

A QUALCUNO PIACE CALDO



Dr. Massimo Torreggiani

Nefrologia
IRCCS Fondazione S. Maugeri
Università degli Studi di Pavia
Pavia
e-mail: maxtorreggiani@hotmail.com

Il danno da ischemia/riperfusion (I/R) è comune nel trapianto d'organo solido e ne condiziona la funzionalità. L'ischemia conduce a deplezione di ATP, passaggio al metabolismo anaerobio, acidificazione del pH intracellulare, inibizione di enzimi fondamentali per la sopravvivenza, rottura delle membrane cellulari con liberazione di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno e, infine, morte cellulare per necrosi o apoptosi. Durante la riperfusione, il danno ossidativo viene amplificato per l'esaurimento dei sistemi antiossidanti con prevalenza dell'apoptosi sulla necrosi e richiamo di cellule infiammatorie (1). Sebbene il danno da I/R nel trapianto non possa essere evitato, a causa della metodica stessa con cui gli organi vengono prelevati, assegnati e distribuiti, può essere, tuttavia, limitato, grazie alla coordinazione dei vari centri trapianto, all'accorciamento dei tempi operatori e, soprattutto, grazie a tecniche sempre più efficaci di preservazione dell'organo. Esistono diverse soluzioni di perfusione per la conservazione a freddo degli organi, ma nessuna di queste ha mai mostrato una superiorità netta rispetto alla soluzione Wisconsin (2). La conservazione statica dell'organo a 4 °C in una soluzione apposita è la tecnica più diffusa ma non è l'unica: si sta diffondendo la perfusione pulsatile a freddo, soprattutto per gli organi più a rischio di ritardata ripresa funzionale, come quelli provenienti da donatori a cuore non battente (NHBD) (2). Tuttavia, prima dell'utilizzo dell'ipotermia per diminuire il metabolismo tissutale, i pionieri della conservazione extracorporea degli organi avevano usato soluzioni perfusive "calde", a temperature simili a quella corporea, e, più recentemente, altri Autori hanno cercato di determinare l'efficacia della perfusione intracorporea a caldo tramite un *by-pass* cardiopolmonare sulla conservazione dei reni provenienti da NHBD (3, 4) Il primo caso di trapianto renale dopo perfusione normotermica *ex-vivo* è stato presentato di recente su *Transplantation* (5). Gli Autori, dopo esperimenti preliminari su modelli porcini, hanno confrontato l'efficacia di un breve periodo di perfusione calda di un rene proveniente da un donatore marginale sessantaduenne deceduto per morte cerebrale con la conservazione statica fredda del rene controlaterale. Dopo un tempo di ischemia fredda di circa 11 ore, il rene sinistro è stato perfuso per 35 minuti con una soluzione salina a 34 °C, composta da globuli rossi concentrati deleucocitati con *cross-match* negativo, sostanze antiedemigene e supplementi ormonali, ionici e vitaminici, prima di essere trapiantato. Al contrario, il rene destro è stato sottoposto a una conservazione statica a 4 °C per circa 14 ore. I riceventi, una donna di 55 anni affetta da malattia policistica dell'adulto e un uomo di 52 anni affetto da malattia di Berger, rispettivamente, risultavano sovrapponibili per *mismatch* HLA, tempi di ischemia calda e terapia immunosoppressiva di induzione e di mantenimento. Il rene crioconservato ha mostrato una ritardata ripresa funzionale che ha reso il paziente dipendente dalla dialisi fino al 26° giorno post-operatorio, mentre il rene perfuso a caldo ha mostrato una graduale ripresa della funzione con una lenta discesa della creatinemia ma un buon flusso urinario postintervento. Una biopsia di controllo a sette giorni dal trapianto ha mostrato un rigetto acuto trattato con successo con boli di steroide e globuline antitimocitarie in entrambi i pazienti. A tre mesi dal trapianto il ricevente del rene perfuso a caldo mostrava una creatinemia pari a circa 1.5 mg/dL, nettamente inferiore ai valori associati al rene conservato secondo tecniche *standard* pari a 2.48 mg/dL. Ovviamente, servono studi con una numerosità maggiore per poter affermare con certezza la superiorità della nuova metodica rispetto alla conservazione statica in ipotermia, soprattutto per gli organi marginali. Infatti, si può obiettare che i riceventi avevano caratteristiche completamente diverse, sia per genere che per malattia di base, e che il rigetto acuto, anche se superato, può avere avuto conseguenze diverse sui due reni, condizionandone la funzionalità a tre mesi. Inoltre, gli organi erano stati scartati da ben sei centri prima di essere ritenuti idonei dal centro di Leicester. Un limite della perfusione con soluzioni diverse in base alle caratteristiche immunologiche dei donatori è la necessità di avere a disposizione soluzioni di perfusione diverse. Inoltre, i benefici della crioconservazione non sono stati accantonati completamente. Nonostante il carattere aneddotico, questo *report* è interessante, perché sembrerebbe mostrare, per la prima volta, che la perfusione a caldo *ex-vivo* per brevi periodi di tempo dopo una conservazione a 4 °C dell'organo è fattibile e non dannosa.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-27.
2. Yuan X, Theruvath AJ, Ge X, et al. Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms and future perspectives. *Transpl Int* 2010; 23: 561-70.
3. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science* 1935; 81: 621-3.
4. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. *Transpl Int* 2000; 13: 303-10.
5. Hosgood SA, Nicholson ML. First in man renal transplantation after *ex vivo* normothermic perfusion. *Transplantation* 2011; 92: 735-8.