



Società Italiana di Ricerche in Chirurgia

XVIII CONGRESSO NAZIONALE

ATTI

1994

a cura di
FABRIZIO BRESADOLA

□ **Trapianto sperimentale di piccolo intestino e di piccolo e grosso intestino nel suino immunosoppresso con FK 506**

C. GENOVESE, M. SPADA, S. VACCARISI, F. VIAZZO, S. ZANOLA, M. MERLI, A. GASPARI*, G. BELLINZONA*, P. DIONIGI, A. ZONTA, M. ALESSIANI

Dipartimento di Chirurgia, Chirurgia Generale A, Università degli Studi di Pavia

** Servizio di Anestesia e Rianimazione II, IRCCS S. Matteo, Pavia*

□ **INTRODUZIONE**

Il trapianto di intestino è diventato una realtà con la scoperta di un nuovo farmaco immunosoppressore: l'FK 506. La disponibilità di questa molecola ha permesso di avviare nel '91, presso il Centro Trapianti di Pittsburgh un trial clinico. In 16 pazienti trattati, 11 hanno ricevuto solo il piccolo intestino, mentre 5 hanno ricevuto piccolo più grosso intestino⁽¹⁾. Risulta quindi interessante, anche a livello sperimentale, verificare le differenze immunologiche, funzionali e metaboliche che l'inclusione o meno del colon nel graft può comportare.

□ **SCOPO DELLO STUDIO**

Scopo di questo studio è quello di confrontare due modelli sperimentali di trapianto intestinale con o senza grosso intestino, entrambi sottoposti a immunosoppressione con FK 506.

□ **MATERIALI E METODI**

12 suini femmina di razza Large White sono stati sottoposti a trapianto di intestino e sono

stati suddivisi in due gruppi in base al tipo di intervento eseguito. Il gruppo 1 comprende 6 animali a cui è stato trapiantato in sede ortotopica il piccolo e grosso intestino, mantenendo il proprio grosso intestino. Il gruppo 2 consiste di 6 animali che hanno ricevuto un graft comprendente piccolo e grosso intestino.

Tecnica chirurgica

L'anestesia, in entrambe le tecniche, prevede una induzione con isofluorane, intubazione e ventilazione meccanica. La vena giugulare esterna e la arteria carotide vengono isolate per infusione, monitoraggio emodinamico e prelievi ematici. Nella tecnica chirurgica di trapianto di piccolo intestino senza colon, i vasi colici del ricevente devono essere risparmiati. L'arteria e la vena mesenterica vengono quindi interrotte distalmente ai vasi colici stessi. Il reimpianto del graft avviene mediante confezionamento delle anastomosi vascolari T-T tra i rispettivi capi della vena e della arteria mesenterica superiore. La continuità intestinale viene ripristinata mediante un'anastomosi digiuno-digiunale L-L e una ileo-ileale T-T. La prima ansa digiunale del graft viene esterio-rizzata con stomia per controllo visivo e prelie-

vi bioptici.

Nel trapianto di intestino comprendente il colon, la tecnica chirurgica differisce in quanto vengono confezionate più prossimalmente, non essendo necessario il risparmio dei vasi colici medi. La continuità dell'intestino viene ripristinata mediante un'anastomosi digiuno-digiunale L-L e una T-T a livello del colon ascendente. L'ultima ansa ileale viene esteriorizzata come stomia, eseguendo una Bishop-Koop, per controllo visivo e prelievi bioptici.

Trattamento post-operatorio

Dopo l'intervento la via venosa centrale, mantenuta in sede fino alla 7a giornata, consente il trattamento nutrizionale parenterale e la somministrazione della terapia antibiotica e gastroprotettiva. L'animale viene gradualmente svezzato già dalla 5a giornata post-operatoria al fine di riprendere la fisiologica alimentazione il più presto possibile.

Immunosoppressione

Entrambi i gruppi hanno ricevuto durante l'intervento, dopo la riperfusione, 500 mg di metilprednisolone E.V. Dalla 1a giornata post operatoria alla 10a, viene somministrato FK 506 in due dosaggi giornalieri I.M. per un totale di 0.3 mg/kg die. Dall'8a alla 10a lo stesso dosaggio totale viene somministrato parte per OS e parte I.M. Dall'11a giornata in poi si passa alla totale somministrazione orale del dosaggio pari a 0.4-0.5 mg/kg die. I livelli ematici del farmaco sono stati determinati con il metodo immunoassay (FPIA-Abbott).

Morfologia intestinale

La morfologia intestinale viene valutata con prelievi bioptici seriati, effettuati dopo la riperfusione e ad ogni settimana successiva dalla data dell'intervento. Valutazioni sono state effettuate anche su materiale autoptico prelevato da diversi organi al momento del decesso dell'animale.

□ RISULTATI

Nella nostra casistica non si sono verificati decessi intraoperatori. Nel gruppo 1, un animale è deceduto precocemente per ragioni tecniche (emoperitoneo). Nel gruppo 2, tre animali sono deceduti a causa delle conseguenze dirette dell'intestino chirurgico (uno per insufficienza respiratoria, due per insufficienza renale). Pertanto questi animali sono stati scartati ai fini dello studio di sopravvivenza e di valutazione a lungo termine della funzionalità dell'intestino trapiantato. La sopravvivenza media è stata di 31 ± 12 giorni per gli animali del gruppo 1, di 22 ± 14 giorni per il gruppo 2, nel quale però due animali sono viventi a 34 e 7 giorni in ottime condizioni. Gli animali del gruppo 1 hanno avuto un buon decorso post-operatorio fino ad una settimana precedente il decesso; infatti la canalizzazione si riscontrava in media già in 3a giornata e dalla 5a giornata tutti si alimentavano spontaneamente. L'andamento del peso corporeo mostrava però un costante decremento. In tutti gli animali la sepsi è stata la causa fondamentale del deperimento organico e del decesso. Nel gruppo 2, la prima settimana post-operatoria è stata caratterizzata da diarrea costante, che ha richiesto un trattamento parenterale più prolungato associato alla ripresa della dieta. Superata tuttavia questa fase gli animali hanno fatto registrare una diminuzione molto meno marcata del peso corporeo rispetto a quelli del gruppo 1 (Figura 1).

Tre dei sei animali di questo gruppo non sono deceduti per cause tecniche nell'immediato post-operatorio. Due di essi sono vivi a 7 e a 34 giorni. Uno invece è deceduto in 27a giornata per una inspiegabile perforazione intestinale in assenza di lesioni ischemiche o da rigetto acuto.

□ DISCUSSIONE

Un primo superficiale confronto fra i due

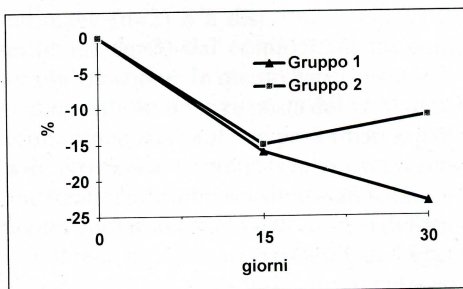
	Sopravvivenza	Causa di morte
Gruppo 1		
1	20	sepsi
2	42	sepsi
3	46	emaciazione
4	29	emaciazione
5	20	sepsi
6	4	emoperitoneo
Gruppo 2		
1	27	perforazione intestinale
2	2	insufficienza renale
3	34 (vivente)	-
4	5	insufficienza renale
5	1	insufficienza respiratoria
6	7 (vivente)	-

gruppi sperimentali di trapianto intestinale rispettivamente senza e con il colon ci permette alcune valutazioni di un certo interesse. L'intervento chirurgico, pur non presentando particolari difficoltà in entrambi i casi, appare più gravoso per l'animale quando anche il colon è incluso nel graft. La gestione emodinamica intraoperatoria risulta infatti più complessa in questo gruppo sia per la maggior mobilitazione intestinale che prelude alla asportazione della massa da rimpiazzare, sia per una maggiore ripercussione della rivascolarizzazione del graft trapiantato sui parametri emodinamici dell'animale.

Questo spiega la più elevata mortalità perioperatoria nel gruppo trapiantato con piccolo e grosso intestino. Una volta però superata la fase cruciale, le sopravvivenze nei due gruppi tendono a divenire simili. Gli animali che ricevono solo il piccolo intestino raggiungono più precocemente un equilibrio metabolico e riprendono le funzioni di assorbimento intestinale entro la prima settimana dall'intervento⁽²⁾. L'incidenza di rigetto acuto in questo gruppo è limitata⁽³⁾ e, ai dosaggi di FK 506 utilizzati, il principale problema che limita sopravvivenze oltre 1-2 mesi è rappresentato dalla sepsi⁽⁴⁾. Il decorso clinico di questi animali è caratterizzato da un

buon mantenimento di alimentazione ed assorbimento fino a circa 20-30 giorni dal trapianto, quindi da un rapido deterioramento delle condizioni generali, da astenia e da drammatica perdita di peso sino al decesso, che in genere avviene dopo circa una settimana dal momento dell'improvviso peggioramento. Una possibile spiegazione di questo tracollo potrebbe derivare dall'aggravamento del processo settico, constatato attraverso emocolture effettuate, che ad un certo punto prende il sopravvento malgrado la terapia antibiotica mirata. Nel gruppo di animali in cui è stato trapiantato anche il colon ci aspettavamo un ulteriore incremento della gravità dei processi settici, visto che viene

Figura 1 - Andamento del calo ponderale.



trapiantata anche la parte di intestino contenente abbondante flora batterica. Invece sinora i due animali che hanno raggiunto le 4 settimane di sopravvivenza hanno avuto infezioni paragonabili a quelle del gruppo senza colon. Anzi, da un punto di vista metabolico essi si sono mostrati più stabili degli altri, malgrado durante la prima settimana siano stati bersagliati da una costante e indomabile diarrea. Dopo una iniziale perdita di peso, questi animali, a differenza di quelli del gruppo 1, hanno avuto la tendenza a riguadagnare rapidamente peso e quindi a resistere meglio ai processi infettivi in atto. Questo studio è ancora a uno stadio di valutazione dei risultati e del materiale accumulato. Appassionanti quesiti a cui si vorrebbe dare risposta riguardano soprattutto l'incidenza, il grado e la distribuzione dei processi di rigetto acuto anche nel gruppo di animali con colon trapiantato. L'esame autoptico dell'unico animale sinora deceduto dopo prolungata sopravvivenza non ha mostrato segni macroscopici di rigetto. Tuttavia sarà l'istologia a dare il responso definitivo. Inoltre sarà interessante valutare se, nel caso di trapianto di una massa linfoide superiore (come avviene nel gruppo piccolo e grosso intestino), si verifica una sorta di tolleranza immunogenica

mista mediante il raggiungimento di un equilibrio nello scambio di cellule immunocompetenti fra tessuti e organi del ricevente e il graft trapiantato, il tutto modulato dall'azione dell'FK 506. Sarebbe una ulteriore conferma alla teoria del chimerismo enunciata da Starzl e Collaboratori proprio sulla base degli studi effettuati nel corso di trapianti intestinali sperimentali⁽⁵⁾.

Bibliografia

1. Todo S., Tzakis A., Reyes J. et al.: Small intestinal transplantation in humans with or without colon, (submitted for publication).
2. Poggi R., Noli S., Preda R. et al.: Haemodynamic changes during experimental small bowel transplantation. *Transpl Proc* (in press).
3. Spada M., Arbustini E., Morbini P. et al.: Morphology of acute rejection and observation of lymphoproliferative hyperplastic reaction in FK 506 treated pigs after small bowel transplantation. *Transpl Proc* (in press).
4. Alessiani M., Spada M., Vischi S. et al.: Swine Total orthotopic small bowel transplantation under FK 506. *Transpl Proc* (in press).
5. Starzl T.E., Todo S., Fung J.J. et al.: FK 506 for human liver kidney and pancreas transplantation. *Lancet*; 2: 1000-4; 1989.