
La storia del trapianto

[Paolo M. Geraci](#)

Le tappe fondamentali della storia dei trapianti: dai miti dell'antichità alle speranze per il futuro.

Introduzione: dai miti dell'antichità al nuovo concetto di morte

Viviamo una fase della storia della medicina e dell'umanità che probabilmente sarà ricordata, in un futuro indefinibile, come il breve periodo in cui gli uomini si trapiantavano organi e tessuti prelevati da altri uomini, vivi o morti, non avendo ancora la possibilità di procurarseli con l'ingegneria genetica. E di questo periodo, i decenni tra la seconda metà del XX secolo e la prima del XXI saranno ricordati come l'apice tecnologico, ma destinato al tramonto. Infatti in questo periodo i trapianti hanno raggiunto risultati molto positivi per almeno due serie di motivi: da una parte, il perfezionamento dei trattamenti immunosoppressori, lo sviluppo delle tecniche di tipizzazione tissutale, l'affinamento delle tecniche chirurgiche, i progressi della rianimazione, l'organizzazione dei sistemi di scambio di organi per trapianti e la capacità di utilizzarli al meglio; dall'altra, la possibilità di lunghe sopravvivenze dei pazienti in lista d'attesa di trapianto, anche nei casi di insufficienze terminali d'organo, grazie alle tecniche sostitutive evolute (dialisi, ventilazione artificiale, circolazione extracorporea); tutto questo senza dimenticare la migliore predisposizione sociale e solidaristica della popolazione.

Pochi decenni dunque in confronto ai millenni in cui l'uomo immaginò, sognò e provò a trapiantare, innestare, non soltanto piante, ma anche parti del proprio corpo. Millenni in cui i miti, le fantasie, le leggende furono popolati da creature immaginarie (chimere, sirene, centauri) o da personaggi reali (medici o stregoni), rispettivamente prodotti e artefici dei più strani mescolamenti di parti umane o animali.

L'anno 1968 d.C. è la data della rivoluzione del concetto di morte. Su una delle principali riviste mediche del mondo (*JAMA*), il 5 agosto di quell'anno viene pubblicato un articolo dal titolo: «A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death» con *lo scopo principale di definire il coma irreversibile come nuovo criterio per la morte*¹. Fino ad allora l'uomo era morto se il suo cuore era fermo; da allora in poi l'uomo è morto se il suo cervello è fermo (*brain arrest*²). *Hoc est*.

I prodromi di Harvard

La Commissione ad hoc, costituita dai più illustri studiosi del momento, non fa altro che raccogliere e codificare una turbolenza di pensiero da tempo in movimento. Le tecniche della moderna rianimazione avevano infatti preso piede sino dagli anni '50. La possibilità di ventilazione artificiale aveva generato un nuovo tipo di malati, fino ad allora inesistenti e neppure immaginabili: soggetti con danno cerebrale irreversibile, in coma, ma con il cuore battente e gli organi funzionanti - tranne il cervello. Da anni si parlava di coma profondo, senza ritorno, e si discuteva della possibilità di utilizzare per i trapianti gli organi prelevati da soggetti con danni neurologici gravi. Già nel 1959, in Francia, P. Wertheimer aveva descritto la condizione di pazienti con il cuore battente in ventilazione artificiale ma con la perdita delle funzioni cerebrali³. Ancor prima, Lofstedt e Von Reis avevano pubblicato un documento sull'argomento. Né il documento di Lofstedt né l'articolo di Wertheimer furono molto citati, entrambi oscurati dalla fama di Pierre Mollaret e Maurice Goulon⁴ che, nel 1959, definirono come *coma dépassé* la condizione di quei pazienti. Nel 1963 il chirurgo belga Guy Alexandre, della Università Cattolica di Louvain, propose criteri di morte cerebrale basati sulla descrizione del *coma dépassé* e, su questa base, cominciò a eseguire

trapianti di reni prelevati senza aspettare che il cuore si fermasse: cioè senza staccare il donatore dal respiratore fino al momento del prelievo degli organi. Il primo di questi trapianti fu eseguito il 3 giugno 1963. Alexandre aveva in questo modo anticipato il prelievo da donatore in morte cerebrale (*brain death*) a cuore battente. Il ricevente morì dopo 87 giorni per sepsi, con il rene funzionante⁵.

Tra il 9 e l'11 marzo 1966 si svolse a Londra un *Symposium* della *Ciba Foundation*, allora diretta da Sir Gordon Ethelbert Ward Wolstenholme, sollecitato da Michael Woodruff del Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Edinburgo. Vi parteciparono alcuni importanti rappresentanti del mondo dei trapianti, tra cui Murray, Starzl, Calne (Boston), Hamburger (direttore dell'Istituto di ricerca Claude Bernard di Parigi), Revillard (Lione) e, non senza polemiche, lo stesso Alexandre. I criteri di Alexandre furono molto discussi e le sue posizioni d'avanguardia fecero scalpore portando «*some fuel into the discussion*»⁶.

Il 1968: rivoluzione e polemiche

Nel 1968 il Rapporto di Harvard diede le nuove coordinate della morte, la *brain death*, ben diversa dal coma profondo e dallo stato vegetativo. Il '68 quindi fu un anno memorabile da molti punti di vista; per la medicina fu il crinale tra due definizioni di morte, quella storica, convenzionale e tradizionale dovuta all'arresto del cuore e quella nuova e scientificamente validata dovuta all'arresto dell'encefalo.

Quanto accadeva a Harvard fu un passo necessario per il progresso e, nel contempo, secondo alcuni, un azzardo semantico, una usurpazione del nome «morte» compiuta ignorando le problematiche socratiche dibattute nel *Cratilo*, cioè inserendo in esso elementi di non verità, violandone il significato profondo e contaminandolo⁷. Il primo a levarsi contro le conclusioni del Comitato fu appunto un filosofo di formazione heideggeriana, Hans Jonas (1903-1993). Pioniere degli studi bioetici, attento all'impatto della tecnica sull'antropologia, Jonas, che aveva frequentato come *visiting professor* il Centro Trapianti della facoltà di Medicina dell'Università di San Francisco, raccolse le sue esperienze nel volume *Against the Stream*, pubblicato nel 1970 (oggi riproposto nel volume *Morire dopo Harvard*, tradotto e curato da Paolo Becchi).

La California fu il primo stato americano ad accettare i criteri di Harvard nel 1974. Nel 1981 venne pubblicata per volontà del presidente usa Ronald Reagan la *Uniform Declaration of Death Act* in cui è descritta e accettata ufficialmente la *brain death*. Da allora tutti i paesi del mondo occidentale adottano la morte del cervello e/o del tronco encefalico come morte dell'organismo.

Ci furono eccezioni. Le più clamorose sono rappresentate dal Giappone (che l'ha accettata soltanto nel 1999), dalla Polonia e dalla Svezia che continuarono a considerare morti, e quindi possibili donatori di organi, soltanto i soggetti con il cuore fermo. Oggi l'unico stato in cui la morte encefalica non compare in alcun cenno della propria legislazione è la Città del Vaticano.

In Italia la prima legge che consentiva il prelievo di parti di cadavere a scopo terapeutico fu approvata nell'aprile 1957. Soltanto nel novembre del 1961 veniva contemplata una deroga al periodo di osservazione del cadavere, indicando l'ECG come esame strumentale confermatario dell'avvenuto decesso. Con il Decreto Ministeriale dell'11 agosto 1969 fu possibile accertare la morte con criteri neurologici allo scopo di prelievo e trapianto meglio specificati nella successiva legge n. 644 del 2 dicembre 1975. Tuttavia il primo tentativo di prelievo a cuore battente eseguito dall'équipe del Policlinico Umberto I di Roma fu contestato e sottoposto a una lunghissima inchiesta da parte della Magistratura, sollecitata dagli avversari dei trapianti. È di quegli anni, per quanto di nostra conoscenza in Italia, la nascita di associazioni di cittadini contrari alla «predazione degli organi» da soggetti in morte encefalica, non ritenuti veramente morti.

Donazioni e trapianti prima e dopo il '68

Fino al 1968 ogni soggetto donatore, se non vivente, non poteva che essere morto con il cuore fermo (*Non-heart-beating donor*: NHBD). Dopo il 1968 è invece possibile pensare al prelievo di organi da soggetti morti secondo il nuovo concetto di morte con il cuore battente (*Heart-beating donors*: HBD). Questi «nuovi» donatori, la cui morte va accertata con criteri o standard neurologici, sono chiamati DBD: *donors after brain death*. Ad essi si contrappongono gli altri, i precedenti, la cui morte è documentata dall'assenza di attività cardiaca (ECG). Questi ultimi potranno ora essere chiamati DCD: *donors after*

cardiac (circulatory) death. Prima del '68, non era infatti concepibile alcuna specificazione della modalità di morte, che era una sola, senza alternative.

Prima di Harvard: soltanto donatori a cuore non battente

Prima della rivoluzione c'erano soltanto due possibilità di trapianto di organi umani: prelevarli da un vivo oppure prelevarli dopo la morte per arresto di cuore. Questo è valso per millenni e ancor di più nel XX secolo fino agli anni '70. Infatti in questi ultimi decenni l'attività di trapianto assume un carattere scientifico e si sviluppa in modo prepotente e veloce grazie ai progressi della chirurgia e delle discipline non chirurgiche quali, come si accennava prima, l'immunologia e la rianimazione.

Citiamo per esempio due casi estremi e opposti: 1) il primo trapianto di reni da uomo a uomo (senza successo) eseguito nel 1933 da Yuri Voronoy: il donatore era morto da circa 6 ore e il suo gruppo sanguigno era incompatibile con quello del ricevente (che morì dopo 48 ore); 2) il primo trapianto di reni da uomo a uomo (con successo) eseguito nel 1954, il 23 dicembre, da Joseph E. Murray (Nobel 1990) presso il Peter Bent Brigham Hospital di Boston: fu un trapianto da vivente e i due soggetti erano gemelli omozigoti (Ronald e Richard Herrick). Con questo intervento, anche confrontandolo con l'esperienza di Voronoy, si dimostrò che gli organi di un vivo (perfusi in modo naturale dal circolo sanguigno) sono meglio preservati di quelli di un morto e che le caratteristiche genetiche identiche consentono di evitare i problemi legati alla compatibilità.

Le testimonianze degli anni '50 e '60, che si trovano negli articoli scientifici relativi alle esperienze di trapianti di organi prelevati da soggetti morti, ci portano a immaginare scene di grandi corse, di tam-tam di colleghi medici che si convocano d'urgenza per predisporre gli interventi di prelievo in concomitanza con l'arrivo di un potenziale donatore in presenza di un potenziale ricevente.

Una volta ottenuto il consenso da parte dei familiari, i pazienti traumatizzati con grave danno encefalico e prognosi infausta venivano portati direttamente in sala operatoria. Qui venivano preparati per l'intervento, con disinfezione del campo operatorio. I chirurghi si preparavano intanto con guanti e strumentari. Il ventilatore veniva quindi spento e si attendeva l'arresto cardiaco. Nel momento preciso dell'arresto o poco dopo (Barnard scriverà di aver atteso 5 minuti⁸) veniva praticata la laparotomia e gli organi (di solito i reni) venivano prelevati.

I risultati di questi trapianti con reni prelevati *post-mortem* erano condizionati dal danno ischemico e, forse di più, dalla mancanza di una immunosoppressione efficace. Molti studi furono intrapresi per capire come prevedere e migliorare la funzione dei reni trapiantati. Furono sviluppate a questo scopo le prime macchine di perfusione renale.

In questa fase, fino alla fine degli anni '60, si possono quindi identificare tre caratteristiche essenziali dell'attività di trapianto: 1) contiguità locale tra donatore e ricevente: la donazione aveva il significato di fornire un organo a un chirurgo del posto, capace di trapiantarli in un suo paziente; questa è - in realtà - la caratteristica di ogni trapianto reale o fantasioso, leggendario o documentato nella storia millenaria della medicina dei trapianti; 2) scarsa attenzione ai donatori e alla valutazione degli organi: tutti erano dichiarati morti in quanto il loro cuore aveva cessato di battere. Il danno da ischemia calda (cui sono sottoposti gli organi all'interno del corpo, dal momento dell'arresto del cuore a quello del raffreddamento prima del prelievo) era poco considerato; 3) non disponibilità di farmaci immunosoppressivi efficaci.

Un po' di cronaca: 1967, il caso Barnard

Se il Rapporto di Harvard segna la rivoluzione, l'episodio che determina una accelerazione straordinaria del movimento di pensiero che conduce a Harvard è lo «strappo» di un giovane e sconosciuto chirurgo sudafricano, Christiaan Neethling Barnard che, il 3 dicembre 1967 al Groote Schuur Hospital di Cape Town, esegue il primo trapianto di cuore della storia, da uomo a uomo⁹. Egli aveva conosciuto Shumway durante la sua permanenza a Minneapolis negli anni '50, presso Wangesteen. Si considerava anche allievo di Vladimir Petrovich Demikhov, pioniere dei trapianti a Mosca (cuore e cuore-polmone tra animali). Da lui aveva imparato molto, anche, forse, una dose di predisposizione all'azzardo e alla fantasia.

Barnard era consapevole del significato simbolico di quell'intervento e lo riferì in un passo del suo primo articolo pubblicato il 30 dicembre successivo sul *South Africa Medical Journal*¹⁰, citando il sogno umano e le figure mitologiche delle sirene, della chimera etc. Nell'articolo si legge che il donatore fu una donna di 25 anni, Denise Darvall, con una gravissima lesione encefalica traumatica. Nell'impossibilità di essere guarita, per volontà del padre, poté essere utilizzata come donatrice di organi (cuore e reni). Dopo la sospensione delle cure, il suo cuore si fermò direttamente nella sala operatoria di prelievo. Quindi il cuore del primo trapianto fu prelevato dopo l'arresto cardiaco. Il ricevente, Louis Washkansky, sopravvisse soltanto 18 giorni, ma la fama era assicurata.

Barnard aveva di fatto anticipato, grazie a una favorevole coincidenza e alla sua prontezza di spirito, l'exploit di una attività da anni preparata sistematicamente in diversi centri avanzati degli Stati Uniti. La notizia del fulmine a ciel sereno in Sud Africa spazzò i chirurghi statunitensi che però non si persero d'animo. A Brooklyn, al Maimonides Medical Center, in quei giorni erano in attesa di un donatore per poter effettuare il loro primo trapianto di cuore su una bimba di pochi giorni, in attesa. Il donatore, un neonato anencefalico, per ironia della sorte arrivò il 4 dicembre e il suo cuore cessò di battere nella notte del 6. Il trapianto fu eseguito dall'équipe di Adrian Kantrowitz. Il ricevente sopravvisse soltanto 6 ore e mezza e l'intervento (che sarebbe stato una tappa fondamentale se eseguito tre giorni prima) fu presto dimenticato¹¹. Alla Stanford University il gruppo di Norman Shumway era altrettanto pronto e il 6 gennaio 1968 eseguì il suo primo trapianto di cuore (che rimarrà nella storia come il primo negli Stati Uniti) ottenendo una sopravvivenza di 15 giorni. Per la cronaca, quattro giorni prima, il 2 gennaio, Barnard aveva eseguito il suo secondo trapianto su un uomo di 58 anni, che sopravvisse più a lungo. Quattro mesi dopo, il 2 maggio, a Houston al Baylor College of Medicine, Denton Cooley eseguì un trapianto di cuore su un uomo di 47 anni, che sopravvisse sette mesi. I donatori, ovviamente NHBD, avevano rispettivamente 43 anni quello di Stanford e 15 quello di Houston. Il 23 ottobre 1968 fu compilato il primo registro mondiale dei trapiantati di cuore.

Dopo Harvard: i «nuovi» donatori a cuore non battente

La qualità degli organi dei «nuovi» HBD-DBD è decisamente migliore rispetto a quella dei precedenti NHBD, in quanto meglio perfusi e con tempi di ischemia calda in genere trascurabili. Sono gli anni '70 e i DBD soppiantano gradualmente i vecchi NHBD che, tranne in alcuni Paesi (Polonia, Giappone), non vengono più considerati.

I risultati dei nuovi trapianti sono formidabili per una serie di motivi, prevalentemente non chirurgici e legati non soltanto alla qualità dei nuovi organi: 1) immunosoppressione: la ciclosporina, scoperta nel 1978 da Sir Roy Calne, fu introdotta negli anni '80 a sostituire la azathioprine, usata sin dal 1962 e a sua volta sostituita, nel 1989, dal Tacrolimus (fk-506), più efficace e con indice terapeutico superiore; 2) tipizzazione tissutale: il *cross-matching*, introdotto tra il 1964 e il 1966 da Paul Ichiro Terasaki; 3) rianimazione e terapia intensiva: miglior gestione clinica dei riceventi prima e dopo il trapianto e dei donatori prima del prelievo; 4) organizzazione: la prima organizzazione internazionale per lo scambio di organi, Eurotransplant, fu creata nel 1967 e nel 1968 gli Stati Uniti promulgarono la prima legge unitaria sul trapianto di organi: a Boston e a Los Angeles furono istituite le prime Organ Procurement Organizations (OPOS). In Italia la prima organizzazione per lo scambio degli organi sarà il Nord Italia Transplant program (NITP) nato nel 1976 a Milano presso il Settore trapianti del Centro TrASFusionale del Policlinico, organizzazione voluta dai professori Piero Confortini, Edmondo Malan e Girolamo Sirchia per gestire correttamente i trapianti (allora limitati al rene) nel Nord Italia; 5) legislazione: i diversi paesi si attivarono a consentire sempre nuovi trapianti. In Italia, per esempio, il Ministero autorizzò il trapianto di cuore in data 11 novembre 1985.

La sequenza dei primi interventi successivi a tale data è curiosamente simile a quella del '67-68 iniziata da Barnard. Il primo intervento fu infatti eseguito il 14 novembre a Padova (Vincenzo Gallucci), il secondo quattro giorni dopo, il 18 novembre, al Policlinico San Matteo di Pavia (Mario Viganò); il terzo a Bergamo, il 23 novembre 1985 (Lucio Parenzan).

Il trapianto vittima dei suoi successi

La carenza di organi per soddisfare i bisogni dei pazienti in lista d'attesa emerse sin da quando l'attività di trapianto cominciò a diventare routine ospedaliera con risultati progressivamente migliori. Il trapianto diventò «vittima dei suoi stessi successi» e ben presto ci si accorse che gli organi non potevano bastare per tutti i pazienti in lista d'attesa.

Nel 1996 il problema fu affrontato dal Council of Europe che affidò a un Comitato di esperti il compito di analizzare gli aspetti organizzativi della cooperazione nel trapianto degli organi. Il Comitato, dopo aver sentito il parere di oltre 500 professionisti dei trapianti e di 20 Società Scientifiche internazionali produsse un documento ufficiale, promulgato nel 1998 («Meeting the organ shortage: current status and strategies for improvement of organ donation») con proposte e priorità d'azione¹².

In origine, negli anni '70 e nei primi anni '80 i donatori erano considerati accettabili soltanto se di giovane età e con caratteristiche cliniche generali ottimali. Per sopperire alla carenza si utilizzarono organi da donatori sempre meno giovani e valse la regola che prevede di trovare «il ricevente giusto per l'organo giusto», o meglio «l'organo più adatto per ciascun ricevente». Si introdusse il concetto di «donatore marginale» e di «organo marginale» e furono attivati programmi di impiego chirurgico di tali organi (es. *double kidney*), e ottimizzazione degli organi disponibili (es. *split liver*) e di rimodellamento chirurgico adattativo degli organi (es. polmone). Parallelamente ogni stato si attivò con politiche di promozione sociale, di divulgazione e di informazione per determinare nella popolazione un atteggiamento favorevole alla donazione degli organi e per diffondere in generale la cultura del trapianto.

Si costituiscono anche le prime associazioni volontaristiche di cittadini per la promozione della cultura della donazione e del trapianto di organi. In Italia è del 1971 la nascita a Bergamo della A.D.O.B. (Associazione Donatori Organi Bergamo), presto trasformata in A.I.D.O, dove la «I» sta per Italiana al posto della «B» di Bergamo.

Gli anni '80: la riscoperta dei donatori a cuore non battente

Sin dagli anni '80 si pose nuova attenzione ai «vecchi» donatori che ora, in alternativa ai DBD, poterono essere chiamati DCD, acronimo che ha ormai sostituito, soprattutto nei paesi anglosassoni, il termine NHBD.

L'interesse per i donatori a cuore non battente in realtà non fu mai completamente abbandonato. Anzi furono approfonditi gli studi di tecniche finalizzate a ridurre i danni da ischemia calda: tecniche idonee alla preservazione migliore degli organi dopo la cessazione della circolazione spontanea. Nel novembre 1975 Garcia-Rinaldi descrisse un catetere progettato dal suo gruppo per la preservazione *in situ* dei reni di donatori a cuore fermo¹³. Questo catetere a triplo lume e doppio pallone (*Double-balloon-triple-lumen: DBTL*) era progettato per essere inserito attraverso l'arteria femorale nell'aorta e isolarne - gonfiando i due palloni - il segmento dove originano le arterie renali. In questo modo, attraverso il terzo lume, è possibile perfondere con liquidi freddi i reni e preservarli *in situ* all'interno del corpo del morto. Il suo vantaggio è la possibilità di essere inserito al capezzale della salma, in Pronto Soccorso, in Terapia intensiva e anche, non necessariamente però, in sala operatoria.

Il vero impulso alla riscoperta dei donatori NHB fu dato in Olanda nei primi anni Ottanta dal gruppo di Maastricht guidato da Gauke Kootstra, per ampliare il pool dei donatori, assolutamente insufficiente a far fronte alle esigenze crescenti dei riceventi in lista d'attesa.

Le tecniche di prelievo erano state nel frattempo migliorate dal Centro Trapianti di Maastricht¹⁴. In particolare erano stati fatti lavori pionieristici su due aspetti importanti per la prognosi degli organi prelevati da NHBD relativamente alla loro preservazione: 1) *in situ* (mediante raffreddamento selettivo con catetere DBTL modificato); 2) *ex vivo*, dopo il prelievo (preservazione meccanica con macchina di perfusione renale).

I workshop di Maastricht

Negli anni Novanta si tennero a Maastricht due importanti workshop internazionali sul tema NHBD. Nel primo, svoltosi nel 1994, furono proposte le quattro possibili categorie di donatori: I. Deceduto all'arrivo in ospedale; II. Rianimato senza successo; III. Arresto cardiaco atteso; IV. Arresto cardiaco in donatore in corso di accertamento di morte encefalica.

Nel 1995 si tenne il secondo nel quale fu dato a quattro esperti provenienti da Spagna, Olanda e Belgio il compito di stilare un riassunto del lavoro svolto: ne nacquero le cosiddette «Raccomandazioni di Maastricht»¹⁵.

Nonostante la spinta impressa dai workshop di Maastricht, il trapianto da NHBD non ha avuto una diffusione estesa ed è rimasto limitato a pochi centri di trapianto e al Giappone, dove il concetto di «morte cerebrale» è stato introdotto solo recentemente nella legislazione, senza essere ancora diffusamente accettato dalla popolazione, e i donatori DCD forniscono ancora la stragrande maggioranza degli organi trapiantabili. Le categorie di DCD sono sostanzialmente ridotte a due: 1) donatori controllati (categoria III di Maastricht); 2) donatori non controllati (tutte le altre categorie, anche la IV, sebbene da alcuni sia considerata «controllata»).

I primi sono quei soggetti in coma profondo, ma senza tutti i criteri per la diagnosi di *brain death*, in cui la morte avviene dopo sospensione del trattamento ventilatorio, ovviamente concordata con la famiglia in presenza di volontà donativa. La morte per arresto di cuore può essere attesa e programmata (controllata) ai fini del prelievo. Sono i casi più simili ai primi NHBD, dell'epoca *pre-brain-death*.

I secondi sono quei soggetti in cui un arresto di cuore improvviso e imprevedibile viene trattato con manovre rianimatorie che risultano inefficaci; la sua morte non è prevedibile, quindi non controllata.

Programmi e tecniche di prelievo dopo morte cardiaca

I programmi di prelievo da DCD si sono distinti in base al tipo di donatori cui sono stati orientati. Nei paesi anglosassoni (USA, Canada, Gran Bretagna, Olanda) e nel Belgio si sono concentrati sui DCD «controllati»; nei paesi mediterranei (Spagna, Francia, Italia) sui «non controllati».

Anche le modalità di preservazione degli organi sono diverse in base alle esperienze e ai tipi di donatori arruolati: i donatori controllati possono essere condotti più rapidamente alla sala operatoria di prelievo e non necessitano di tecniche di preservazione di lunga durata; al contrario quelli non controllati hanno bisogno di tempi di preservazione lunghi per esigenze logistiche e in questi casi si ricorre alla circolazione extracorporea (ECMO: *Extra-Corporal Membrane Oxygenation*) *post-mortem*, che consente attese di 4-6 ore prima dell'estrazione degli organi.

Le tecniche di prelievo sono pure diverse in base al tipo di organi che vengono prelevati: reni, polmoni, fegato, pancreas. La procedura generale segue le indicazioni fornite nel secondo *Workshop* di Maastricht ed è la seguente: dopo aver constatato la inutilità della prosecuzione delle cure intensive, queste vengono sospese; quando il cuore è fermo (nel caso di donatori controllati) o immediatamente dopo la sospensione delle manovre rianimatorie (donatori non controllati), viene iniziato il cosiddetto «*no touch period*», in cui viene sospesa ogni azione sul cadavere; la durata di questo periodo varia da 5 minuti (es. In Spagna) a 20 (in Italia) e serve ad accertare la morte secondo le modalità prescritte dalle diverse legislazioni. Dopo l'accertamento della morte è possibile iniziare le procedure per il prelievo degli organi: vengono ripresi il massaggio cardiaco esterno e la ventilazione in ossigeno puro, fino al momento in cui si inizia la preservazione *in situ* degli organi, ricorrendo anche alla ECMO.

Reni, polmoni, fegato

Le principali esperienze europee di trapianto di reni da NHBD sono quella di Leicester in Gran Bretagna, a cominciare dal 1992, quella di Maastricht in Olanda, entrambe relative a donatori controllati; quella spagnola di Madrid, a cominciare dal 1996 e di Barcellona, entrambe relative a donatori non controllati.

Il primo trapianto di polmone nell'uomo fu effettuato nel 1963 a Jackson negli Stati Uniti da James D. Hardy, con un organo prelevato da un NHBD di prima generazione. Il ricevente morì 18 giorni dopo, ma con una buona funzionalità polmonare. Negli anni successivi la pratica fu quasi abbandonata. L'interesse al trapianto polmonare da DCD fu reintrodotta da Thomas M. Egan a Chapel Hill nel 1991, dopo una serie di esperimenti, sulla base del concetto che il polmone può rimanere vitale per un certo tempo dopo la morte, grazie alla riserva di ossigeno rimanente negli alveoli. Nel 1995 Robert Love, all'Università del Wisconsin, riportò il primo caso riuscito di trapianto singolo di polmone da un DCD controllato. Altri trapianti furono eseguiti sempre negli Stati Uniti, a Saint-Louis e in Gran Bretagna a

Newcastle-upon-Tyne.

Nel 2001 Stig Steen riferì un caso analogo, da DCD non controllato, effettuato a Lund, in Svezia: il donatore era un uomo di 54 anni colpito da infarto del miocardio, morto in ospedale dopo una rianimazione cardiopolmonare di 50 minuti. Ciò ravvivò l'interesse per la pratica a livello mondiale. Steen introdusse per primo il concetto di riperfusione *ex vivo* a circuito chiuso come metodo non solo per valutare il polmone prima del trapianto ma anche per rivitalizzare fuori del cadavere i polmoni di qualità non ottimale.

L'esperienza spagnola iniziò nel 2002 al Clinico Hospital San Carlos di Madrid con il prelievo di un polmone da donatore di categoria I. Da quel momento, ogni anno il 12-13% di polmoni trapiantati proviene da NHBD. Per quanto riguarda le specifiche tecniche di preservazione del polmone si procede con il posizionamento di due tubi per drenaggio pleurico attraverso i quali infondere liquidi freddi di perfusione.

Fino a pochi anni fa il prelievo di fegato da DCD non era considerato proponibile per il trapianto, a causa del rischio troppo elevato di *Primary Non Function* e di complicanze biliari conseguenti all'elevato periodo di ischemia. Oggi il prelievo è eseguito in donatori controllati, soprattutto negli Stati Uniti: Pittsburgh, Philadelphia, Madison (University of Wisconsin). Per i donatori non controllati esistono esperienze soprattutto spagnole. In questi casi l'obiettivo di minimizzare il tempo di ischemia è raggiunto attraverso diverse tecniche: 1) Donatori controllati: perfusione fredda *in situ* tramite incannulamento dei vasi femorali con catetere DBTL o attraverso accesso diretto ai vasi iliaci; con o senza applicazione topica di ghiaccio e di raffreddamento della superficie corporea. 2) Donatori non controllati: a) supporto cardio-polmonare esterno con contropulsazioni addominali (CPS) (Ospedale Juan Canalejo di La Coruña); b) by-pass cardiopolmonare (CPB) (Ospedale San Carlos, Madrid).

Il futuro

Oggi i programmi di *procurement* da DCD e da DBD coesistono in molti paesi con risultati qualitativamente buoni ma quantitativamente insoddisfacenti a coprire le esigenze dei pazienti in lista. Una prospettiva assai interessante per il futuro di medio periodo sembra essere quella offerta dai sistemi, in fase di studio e sperimentazione, di ricondizionamento, valutazione e perfusione degli organi *ex vivo*, per consentire di prelevarne di più in sicurezza, senza aumentare i rischi del loro successivo utilizzo per un trapianto.

Assumendo la prospettiva di tempo indefinibile cui si accennava all'inizio di questo testo, si può oggi immaginare - evidentemente con enorme margine di errore - un futuro in cui l'epopea dei trapianti di questo turno di secolo si sarà dimostrata assai utile per i singoli individui, troppo pochi, ma altrettanto iniqua per la società. Infatti si sarà palesato l'equivoco di fondo su cui si è fondata, intriso di inconsapevole iniquità strutturale, esso stesso fonte di ben più gravi iniquità derivanti da azioni criminali di commercio di organi nei paesi sottosviluppati¹⁶. Sarà apparso come un sistema complesso e divoratore di risorse basato su una sostanziale, paradossale fragilità: l'impossibilità a priori di soddisfare tutti i bisogni di tutti i bisognosi, in qualunque tipo di società. Sostituire un organo malato con un altro sano diventa iniquo se la fonte del secondo è un individuo della stessa specie che deve rinunciare a esso da vivo o decidere di donarlo dopo la morte. Una società giusta non avrà potuto accettare di investire risorse in un sistema antisociale nel profondo. Il paradosso di Achille e della tartaruga avrà avuto una soluzione gordiana nel momento in cui la tartaruga si sarà fermata.

Si può dunque ipotizzare, in un futuro indefinibile, un graduale tramonto non già dei trapianti, ma della necessità di legarli a una donazione. Non più organi vivi di un soggetto morto per rimpiazzare organi morti di un soggetto vivo, ma organi su misura, prodotti e sintetizzati, a caro prezzo, ma senza limiti quantitativi. E, forse, auspicabilmente, una maggiore capacità di prevenzione e di cura precoce delle patologie che portano alla necessità di una sostituzione di organi, con il progressivo passaggio da una *Medicina dei trapianti* a una cosiddetta *Medicina estrema*, che dei trapianti potrebbe anche non avere più bisogno. Con questo ribaltamento di prospettiva Achille, forse, potrà raggiungere la tartaruga.

Conclusioni

In queste pagine non si è dato spazio a molte tappe storiche fondamentali nel campo dei trapianti e a molti pionieri che hanno determinato con i loro studi e le loro esperienze i progressi che hanno portato ai risultati attuali. Studiare la storia – sosteneva un amico storico della Grecia antica – è importante perché si rende giustizia a chi non lo può più fare da solo. Non sappiamo quindi se sia giusto ricordare, tra i molti che meriterebbero di essere citati, soltanto alcuni dei nomi che hanno fatto la storia mondiale o nazionale dei trapianti. Ci proviamo: Emerich Ullmann, Alexis Carrel, Peter Medawar, Willem Johan Koff, Belding Scribner, Ray D. Owen, Margaret Billingham, Jean Dausset, Baruj Benacerraf, George Davis Snell, David Hume, Roy Cohn, Richard Lower, Norman Shumway, Thomas Starzl, James Hardy, Martin L. Dalton, William Kelly, Richard C. Lillehei, Pietro Valdoni, Paride Stefanini, Raffaello Cortesini, Carlo Umberto Casciani, Giuseppe Salvatore Donati.

Sappiamo di averne dimenticati molti e importanti e ce ne scusiamo. Ma ci scusiamo anche di non poter citare, uno a uno, i nomi di tutte quelle persone che hanno consentito, con il dono di un organo o di un tessuto, di migliorare o salvare la vita di altre persone bisognose.

¹ «A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death», *JAMA*, n. 205(6), 1968, pp. 337-40.

² S.D. Shemie, *et al.*, «Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian Forum Recommendations», *CMAJ*, n. 174(6), 2006, pp. 1-13.

³ P. Wertheimer, M. Jovet, J. Descotes, «Diagnosis of death of the nervous system in comas with respiratory arrest treated by artificial respiration», *Presse Med.*, n. 67, 1959, pp. 87-88.

⁴ P. Mollaret, M. Goulon, «Coma dépassé (preliminary memoir)», *Rev Neurol* (Paris), n. 101, 1959, pp. 3-15.

⁵ J.P. Squifflet, «The history of transplantation at the Catholic University of Louvain, Belgium 1963-2003», *Acta Chir Belg*, n. 103, 2003, pp. 10-20.

⁶ G.E.W. Wolstenholme, M. O' Connor (eds), *Ethics in medical progress: with special reference to transplantation*, Little Brown, Boston, 1966.

⁷ N. Zamperetti, R. Bellomo, C.A. Defanti, N. Latronico, «Irreversible apnoeic coma 35 years later. Towards a more rigorous definition of brain death?», *Intensive Care Med*, n. 30, 2004, pp. 1715- 22.

⁸ C.N. Barnard, «A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town», *S. A. Med Journal*, Dec 30, 1967, pp. 1271-74.

⁹ R. Hoffenberg, «Christiaan Barnard: his first transplants and their impact on concepts of death», *BMJ*, n. 323, 2001, pp. 1478-80.

¹⁰ C.N. Barnard, *ibidem*.

¹¹ A. Kantrowitz, «America's first human heart transplantation. The concept, the planning and the furor», *ASAIO Journal*, 1998, pp. 244-52.

¹² Council of Europe, «Meeting the organ shortage. Current status and strategies for improvement of organ donation», Council of Europe, Strasbourg, 1999.

¹³ R. Garcia-Rinaldi, E. Lefark, W. Defore, L. Feldman, G. Noon, J. Jachimczyk, *et al.*, «In situ preservation of cadaver kidneys for transplantation: laboratory observations and clinical application», in *Ann Surg*, n. 182, 1975, pp. 576-84.

¹⁴ G. Kootstra, E. van Heurn, «Non- heartbeating donation of kidneys for transplantation», in *Nature Clin Pract Nephrol*, n. 3, 2007, pp. 154-63.

¹⁵ G. Kootstra, «Statement on Non- Heart-Beating Donor Program», in *Transp. Proc.*, n. 27, 5, 1995, p. 2965.

¹⁶ Direttiva 2010/45/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 7 luglio 2010 relativa

alle norme di qualità e sicurezza
degli organi umani destinati ai
trapianti. In GU dell'Unione europea
6.8.2010, n. 207, p. 14.

rMH 23 Settembre-Dicembre
2012