione acuta del nuovo polmone che si sviluppa immediatamente dopo il trapianto e che presenta un tasso di mortalità molto alto, un lungo periodo di ricovero ospedaliero e una guarigione non completa in coloro che sopravvivono.

Tale sindrome si manifesta con edema polmonare severo, alterata ossigenazione con severa ipossiemia, riduzione della compliance polmonare, complicanze infettive, sepsi e disfunzione di altri organi che conducono alla dipendenza ventilatoria entro il quinto giorno postoperatorio.<sup>(17)</sup>

La diagnosi è effettuata sovente dopo l'esclusione ragionata di altre possibili cause d'insufficienza polmonare quali il sovraccarico di volume, aspirazione, polmoniti, conseguenze di massive trasfusioni di sangue, compromissione delle anastomosi e infine il rigetto.

Con uno studio retrospettivo condotto alla "University of Pennsylvania Medical Center" si cercò di ottenere numerose informazioni circa l'incidenza, possibili fattori di rischio e caratteristiche di tale sindrome.<sup>(17)</sup>

Furono osservati 100 pazienti e alla fine fu documentata un'incidenza del 15% ma, non c'è molto consenso tra diversi studi che suggeriscono una variabilità dal 13% al 35%.<sup>(17)</sup>

Osservazioni limitate effettuate in pazienti con disfunzione polmonare precoce hanno suggerito che la caratteristica istologica principale è un danno alveolare diffuso.<sup>(17)</sup>

In 13 dei 100 pazienti si poté valutare la presenza di un danno alveolare in apparente armonia con alterazioni al momento del trapianto.<sup>(17)</sup>

In due casi si osservò la presenza di un rigetto acuto ma, di grado lieve e non sufficiente da solo per giustificare il severo danno polmonare anche se, precedenti osservazioni avevano associato il danno alveolare diffuso al rigetto acuto di grado severo.<sup>(17)</sup>

Evidenze di broncopolmoniti furono osservate in tre casi ma si trattava di affezioni focali e probabilmente complicazioni secondarie piuttosto che eventi primari.<sup>(17)</sup>

Una polmonite da CMV fu scoperta al ventisettesimo giorno postoperatorio in un paziente che aveva accusato un peggioramento di un'infiltrazione polmonare precedentemente trattata.<sup>(17)</sup>

Molti dati permettono di considerare la PGF come una patologia dovuta ad alterazioni che si verificano al momento del trapianto e non ad altre eziologie.

Si presume che la PGF sia il risultato di un processo non immunologico dovuto a ischemia e a successivo danno da riperfusione.<sup>(17)</sup>

Più recentemente, un quadro clinico, radiografico e istologico simile è stato descritto in associazione con il rigetto iperacuto.

Ciò richiede la presenza di anticorpi preformati diretti contro gli antigeni HLA del donatore al momento del trapianto.

Nel gruppo dei 100 pazienti osservati furono evidenziati due quadri radiografici.

Nella metà dei casi, le radiografie del torace effettuate nell'immediato periodo postoperatorio evidenziarono un consolidamento denso e diffuso dell'allotrapianto mentre nell'altra metà dei casi mostrarono infiltrati diffusi evolvuti più gradualmente dopo le iniziali 72 ore.<sup>(17)</sup>

Specifici fattori relativi al donatore o al ricevente che contribuiscono allo sviluppo e all'aggravamento della PGF rimangono scarsamente conosciuti.

Precedentemente Sommers ha ipotizzato che la funzione polmonare era influenzata dall'età, durata dell'ospedalizzazione e causa di morte del donatore.<sup>(17)</sup>

Ma altri studi non confermarono tale ipotesi, perché fu osservato che riceventi di un unico donatore presentano spesso funzioni polmonari marcatamente discordanti tra loro e solo uno dei riceventi comuni di un unico donatore sviluppa una PGF.<sup>(17)</sup>



**Figura 7.** Radiografia del torace 48 ore dopo un SLT per COPD mostrandole le tipiche manifestazioni della PGF. Presenza di infiltrati densi nell'allotrapianto con normalità del polmone nativo.

Nell'analizzare le caratteristiche dei riceventi (età, sesso, malattie primarie.. etc.), non si riscontrano differenze significative tra i PGF+ e i PGF- a differenza di quanto avevano evidenziato Sommers e Boujoukos e cioè che la presenza di un'ipertensione polmonare era predittiva di una grave disfunzione polmonare e di ventilazione meccanica.<sup>(17)</sup>

Frequentemente, è stata utilizzata una terapia con immunoglobuline antitimociti ma, sebbene apparentemente possa mostrare un effetto profilattico o almeno mitigante sul danno polmonare acuto, è difficile pensare come tale terapia, che colpisce prevalentemente i linfociti T, possa attenuare i danni da riperfusione post ischemici che

sono un complesso di eventi per i quali i neutrofili sembrano essere le principali cellule coinvolte.

Ma certamente, se un rigetto acuto misconosciuto contribuisce allo sviluppo o alla persistenza del PGF, allora l'uso degli anticorpi antitimociti (trattamento veramente efficace per il rigetto acuto) potrebbe avere un effetto benefico.

Comunque, numerosi studi istologici condotti su pazienti PGF+ suggeriscono che il rigetto acuto non è un meccanismo frequente a causa del quale si sviluppa la PGF.<sup>(17)</sup>

Il CBP è utilizzato per effettuare trapianti in pazienti con ipertensione polmonare severa che non possono tollerare il clamping unilaterale dell'arteria polmonare e per quei pazienti che non possono essere sostenuti, durante la procedura, con ventilazione del polmone controlaterale.

L'uso del CBP provoca delle lesioni capillari con lo sviluppo di edema polmonare evolvente, in casi estremi, in ARDS.

Questo danno è mediato da una cascata infiammatoria simile a quella causata dalla riperfusione post ischemica.

E' possibile dunque che il CBP, effettuato durante l'intervento, possa potenziare il danno provocato dalla riperfusione post ischemica.

Rimane comunque certo che, conclusioni definitive circa l'influenza del CBP sulla funzione polmonare post-trapianto, aspettano studi ulteriori.

La ventilazione meccanica, con elevati livelli di ossigeno e pressione di fine espirazione positiva, rappresenta un punto cardine della terapia di supporto per la PGF.<sup>(17)</sup> In più, numerose altre strategie si sono evolute per il trattamento di quei pazienti le cui condizioni non possono essere stabilizzate con le convenzionali modalità di ventilazione. Sebbene non ancora utilizzata comunemente, l'ossigenazione extracorporea è stata utilizzata con successo per il trattamento dell'ipossiemia refrattaria in molte casi di severa PGF.

In alcuni casi la severità della PGF impone di agire con trattamenti molto aggressivi fino al punto da prendere in considerazione, in alcuni casi, la possibilità di effettuare un nuovo trapianto.<sup>(17)</sup>

Questo è stato un problema abbastanza dibattuto e alla fine si è giunti alla conclusione che questa scelta drastica non è quasi mai giustificata considerando che il nuovo trapianto non sembra garantire una maggiore sopravvivenza (22% Wekerle e coll.) rispetto ad altre terapie di supporto e considerando la cronica scarsità di donatori.<sup>(17)</sup>

Per riassumere, è importante, per minimizzare l'incidenza di PGF, risolvere diversi problemi quali quelli prettamente tecnici e relativi alla selezione adeguata dei riceventi, all'ottimizzazione della conservazione e della funzione dell'organo donato, ai tempi di ischemia dell'organo e infine al trattamento postoperatorio.<sup>(17) (18)</sup>