

TRANSPLANTUL DE MÂNĂ - O PROVOCARE A CHIRURGIEI PLASTICE

DINU I. DUMITRAȘCU, ALEXANDRU V. GEORGESCU

Clinica de chirurgie plastică și microchirurgie reconstructivă, UMF „Iuliu
Hațieganu”, Cluj

Rezumat

Referatul prezintă o problemă de mare interes a chirurgiei moderne, analizată într-o incidență monografică. Se expun mai întâi premisele care au condus la dezvoltarea acestui capitol de mare responsabilitate și cu deosebit impact asupra calității vieții. Un scurt istoric expune etapele premergătoare. Se analizează pe larg, pe baza experienței din literatura recentă, strategia și tehnica transplantului de mână, apoi terapia imunosupresivă în dinamica ei și principiile reabilitării. Imunologiei i se acordă importanța cuvenită și pe baza informațiilor sintetizate este discutată problema rejetului. Reține atenția cuvenită și aspectul bioetic și medicolegal al intervenției.

Cuvinte cheie: transplant, mână, bioetică.

HAND TRANSPLANTATION - A PROVOCATION OF THE PLASTIC SURGERY

Abstract

The article presents a much debated subject of the modern surgery. First, the background and the historical information of the theme are discussed. Then, according to literature data, the experimental studies, surgical techniques, immunosuppressive therapy and rehabilitation are described. The bioethical and medico legal aspects of the hand transplantation are also taken in consideration.

Keywords: transplantation, hand, bioethics.

Premize

Deși minimalizată uneori și privită ca o activitate “de lux”, chirurgia plastică a existat încă din antichitate. Prioritățile care se impuneau atunci erau de ordin estetic și priveau cu deosebire refacerea feței (a nasului în principal), după plăgi, mușcături de animale sau secționările punitive dictate de legile crude ale timpului. Medicina egipteană, greacă și romană, în orient cea chineză, dispuneau de variate procedee de reconstrucție care se bazau pe autogrefa de piele.

În perioada Renașterii s-a pus la punct rinoplastia cu lambouri de piele pediculate, prelevate din vecinătate sau de pe antebraț (Branca, tatăl și fiul, în Sicilia). Gaspere Tagliacozzi, care își crease deosebită faimă prin reușitele sale, a publicat la Bologna, în 1597, un prim tratat intitulat *Chirurgia curtorum per insitionem* (adică, în termeni ad-hoc, “chirurgia defectelor prin altoiuri”, lambourile de azi). Tot în acea perioadă, poetul italian Calenzio amintește

despre un sclav care și-a donat nasul spre a fi implantat stăpânului său. Ar fi primul homotransplant.

În jurul anului 1000 dC amerindienii de nord și de sud practicau transplantul de dinți, așa cum arată cercetările arheologice. Abia în 1880 s-a efectuat pentru prima dată și transplantul de cornee la om.

Pentru ca progrese mai însemnate să poată avea loc în chirurgia de transplant, au trebuit descoperite mai întâi antisepsia și anestezia (sec. XIX). La fel de importantă era și cunoașterea antigenității tisulare, începută prin Karl Landsteiner, care a descris în 1901 sistemul sanguin ABO, apoi factorul Rhesus (premiul Nobel, 1930). Alexis Carrel pune la punct în 1902 o tehnică de sutură vasculară care făcea posibilă irigația grefelor, iar în 1904 realizează alături de chirurgul american Guthrie primul transplant experimental de inimă (la porc). Tot el a imaginat cultura *in vitro* de celule și țesuturi (premiul Nobel, 1912). S-a preocupat insistent de problematica transplantului și descrie dinamica “rejetului”, invocând faptul că “țesuturile sunt specifice individului căruia îi aparțin”.

În al doilea război mondial Peter Medawar folosește

Articol intrat la redacție în data de: 18.02.2010

Acceptat în data de: 20.04.2010

Adresa pentru corespondență: d.dumitrascu@yahoo.com

cu succes transplantul de piele la marii arși, după studii îndelungate asupra grefelor (premiul Nobel, 1960). Primul transplant renal a fost realizat în 1954, între gemeni monoziagoți (Joseph Murray, la Boston). Primul transplant hepatic are loc în 1963 și primul transplant cardiac în 1967 (Christian Barnard, la Cape Town), succese operatorii, dar nu și pe termen lung. Ulterior s-a dezvoltat rapid terapia imunosupresivă, în 1972 fiind introdusă cyclosporina [1], care a redus sensibil riscul de rejec.

Studii experimentale

De subliniat că încă din secolul XVIII s-au efectuat unele experimente de transplantare a tendoanelor musculare la diferite specii animale (John Hunter). La 1804 Bornia obține prima alogrefă de tendon la oaie.

Primul model experimental complex, menit să pregătească realizarea transplantului de mână, a fost pus la punct în 1977 de Saphiri și Cerra. În deceniile următoare au fost publicate variate studii care propuneau transplantul compozit la șobolani, porci sau primare. Cel mai des a fost utilizat modelul pe șobolani [2]. Pentru a se stimula cât mai puternic rejecul, s-a recurs în cele mai multe cazuri la două specii diferite (heterotransplant) [3].

Principiul intervenției constă generic în transplantarea membrilor posterioare între specii cu incompatibilitate antigenică atestată, sub anestezie generală. Durata ei medie este de 60 minute, iar timpul de ischemie de 30 minute. Se efectuează mai întâi osteosinteza centromedulară cu ajutorul unui ac. Urmează suturile vasculare și ale nervului sciatic, cu fir 9-0 monofilament. Reconstrucția musculaturii și a tegumentelor se face cu fire 4-0. Membrile grefate se acoperă cu termoplast, pentru a se evita autofagia [4,5].

Antibioterapia profilactică este necesară. Imunosupresia s-a efectuat după diverse scheme, pe loturi comparative, recurând-se în general la tripla asociere *Tacrolim + Mycophenolat Mofetil + Prednisolon*, în doze diferite.

Postoperator se investighează mulți parametri clinici și paraclinici pentru surprinderea cât mai precoce a momentului de instalare a eventualului rejec acut [5]. Se urmărește de asemenea atent recuperarea morfofuncțională, înregistrându-se dinamica formării calusului, a cicatrizării inciziei, a regenerării nervoase, a contractilității musculare etc.

Istoric

La om înlocuirea unui membru grav afectat printr-unul sănătos preluat de la altă persoană aparține, în istorie, legendei. Astfel, în tradiția vechilor scrieri creștine se spune că sfinții Cosma și Damian (doi frați gemeni de origine arabă, primul medic, al doilea chirurg) au substituit piciorul gangrenat al unui creștin alb, în timp ce dormea, cu piciorul sănătos al unui maur, atunci mort [7]. Iconografia redă cu fidelitate scena miracolului, pictându-se în negru

piciorul transplantat.

Replantarea a constituit, pentru medicina științifică, o etapă indispensabilă intervenției mult mai complexe de transplantare. Se reține că în 1814 chirurgul William Balfour a realizat cu succes prima replantare a vârfului unui deget [8]. Replantarea antebrațului a fost efectuată abia în 1962, la un copil de 12 ani, de către Ronald A. Malt.

Procesul criminalilor naziști de la Nurenberg (1945) a condamnat "experimentul pe om" din iarna 1942, prin care s-a preluat omoplatul unui deținut sănătos din lagărul Rawensbruck pentru a se înlocui cel afectat de osteosarcom al unui bolnav (Ladisch). În apărare, acuzatul (un doctor Geohart) a declarat grefa ca reușită: "brațul a fost salvat, omoplatul grefat a fost tolerat și până în 1945 cancerul nu a reapărut" (cf. Christian Bernadec, "Medicii blestemați", Ed. Pol., 1970).

Prioritatea tehnică în transplantul de mână revine unei echipe chirurgicale din Ecuador, care a publicat în 1964 experiența sa. Imunosupresia era însă deficitară pe atunci, încât după două săptămâni s-a produs rejecul.

După 30 ani, încurajat de experiența acumulată în laboratoarele experimentale, dar și de eficiența mult amplificată a noilor medicamente imunosupresoare, DuBernard, la Lyon, realizează cu echipa sa, în 23 septembrie 1998, un alt transplant de mână, cu succes cert, verificat în timp. Pacientul (Clint Hallam) a întrerupt însă terapia imunosupresivă și fizioterapeutică recomandată, astfel că apare sindromul de rejec și mâna grefată a trebuit să-i fie amputată în 2001 de altă echipă operatorie (la Londra).

Primul transplant viabil datează din 1999 și i se atribuie profesorului Lanzetta (Monza, Italia). După el, în același an, au mai fost semnalate alte două succese în China și unul în Statele Unite.

Strategia și tehnica transplantului de mână

Intervenția este de o mare complexitate, astfel că durează în medie 12,5 ore, adică de două ori mai mult decât transplantul inimii (durată medie 6-8 ore).

Procedura începe prin selectarea cu grijă a donatorului. Se caută ca membrul superior să fie cât mai asemănător biometric cu cel al pacientului: dimensiuni, culoare, textură. Un control radiografic este indispensabil, pentru detectarea unor leziuni scheletice inaparente [9].

Chirurgul alege tranșa de secțiune cea mai avantajoasă, în raport cu statutul morfopatologic al primitorului, dar și cu exigențele operatorii. De regulă linia se situează deasupra articulației gâtului mâinii, pe antebraț. După ce tegumentul este incizat, se identifică și se disecă metodic toate structurile anatomice: vase sanguine, nervi, mușchi și anexele lor. Radiusul și ulna sunt secționare cu osteotomul electric. Bontul de amputație al donatorului se prelucrează astfel încât să asigure o "protezare" estetică [10].

Segmentul amputat este perfuzat cu doi-trei litri de soluție Belzer, răcită la 4 grade Celsius, pentru drenarea

sângelui în totalitate. Se împachetează în câmpuri sterile, se protejează în trei ambalaje concentrice sterile și se conservă la rece.

În paralel, se revizuieste bontul primitorului, urmărindu-se condițiile anatomice cele mai bune pentru tehnica suturării care urmează. Primul pas este osteosinteza celor două oase ale antebrăului, folosindu-se o placă prinsă cu șuruburi. Pentru stimularea formării calusului se introduce câte o grefă din creasta iliacă în fiecare focar osos (ulnar și radial). Se face apoi reconstrucția mușchilor flexori profunzi și a tuturor extensorilor. Restabilirea circulației începe prin sutura arterelor ulnară și radială, practică cu fir monofilament 9-0. Următoarea secvență constă în sutura microchirurgicală a unui număr cât mai mare posibil de vene, pentru a se preveni suferința venoasă a grefei. După o perfuzie cu 250 ml *Dextran 40* se face declamparea și se eliberează tourniquetul. Mâna transplantată își recapătă culoarea și temperatura. Pasul următor îl constituie neurorafia nervilor median și ulnar, cu fir 10-0. A mai rămas de făcut sutura flexorilor superficiali, pe fața volară a antebrăului. Ultimul timp operator este sutura tegumentului, folosind lambouri triunghiulare în straturi anatomice [11,12].

Pentru monitorizarea mai sensibilă a toleranței imune, se asigură și o „*grefă santinelă*” pe coapsă, care constă dintr-un fragment de piele liberă despicată (GPLD) prelevată de la același donator. Rolul său este de a releva primele semne ale rejetului acut.

Postoperator se menține perfuzia cu *Dextran 40* timp de șapte zile, cu debitul de 20 ml/h. Pe același interval se administrează și *aspirină* 150 mg/zi. Pentru prevenirea infecțiilor se asigură antibioterapie cu spectru larg.

Imunosupresia se realizează prin protocoale asemănătoare, cu diferențe mici între centrele existente de transplant de mână. În dinamică are două etape: perichirurgicală și de menținere (totdeauna cu triplă asociere!) [13].

1. Preoperator, cu două ore înainte, se administrează 20 mg anticorpi monoclonali anti-CD25 (*Simulect*). Postoperator se continuă timp de 30 zile cu asocierea: *Tacrolim (FK506) (Prograf)* 15-20 ng/ml – ajustat după nivelul sanguin obținut –, *Mycophenolat mofetil (MMF) (Cell Cept)* 2 g/zi și *Prednison* 250 mg în prima zi, apoi 20 mg/zi.

2. Terapia de menținere asociază *Tacrolim* 5-10 ng/ml, *MMF* 1g/zi și *Prednison* 10 mg/zi.

Programul de reabilitare

Pacientul este monitorizat după un program riguros. În primele cinci luni se urmăresc zilnic testele sanguine de rutină și concentrația *FK506* în sânge. Lunar se dozează proteina C reactivă, VSH, imunoglobulinele, proteinograma, anticorpii anti-virus Epstein Barr. Hemoleucograma se controlează la intervale de trei luni.

Explorarea clinică include următoarele explorări

lunare: Rx toracic, eco-doppler la nivelul transplantului (pentru fluxul sanguin din anastomoze și periferie), radiografie locală (pentru monitorizarea calusului), EKG și control dermatologic. Trimestrial se indică examen oftalmologic, ORL și CT toracic. Semestrial se repetă ecografia abdominală.

Un rol decisiv în succesul transplantului de mână are programul complex de reabilitare, care trebuie individualizat atent după evoluția fiecărui bolnav. El cuprinde trei obiective esențiale: restabilirea activității motorii (flexorii și extensorii), reeducarea senzorială și reintegrarea corticală.

Debutul fizioterapiei este indicat cât mai rapid după dispariția edemului postchirurgical. În primele șase luni se efectuează câte două ședințe pe zi, cu durată variabilă, sub supravegherea unui specialist competent. Ulterior numărul exercițiilor poate fi redus, impunându-se însă zilnic, până la reluarea activității obișnuite și revenirea la lucru. Din ziua 60 se asociază și electrostimularea, câte două proceduri pe zi. Ședințele programate se însoțesc treptat de terapia ocupațională. Performanța funcțională se evaluează clinic și prin electromiografie, dinamometrie, diferite teste.

Consilierea psihologică are o extremă importanță. Se recomandă zilnic în prima lună și săptămânal în următoarele trei luni. Urmărește două obiective esențiale: restabilirea progresivă a funcției sensitivo-motorii normale a mâinii transplantate și integrarea ei în plan psihic – conștientizarea *self*-ului – pentru a fi privită ca element anatomic identificat cu propriul corp.

Spitalizarea post-intervenție nu depășește în general 30 zile.

Atunci când se suspectează apariția rejetului sunt indicate biopsii cutanate.

Particularități imunologice

Spre deosebire de organele solide transplantate, mâna este formată din țesuturi diferite, fiecare având gradul său specific de imunogenitate. Răspunsul imun cel mai puternic îl au pielea și țesutul limfoid. Din acest motiv, multă vreme se credea că pentru transplantul de mână (o intervenție *lifestyle saving* și nu *life saving*), imunosupresia puternică nu justifică riscurile asumate. Studiile experimentale din ultimele două decenii, precum și experiența clinică a primelor transplanturi de mână, au reprezentat totuși un succes – grefele compozite au fost tolerate și cu doze reduse de imunosupresoare. Explicația fenomenului este pusă pe seama celor două capacități ale țesutului limfoid din grefă, reprezentat de măduva osoasă și nodulii limfatici. Pe de o parte, acesta poate induce sindromul grefă contra gazdă, dar poate și modula răspunsul imun al gazdei, inducând toleranța imunologică. Astfel imunogenitatea întregului membru este mult mai mică decât a tegumentelor sau a structurilor limfoide luate separat [14].

Complicația cea mai redutabilă în transplantul de mână, la fel ca pentru orice transplant, este rejețul (fie el acut sau cronic). În 70% din cazurile comunicate până în prezent, a existat cel puțin un episod de rejeț acut. Tratamentul primului episod a fost realizat, la 78% dintre pacienți, cu doze mari de steroizi intravenos. Pentru episoade următoare, alături de steroizi (i. v. sau oral), s-au administrat topic, tacrolim și sistemic, basiliximab sau antitimocitoglobuline. Datorită diagnosticului precoce, toate episoadele de rejeț acut din literatură au fost reversibile. În perioada de 11 ani, care a trecut de la primul transplant de mână viabil, nici un caz de rejeț cronic nu a fost descris.

Aspecte bioetice și medicolegale

Transplantul de mână reprezintă un act medical grevat de mare tensiune existențială pentru bolnavul infirm care beneficiază de el. După față, mâinile sunt al doilea element identitar, prin forma și plastica lor. Exercițiul totodată și un rol important în comunicare și în exprimarea stărilor emoționale. Au devenit de aceea, ca și la primatele antropoide, factor major de integrare socială: salutul, mângâierea, îmbrățișarea, dar și lovitura de palmă, pumnul etc. [15]. Prin mișcarea mâinilor s-a dezvoltat un limbaj gestual specific, care a atins la surdomuți o capacitate foarte sensibilă de exprimare.

Mâna transplantată reprezintă “un corp străin”, ea aparține “altuia”, se disociază de propria personalitate, de unde și problemele delicate ale integrării ei în unitatea psihosomatică a organismului receptor. Chirurgul trebuie de aceea să se asigure și de toleranța psihologică, pe lângă cea imunitară, de bază [16]. Unitatea funcțională creier-mână se obține prin conștientizarea interrelațiilor bisensuale dintre ele.

Consimțământul informat care se impune în prezent pentru toate intervențiile cu risc, în acest caz include mult mai multe aspecte. În primul rând este complianța pentru terapia imunosupresivă, de care pacientul trebuie convins că trebuie acceptată pentru toată viața. La fel de importantă este și conștientizarea riscurilor posibile: rejețul, cu deosebire, dar și sensibilitatea crescută la infecții și neoplazii, de unde imperativul controalelor periodice. Mobilizarea disciplinată în efortul susținut de reabilitare a noii mâini este de asemenea prioritară, unică modalitate de a se evita infirmitatea.

Mai multe decizii cheie trebuie luate sub semnul maximei responsabilități. Astfel, care sunt criteriile de selecție și excludere a beneficiarilor? Se exclud bolnavi tarați prin boli asociate grave, ca insuficiența renală, ciroza, cardiopatiile, cancerul ș.a. Unii autori consideră vârsta sub 18 ani, un criteriu de excludere a candidaților pentru transplantul de mână (chiar dacă a fost descris în literatură cazul unui pacient de 6 ani, care a beneficiat de această procedură). Subiecții cu probleme psihice ridică și ei semne serioase de întrebare. Vârsta optimă ar fi cuprinsă între 20-

40 ani. Intervalul de la pierderea mâinii este bine să fie de minimum șase luni, până la o limită (relativă însă!) de trei ani. Se consideră că trecerea unei perioade prea lungi, de la amputația membrului, duce la ștergerea parțială a informațiilor corticale (senzitive și motorii).

O dilemă acută ar putea fi aceasta: transplant sau proteză bionică? Aici intervine cu stringență alt factor important, pe lângă opțiunea individuală: costul. Experiența de până acum sugerează următoarea ierarhizare a procedurilor: replantarea asigură o recuperare de până la 85%, transplantul 75%, robotul 65%. Cenzura economică poate compromite și medicația imunodepresivă continuă, foarte costisitoare.

În balanța beneficiu-cost transplantul de mână implică beneficii considerabile, care se măsoară în creșterea nivelului vieții după eradicarea disabilității produse de absența organului [17]. În permanenta necesitate de reducere a costurilor serviciilor medicale, s-a calculat că în situația transplantului unui singur membru este mai avantajoasă financiar folosirea unei mâini bionice. În cazul transplantului bilateral, costul mai redus al intervenției, față de cel a două proteze bionice, justifică operația.

În ce privește comandamentul hipocratic – *primum non nocere et utilis esse* – intervenția este una din cele mai justificate. O condiție fundamentală se impune: rigoarea tehnică și eficiența imunodepresiei.

Religia, care s-a dovedit un factor important în soluționarea marilor probleme ale bioeticii contemporane, păstrează poziția constructivă și în legătură cu transplantul de membre. Biserica Ortodoxă Română recunoaște transplantul de țesuturi și organe ca o formă de vârf a medicinei actuale. Cu exemplul miracolului realizat de Sfinții medici, Cosma și Damian, refacerea corpului omenesc cu respectul față de modelul creat de divinitate, nu poate fi decât pe deplin justificat.

O frână care restrânge în prezent aplicarea curentă a procedurii este carența donatorilor. Fiind vorba de excizia unui segment vizibil de la cadavru, aparținătorii acceptă mai greu donarea de organ – echivalent al unei profanări – decât în cazul viscerelor din interior. Este un domeniu de psihologie socială în vie remodelare și concepțiile se vor schimba.

Sub aspect judiciar transplantul ridică o problemă derivată: cea a amprentelor digitale, privite ca marker somatic specific de identitate. Coexistența la aceeași persoană a două tipuri diferite de amprente riscă să creeze confuzii imprevizibile în variate circumstanțe.

Bibliografie

1. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ et al. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg*; 1962, 156:337–355
2. Jensen JN, Mackinnon SE, Composite tissue allotransplantation: a comprehensive review of the literature– part 1. *J Reconstr Microsurg*; 2000, 16(1): 57–68
3. Kanatani T, Lanzetta M, Wright B et al. Experimental limb

transplantation Part III: Induction of tolerance in the rigorous strain combination of Brown Norway donor to Lewis recipient. *Transplant Proc*; 2004, 36: 3276–3282

4. Molitor M, Kanatani T, Lanzetta M. Hind-Limb Transplantation in the Rat: Surgical Technique, Anaesthesia and Early Postoperative Management, *Hand Transplantation*, M Lanzetta, J-M Dubernard, Springer, 27-39

5. Muramatsu K, Doi K, Akino T et al. Longer survival of rat limb allograft. *Acta Orthop Scand*; 2007, 68:581

6. Siemionow M, Cunningham B, Ortak T, A new model for induction of tolerance in composite tissue allografts combined limb-thymus transplantation. *J Hand Surg*; 2000, 25: 50

7. Conolly B, Benanzio M, Cosmas and Damian Revisited. In: *Hand Transplantation*, M Lanzetta, J-M Dubernard, Springer 2007, 3-10

8. M Lanzetta, *Hand Transplantation as an Evolution of Microsurgery: A Logical Step Towards Better Reconstructive Options*. In: *Hand Transplantation*, M Lanzetta, J-M Dubernard, Springer 2007; 11-23

9. Cendales LC, Breidenbach WC, *Hand transplantation*. *Hand Clin*; 2001, 17: 499–510

10. Georgescu Al V, Teritorii vasculare ale corpului; principii in fiziologia chirurgicală a lambourilor cutanate. In: *Principii de chirurgie plastică și microchirurgie reconstructivă* sub redacția Ioan Lascăr, Ed. Național, București 2004, 236-242

11. Lanzetta M, Nolli R, Borgonovo A et al. Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications. *J Hand Surg*; 2001, 26:511

12. Ninkovic M, Technical and Surgical Details of Hand Transplantation. In: *Hand Transplantation*, M Lanzetta, J-M Dubernard, Springer 2007, 197-203

13. Petruzzo P, Revillard JP, Kanitakis J et al. First human double hand transplantation: efficacy of a conventional immunosuppressive protocol. *Clin Transplant*; 2003, 17(5): 455–460

14. Schneeberger S, Kreczy A, Brandacher G, Steroid- and ATG-resistant rejection after double forearm transplantation responds to Campath-1H. *Am J Transplant* 4; 2004, 1372–1374

15. Sicard D, Ethical Aspects of Non-Life-Saving Allografts with Special Regard to the Hand. In: *Hand Transplantation*, M Lanzetta, J-M Dubernard, Springer 2007, 107-109

16. Borgonovo, *Organ Transplantation: Is Science Driven by Spectacularization of Medicine?*, *Timișoara Med J*; 2005, 1: 19-23

17. Chung K, Oda T, Saddawi-Konefka Daniel, Shauver Melissa J, An Economic Analysis of Hand Transplantation in the United States, *Plast Reconst Surg* 2009; 125: 1523-1527

18. Baumeister S, Kleist C, Döhler B, Germann G, Risks of allogeneic hand transplantation, *Microsurgery*; 2004, Vol 24-2: 98 - 103