

## COMPLICANZE POST-OPERATORIE

### *Rigetto polmonare*

il rigetto post-trapianto rappresenta un problema abbastanza fastidioso.

Sebbene quest'evento si presenti raramente come un problema clinicamente rilevante, il rigetto cronico è la causa più comune di morte tardiva seguente il trapianto.

Secondo la classica descrizione del rigetto d'organo si riconoscono tre grandi categorie che sono clinicamente e istologicamente distinte:

- Rigetto iperacuto
- Rigetto acuto
- Rigetto cronico

Il rigetto iperacuto si manifesta entro pochi minuti dal momento della perfusione del nuovo organo trapiantato ed è mediato da pre-esistenti anticorpi del *sistema ABO*, da *antigeni HLA* o da altri antigeni espressi dal nuovo organo che si legano immediatamente all'endotelio vascolare, causando l'attivazione del complemento.

Le indagini istologiche dell'organo affetto mostrano la presenza di manifestazioni trombotiche, di infiltrati mononucleati e polimorfonucleati e di necrosi fibrinoide della parete dei vasi. <sup>(15)</sup>

Questa complicanza è stata largamente eliminata accoppiando riceventi e donatori con lo stesso gruppo sanguigno e grazie a precise valutazioni sierologiche necessarie per la ricerca di anticorpi diretti contro un pacchetto di antigeni che si presentano a causa di precedenti gravidanze, trasfusioni di sangue o precedenti trapianti.

Il rigetto acuto è principalmente espressione di una flogosi cellulo-mediata che si sviluppa in un organo che è riconosciuto come estraneo dal sistema immunitario del ricevente.

Gli organi trapiantati sono riconosciuti geneticamente non identici a causa dell'esistenza di specifici antigeni di superficie, comunemente noti come "ANTIGENI DA TRAPIANTO".

Le differenze antigeniche tra donatore e ricevente permettono al sistema immunitario del ricevente di riconoscere l'organo trapiantato come non proprio.

Gli antigeni prevalentemente interessati sono quelli appartenenti al sistema comunemente denominato "Complesso maggiore di istocompatibilità (MCH) " o meglio "HLA complex" negli uomini. <sup>(15)</sup>

Durante i processi immunitari la funzione delle molecole HLA è quella della presentazione di antigeni estranei che sono processati e legati per la successiva interazione con i linfociti T.

Oltre alle molecole HLA, altre proteine possono fungere da “ANTIGENI DA TRAPIANTO” quali antigeni delle cellule endoteliali e antigeni specifici per i diversi tessuti.

I linfociti T sono i maggiori effettori del rigetto acuto.

Le due maggiori classi di linfociti T che giocano un ruolo importante nel rigetto sono Linfociti T citotossici CD8+ e linfociti T Helper CD4+ che attivano e amplificano le risposte immuni.

Sebbene la funzione principale dei linfociti T è di riconoscere e legare antigeni estranei nel contesto di molecole HLA (riconoscimento indiretto) nel caso dei trapianti le molecole HLA rappresentano esse stesse antigeni estranei e sono sufficienti per avviare i meccanismi di riconoscimento da parte del TCR (riconoscimento diretto).

Il riconoscimento di molecole HLA estranee avviene tramite una complessa interazione tra antigeni del donatore o complesso HLA, il TCR e molecole accessorie o costimolatorie, CD3, CD28 e molecole di adesione, VCAM-1 e ICAM-1.

Un fattore molto importante che influenza il rigetto è l'antigenicità del polmone, infatti, l'espressione di molecole HLA di classe II è indotta sull'epitelio respiratorio e sull'endotelio vascolare del polmone in risposta al rigetto ed è associato con la progressione verso il rigetto cronico.<sup>(15)</sup>

## *Diagnosi*

Il rischio di rigetto acuto è molto elevato nell'immediato periodo post-operatorio e decresce con il tempo, infatti, il primo episodio si verifica dai cinque ai sette giorni dopo il trapianto anche se non sono inusuali molti episodi durante i primi due mesi e anche entro un anno.

La frequenza del rigetto acuto è simile per i vari tipi di trapianto tranne che per il trapianto lobare da donatore vivente che presenta un'incidenza di rigetto acuto inferiore.

I segni e i sintomi clinici del rigetto acuto non sono specifici e la diagnosi si basa sulla valutazione di criteri clinici e istologici.

I criteri clinici sono comunemente considerati diagnostici nell'immediato periodo postoperatorio, quando l'incidenza del rigetto acuto è più alto e le condizioni del paziente spesso precludono la possibilità di effettuare la biopsia transbronchiale.<sup>(15)</sup>

Molti pazienti possono lamentare dispnea, tosse non produttiva, una riduzione dell'ossigenazione maggiore anche di 10 mmHg, malessere generale ed in caso di sospetto, la diagnosi presuntiva di rigetto acuto può essere confermata tramite la

valutazione della risposta alla somministrazione endovenosa di grandi quantità di metilprednisolone.

Sebbene i criteri clinici possono essere utilizzati per la diagnosi di rigetto acuto, ci sono comunque molti svantaggi a quest'approccio.

In primo luogo, fare affidamento sulla scoperta di segni e sintomi implica che la diagnosi venga effettuata tardivamente rispetto all'evoluzione della malattia e quando viene effettuata la malattia è già grave.<sup>(15)</sup>

Un numero significativo di pazienti sono asintomatici e la diagnosi si basa sulla sorveglianza biptica.

Per l'interpretazione delle biopsie, in corso di presunto rigetto acuto, bisogna escludere la presenza di infezioni e valutare la presenza di elementi caratteristici, quali l'incremento progressivo degli infiltrati perivascolari di mononucleati.

Gli elementi istologici che ci consentono di discriminare il rigetto acuto da quello cronico è la presenza, nel secondo caso, di lesioni ialine eosinofile irreversibili nelle vie aeree e nei vasi.

E' chiaro che entrambi i tipi di lesioni possono, in alcuni casi, coesistere.

La biopsia dovrebbe inoltre essere considerata nel contesto della storia clinica, dopo l'aver osservato i risultati di precedenti biopsie e con la conoscenza dei risultati delle colture e del lavaggio bronco alveolare.

Infine, sebbene sia largamente accettata l'importanza della biopsia transbronchiale, numerose controversie esistono ancora circa la frequenza con cui l'indagine deve essere effettuata.

Molti autori propongono una sorveglianza frequente durante il primo anno postoperatorio e soprattutto dopo il trattamento del rigetto<sup>(15)</sup>, altri invece raccomandano una sorveglianza più moderata (ogni due mesi) per evitare l'insorgenza di complicanze associate alle frequenti biopsie.<sup>(15)</sup>

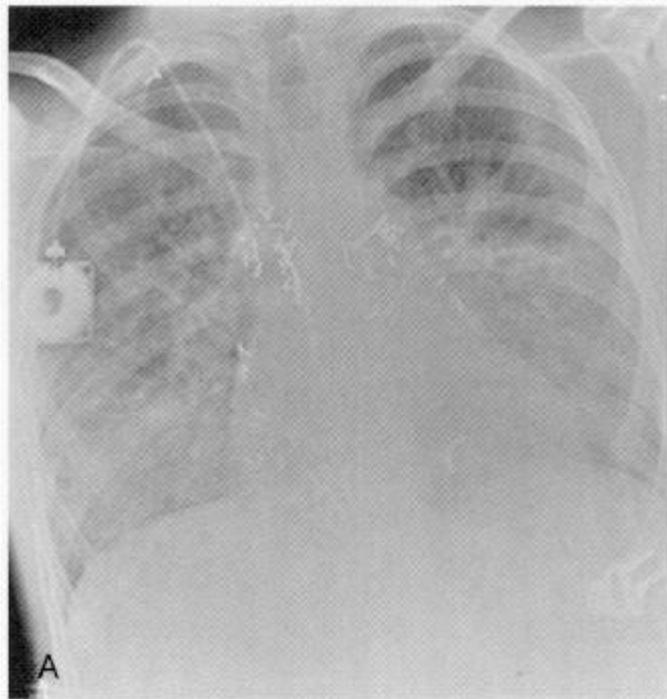
L'esame obiettivo è frequentemente normale o può mostrare al massimo febbre moderata, crepitii o sibili.

La funzione polmonare declina progressivamente durante un episodio di rigetto acuto ma la disfunzione è frequentemente reversibile.

Per i casi di trapianto singolo, l'utilità diagnostica della spirometria può essere alterata a causa degli effetti del polmone nativo sui volumi espirati, infatti, nel caso di pazienti con patologie restrittive del polmone nativo, durante il rigetto acuto si riduce significativamente

solo il CV, mentre nei pazienti con malattie ostruttive o vascolari del polmone nativo si evidenzia una riduzione anche del FEV1.

Sebbene ovviamente non specifiche, alterazioni radiografiche sono abbastanza comuni durante il rigetto acuto e comprendono alterazioni peri-ilari definite, opacità dei lobi inferiori, linee settali ed effusioni pleuriche.



**Figura 5.** Opacità peri-ilari e basilari interstiziali da rigetto acuto successivo a trapianto bilaterale

La sensibilità di quest'indagine si riduce con il tempo fino al punto che entro il primo mese dall'intervento la radiografia del torace risulta frequentemente normale in presenza di alterazioni istologiche tipiche del rigetto. <sup>(15)</sup>

I fattori che predispongono i pazienti ad un aumentato rischio di rigetto sono sconosciuti. <sup>(2)</sup>

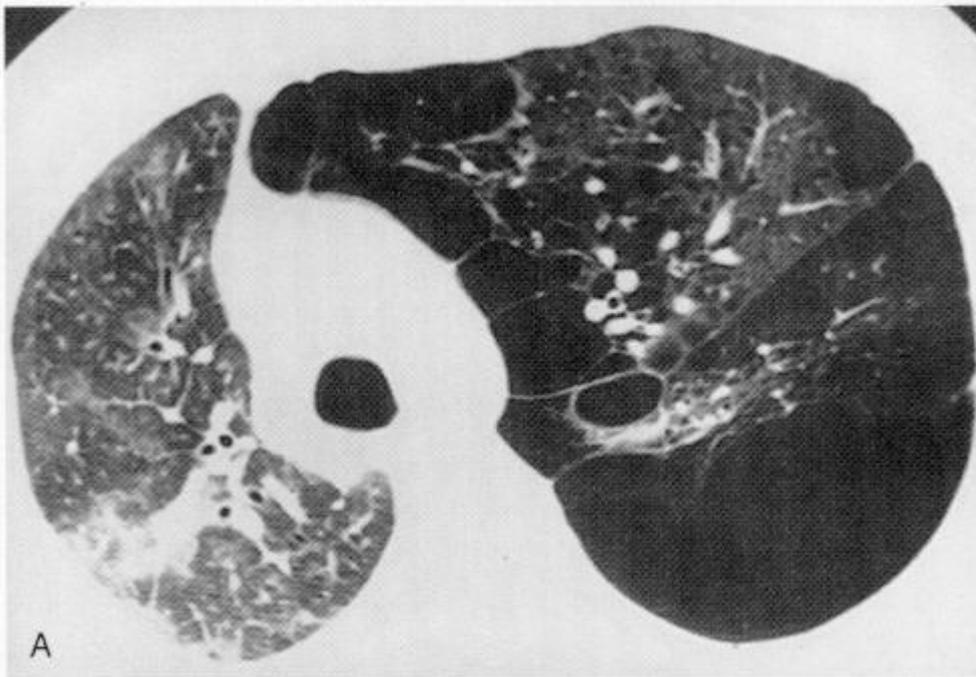
Studi ed esperimenti mostrano che polmoni non perfettamente conservati probabilmente sono destinati a subire maggiormente gli effetti del rigetto. <sup>(2)</sup>

Eventuali infezioni possono anche predisporre a successivi rigetti, infatti, seri episodi di rigetto chiudono molti quadri di infezioni batteriche o virali. <sup>(2)</sup>

Il rigetto cronico si verifica dopo vari mesi o anni dal trapianto ed è caratterizzato da ostruzione delle vie aeree spesso notevolmente disabilitanti. <sup>(15)</sup>

Le indagini istologiche dimostrano la presenza di lesioni e manifestazioni fibrotiche sulla parete delle piccole vie aeree.

Il rigetto cronico è la maggiore causa di deficit polmonare tardivo seguente il trapianto polmonare. <sup>(15)</sup>



**Figura 6.** Rigetto acuto successivo a trapianto di polmone destro per enfisema. Ispessimento dei setti interlobulari, opacità a vetro smerigliato e aree di consolidamento irregolare.

### ***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 evolventi 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 mostrante le tipiche manifestazioni della PGF. Presenza di infiltrati densi nell'allograft 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>