

TRANSPLANTAREA EXPERIMENTALĂ A PLĂMINULUI (Studii de tehnică chirurgicală)

Z. Csizér, A. Keresztessy-Kosztá, B. Hornyák, Șt. Oláh, M. Herman,
Elisabeta Kőteles, P. Péterffy jun.

De la prima tentativă de homotransplantare experimentală a plămînului la ciine făcută de *Demihov* (1947) (8) și prima aplicare a acestei intervenții executată de *Hardy* (1963). (10) un număr important de studii experimentale și clinice (1—25) marchează drumul anevoios, al acestei chirurgii.

Scopul final este punerea la punct a unei metode de înlocuire a plămînului bolnav, iremediabil distrus sau afuncțional, cu un plămîn prelevat de la un donator voluntar, cadavru proaspăt sau un plămîn conservat.

Obstacolele întilnite în cazul organului respirator s-au dovedit însă mult mai mari ca la alte organe. În afară de impedimentul de bază al homotransplantărilor, intoleranța imunobiologică a homogrefelor, în cazul nostru interven chiar și la autotransplantare o serie de dificultăți de ordin structural-funcțional.

Huggins încă în 1959 arată că venele pulmonare saturate au o tendință accentuată de trombozizare față de alte vene, printr-o activitate tromboplastică specială. Denervarea inevitabilă a plămînului transplantat scade în mod important funcția ventilatoare.

Bucherl și *Nasseri* (1961) în cursul a 40 de autotransplantări pulmonare, cu 11 supraviețuiri peste un an, constată scăderea presiunii parțiale a oxigenului în singele arterial. *Limberg* și *Nasseri* (15) constată prin bronhopirometrie la trei luni după autotransplantare că plămînul reimplantat nu participă decît cu o treime din funcția respiratorie totală. *Nigro* și colab. (18) în anul 1963 observă de asemenea fenomene de hipertensiune pulmonară și de diminuare a consumului de oxigen.

Alikan și *Hardy* (10) în același an execută 68 de reimplantări pulmonare (cu mortalitate de 52%) și stabilesc că mortalitatea cea mai ridicată este în prima săptămînă. După 30 de zile de la intervenție supraviețuirea poate fi considerată ca sigură, dar pneumonectomia sau reimplantarea plămînului controlateral este letală. Toți în același an *Hardy* și colab., pe un lot de 107 auto- și 108 homotransplantări demonstrează că insuficiența respiratorie mortală se poate preveni în caz de pneumonectomie controlaterală, dacă aceasta

este executată lob cu lob lăsându-se pe loc cel puțin un singur lob. La noi în țară *Oancea, Zitti* (19) și colab. realizează 11 autotransplantări cu o supraviețuire maximă de 9 zile. Invocă drept cauză a mortalității întreruperea circulației nutritive bronșice, a circulației limfatice și a nervilor plexului pulmonar.

Ce privește homotransplantarea experimentală a plămînului (denumită după noua nomenclatură allotransplantare) *Faber* și colab. în 1961 stabilesc durată maximă de supraviețuire a ciinilor la 21 zile, în cazul în care nu se aplică măsuri de combatere a reacțiilor imunobiologice.

Cărpinișan, Coman și colab. (1966) primii care fac homotransplantări pulmonare la noi în țară, obțin 47 zile de supraviețuire folosind pentru experiență ciini gemeni.

Blumenstock (1962) obține o supraviețuire de 6 luni dacă administrează droguri imunosupresive ca metotrexatul, asociat cu iradiere totală și transfuzii cu sânge de la donator. Valoarea funcțională a unui plămîn astfel transplantat în a 181-a zi după intervenție a fost numai de 30% din capacitatea respiratorie totală. *Christiansen* și colab. (6) în 1963 nu obțin nici o supraviețuire după homotransplantare, în cazul legării arterei pulmonare controlare. Ei explică scăderea funcționalității plămînului transplantat și prin paralizia motilității cililor mucoasei bronșice.

Toate aceste experiențe, cu rezultate funcționale puțin satisfăcătoare au diminuat speranțele relative la posibilitățile transplantărilor pulmonare.

Noi perspective a deschis cercetărilor prima transplantare pulmonară realizată la om de către *Hardy* (1963) (10). La un bolnav de 58 de ani suferind de cancer bronhopulmonar stîng a efectuat un homotransplant pulmonar de la un donator. Bolnavul a supraviețuit 18 zile și a murit nu din cauza intoleranței imunobiologice a transplantului, ci în urma unei insuficiențe renale. (Bolnavul avea leziuni renale la limita funcționalității încă anterior operației). În perioada de supraviețuire a acestui bolnav saturația de oxigen a sîngelui arterial periferic a crescut de la 87,64% pînă la 98,58%. Studiile morfologice, angiografice-radiologice și histologice au demonstrat că plămînul transplantat a participat la funcția respiratorie și nu a suferit decît leziuni minime micro- și macroscopice. Autorii consideră că tratamentul imunosupresiv făcut cu azathioprin și prednisolon a fost eficace. La toleranța transplantului a contribuit și identitatea grupului de sânge dintre donator și primitor (pînă la 13 teste de grupă și subgrupă).

Pînă în anul 1965 s-au mai efectuat încă două încercări de homotransplant pulmonar, de la om la om, cu mai puțin succes. (*Magovren* și *Yates* în 1963, iar în 1965 *White*).

Experiențele noastre în problematica transplantării plămînului au fost începute în anul 1966. Scopul urmărit a fost însușirea și perfecționarea tehnicii auto- și homotransplantelor precum și găsirea celor mai adecvate metode de premedicație, anestezie, reanimare și tratament postoperator, ca ulterior să trecem la urmărirea și studiul modificărilor complexe ale principalilor parametri ale homeostaziei animalelor purtătoare de transplant. Ne interesează în primul rînd modificările factorilor de coagulare sanguină la aceste animale.

În realizarea acestui scop ne-am bazat pe datele literaturii (1—26) precum și pe experiența noastră cîștigată în laboratorul experimental al lui *C. Cărpinișan* și colab. (3), care au realizat primele transplantări pulmonare experimentale la noi în țară.

Echipa noastră pînă în prezent a executat 33 de transplantări pulmonare dintre care 17 autotransplante și 16 homotransplante.

Material și metodă

Ca animale de experiență am folosit ciini de proveniență, rasă, sex, vîrstă și greutate foarte diferite, în majoritate cîini ciobănești, corciturii, în greutate de

7—16 kg. fără nici o pregătire preoperatorie specială și fără determinări de competență imunobiologică. Nu am folosit ciini gemeni, homozigoți și univitelini.

Ca premedicație anestezică am folosit dilauden, atropină, romergan-atropină, sau clorpromazină cu atropină. Ca anestezie, s-a aplicat narcoză i. v. cu barbitalice (Pentotalsodiu, Baytinal) sau Cloraloză, iar pentru susținerea ventilației am folosit intubația endotracheală aplicând apoi ventilație mecanică cu un aparat respirator funcționând cu oxigen.

Tehnica

După ce la un număr de 17 ciini am efectuat autotransplantări (reimplantări) parțiale sau totale (lobectomie, pneumonectomie) punind la punct tehnica suturii vasculare eversante și tehnica suturii bronșiei la ciine, am trecut la homotransplantări de plămîin sting, preconizînd următoarea tehnică: la donator: incizie largă în cel de al 5-lea spațiu intercostal sting și crearea unui larg cîmp operator cu ajutorul depărtătorului Finochetto. A urmat disecția elementelor hilului pulmonar începînd cu artera pulmonară stîngă, apoi a venelor pulmonare și lăsînd la urmă bronșia. Am ligaturat artera pulmonară stîngă razant pe emergența din trunchiul arterei pulmonare primitive. Venele pulmonare le-am atacat după deschiderea pericardului. Întrucît cele trei ramuri (uneori patru) ale venelor pulmonare sînt prea subțiri, greu de anastomozat și ar necesita 3—4 anastomoze separate, am secționat atriul sting cuprinzînd amбушura tuturor venelor pulmonare și lăsînd în jurul acestora material suficient pentru anastomoză, format din perelele atrial. Bronșia principală stîngă am secționat-o razant pe bifurcația traheei.

Plămîinul prelevat de la donator necesită un tratament special pentru prevenirea coagulării intravasculare și a atelectaziei. În acest scop folosind tehnica lui *Cărpinișan*, am făcut spălarea plămîinului extirpat perfuzîndu-l prin artera sa pulmonară secționată, cu o soluție de glucoză 5% cu adaos de heparină și hidrocortizon timp de 25—30 minute. În același timp plămîinul recoltat a fost ventilat ritmic cu o presiune moderată, însuflîndu-l de 3—4 ori pe minut cu un tub de cauciuc steril prin bontul bronșial.

Pregătirea ciinelui primitor de homotransplant s-a executat cu aceeași incizie și abord ca la donator, uneori executînd această intervenție simultan cu intervenția pe donator. Se procedează la pneumonectomie aplicînd aceeași tehnică, avînd însă grijă de homostază perfectă, evitarea deschiderii cavității pleurale controlaterale, precum și evitarea lezării nervilor pneumogastric și fremic. Elementele hilului, ca artera pulmonară și bronșia, ca și atriul secționat trebuie să asigure material suficient pentru o bună anastomoză și de o calitate cît mai perfectă. La aplicarea pensei pe atriu avem grijă să nu comprimăm artera coronară. Implantarea plămîinului recoltat am început-o cu sutura atriului, urmafă de anastomoza bronșiei și în cele din urmă sutura arterei pulmonare. Pentru suturi vasculare întrebuițăm ace atraumatice cu număr „.000” aplicînd metoda suturilor eversante. În lipsa acestora atraumatice am folosit cu succes și ace chirurgicale Pb și ață subțire, lubrefiată cu ulei de parafină. La sutura bronșiei ne mulțumim cu o sutură simplă cu fir neîntreput.

Durata intervenției la primele șase transplantări a fost de 5—6 chiar și 7 ore, odată cu acumularea experienței această durată s-a redus la două ore.

Tratatamentul postoperator în caz de sutură etanșă a bronșiei, lipsa hemoragiei și obținerea reexpansiunii complete a plămîinului transplant, nu a făcut necesară aspirația continuă în sistem închis a cavității pleurale. Nu am aplicat nici transfuzie de singe, decît o perfuzie de glucoză imediat postoperator, administrînd apoi penicilină și streptomycină subcutanat și intrapleural.

Rezultate, discuții

Din cele 16 homotransplante pulmonare efectuate au pierit în prima, respectiv a doua zi de la operație un număr de 6 ciini. Cauza decesului a fost de cele mai multe ori o greșeală de anestezie sau de tehnică chirurgicală.

cală: prelungirea intervenției peste 3—4 ore, hemoragii intraoperatorie peste 100 de ml, pierderi aeriene din anastomoza bronșică, lezarea pleurei controlaterale. Dintre barbiturice am observat că animalele suportă mai greu anestezia i. v. cu Evipan, și mai bine cu Baytinal. Premedicația cu Dilauden și Atropină are un rol important în prevenirea plămînului umed postoperator.

Un alt lot de 5 animale a pierit în ziua 3—4-a, prezentînd o dispnee pronunțată, edem pulmonar, plămîn complet colobat. Și la aceștia a fost vorba de greșeli de tehnică de sutură vasculară urmată de tromboza precoce a lumenului venos arterial sau a fost vorba de tratarea necorespunzătoare a plămînului donatorului, urmată de coagulare intravasculară, inundarea cu lichid a arborelui bronșic. Socotim că uneori apare edem pulmonar și atunci cînd ventilarea plămînului prelevat și încă netransplantat se face cu presiuni prea mari.

Autopsia cîinilor care au pierit din a 10-a pînă în a 21-a zi după intervenție (la 5 animale) a arătat că plămînul transplantat a suferit necroză și sfacelare pe baza intoleranței imunobiologice. Prin examene histopatologice, a plămînului transplantat, am constatat că semne de rejecție apar uneori încă din primele zile.

Din punct de vedere funcțional nu am urmărit spirografic capacitatea respiratorie a plămînului transplantat. Am urmărit doar funcționalitatea plămînului prin radioscopii și radiografii repetate. Am constatat că la cîinii la care transplantarea s-a făcut fără greșeli de tehnică, plămînul apare clar și reexpansionat din punct de vedere funcțional în prima săptămîină, însă din momentul cînd intervine procesul de rejecție devine atelectatic, retractat, afuncțional.

În concluzie după primele noastre auto- și homotransplantări pulmonare putem afirma că am reușit să punem la punct tehnica grefării.

Mortalitatea postoperatorie imediată ca și la alți autori rămîne încă ridicată, aproape 50%. Supraviețuirea maximă ce am obținut-o a fost de 21 de zile. Desigur această durată de supraviețuire se poate prelungii prin folosirea substanțelor imunosupresive și prin folosirea donatorilor gemeni homozigoți și univitelini.

Socotim că după 10 zile de supraviețuire, la lotul de animale fără complicații operatorii, se poate trece la investigații funcționale și biologice.

Bibliografie

1. ALICAN F., HARDY J. D.: J.A.M.A. (1963), 183, 10, 849; 2. BORRIE J., LICHTER I.: Thorax, (1964), 19, 5, 383; 3. CĂRPIȘAN C., COMAN I. și colab.: comunicare personală; 4. CHIGA SHI SUZUKI: Z. Tuberk. (1965), 123, 4 6, 135; 5. CHRISTIANSEN K. A.: Arch. Surg. (1965), 90, 1, 38; 6. CHRISTIANSEN K. A.: Arch. Surg. (1963), 86, 3, 495; 7. DAVIES L. G.: Thorax (1965), 20, 6, 481; 8. DEMIHOV V. P.: Z. Arg. Fortbild. (1959), 6, 329; 9. GAGO O. și colab.: J.A.M.A. (1965), 191, 4, 106; 10. HARDY J. D. și colab.: J.A.M.A. (1963), 186, 12, 1065; 11. KOFFMAN J.: Le Poumon (1965), 21, 7, 867; 12. LARGIARDER F. și colab.: Dis. Chest. (1966), 49, 1, 1; 13. LARGIARDER F. și colab.: Arch. Surg. (1965), 91, 5, 801; 14. LARGIARDER F. și colab.: Schweiz. Med. Woch. (1965), 35, 1151; 15. LINBERG F. J. și colab.: J.A.M.A. (1961), 178, 5, 486; 16. MAC PHEE J. W., WRIGHT E. S.: Lancet (1964), 7326, 192; 17. MAC PHEE, WRIGHT E. S.: J. Chir. Paris. (1964), 88, 6, 481; 18. NIGRO S. L.: J.A.M.A. (1963), 183, 10, 854; 19. OANCEA T., ZITTI E.: Rev. Sănăt. Mil. (1965), nr. special, 226; 20. PATEL J. CL.: Press Med. (1964), 72, 16, 927; 21. RICHARDS V. și colab.: Am. J. Surg. (1965), 110, 2, 258; 22. ROSTIK ZAJTCHUK, OTTO GAGO, WILLIAM E. ADAMS: J. Thoraco a. Cardio vasc. Surg. (1967), 53, 1, 109; 23. SHAW K. M., BURTON N. A.: Thorax (1964), 19, 2, 180; 24. WANDERHOEFT P.: Acta Chir. Belg. (1965), 64, 2, 314; 25. WALDHAUSSEN J. A. și colab.: J.A.M.A.: (1965), 191, 12, 1002; 26. WHITE J. J. și colab.: Card. Med. As. J. (1966), 94, 23, 1199.