

REVISTA SISTEMATICĂ A 51 TRANSPLANTE DE MÂNĂ

DINU I. DUMITRAȘCU, ALEXANDRU V. GEORGESCU

Clinica de chirurgie plastică și microchirurgie reconstructivă, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Lucrarea prezintă revista sistematică a 51 transplantate de mână, uni- și bilaterale, efectuate la 34 pacienți din mai multe centre specializate, în perioada 1998-2010. Rezultatele demonstrează eficiența și riscurile reduse ale intervenției. Nu s-au înregistrat decese. Toate reacțiile adverse și complicațiile au fost remise prin tratamentul corespunzător. Reamputările au fost, cu o singură excepție, cauzate de întreruperea programului de terapie și reabilitare. Complexitatea procedurii și costurile ridicate îi limitează încă aplicarea pe scară largă. Succesul este condiționat de profesionalismul multidisciplinar al echipelor de medici și de complianța bolnavului față de programul instituit. Pentru viitor se întrevide o extindere a accesibilității, ca urmare a creșterii siguranței operatorii și imunomodulatorii.

Cuvinte cheie: transplant de mână, chirurgie reconstructivă, amputare.

A SYSTEMATIC REVIEW OF 51 HAND TRANSPLANTATIONS

Abstract

This paper is a systematic review of 51 hand transplantations (uni- and bilateral) carried out in 34 patients in different specialized centers during 1998-2010. The results show the efficiency and the risks of the interventions. No deaths were recorded. All side effects and complications were reversed by appropriate therapy. All reamputations, with one exception, were due to the noncompliance of the therapeutic and rehabilitation program. The high costs and the complexity of the procedures limit the spread of the method. Success is provided by the experience of the medical teams and by the compliance of the patients. It is expected that in the future hand transplantations will be performed on a larger scale.

Keywords: hand transplantation, reconstructive surgery, amputation.

Membrele, ca și celelalte structuri tisulare mixte ("composited tissue"), au beneficiat târziu de transplantare. Varietatea antigenilor tisulari și imunogenitatea ridicată a pielii explică eșecul premierei din 1964 (Guavaquyl, Ecuador). "Prima Conferință CTA" (Composite Tissue Allotransplant, Washington, 1991), considera prematur transplantul de mână la om. După șase ani, "Primul Simpozion CTA" (Louisville, 1997) a exprimat un consens: "e tocmai timpul să se facă". Și totuși, în 1998, un calcul probabilistic mai sugera că acesta nu poate fi recomandat ca mijloc terapeutic, deoarece implică riscuri prea mari.

Chiar spre sfârșitul aceluiași an s-a înregistrat însă primul succes, la Lyon (J.-M. Dubernard et al.) [1]. A urmat

o "explozie" în lanț, încât după trei ani se puteau număra 13 mâini transplantate la 10 receptori, după 7 ani 11 transplantate de mână (4 bilaterale), plus 2 de antebrate (ambele bilaterale) [2]. Anul 2010 a inventariat 51 transplantate, din care 17 unilaterale și 17 duble, la un număr de 34 receptori (32 bărbați și 2 femei) [3]. Numărul centrelor specializate a crescut rapid și în prezent se cunosc 22.

Controversele însă au continuat. Susținătorii apreciază că beneficiile depășesc riscurile, nu s-a produs nici un deced, "viața beneficiarului devine cu totul alta", "a început o eră nouă în medicină" [4]. Pentru alții, mai moderați, "receptor ideal" este doar pacientul cu amputare bilaterală, încât unele centre s-au limitat la dublu transplant: "el singur merită efortul" [5].

Criticii argumentează că imunosupresia prelungită pe durata vieții, alături de riscurile serioase, de neacceptat într-o intervenție *non life saving*, necesită și o disciplină riguroasă (susținută prin motivație și voință puternică),

dependență medicală, costuri ridicate etc. “Societatea Americană pentru Chirurgia Mâinii” propunea în 2002 un “moratorium” temporar [2], a mai fost invocat îndemnul hipocratic *primum non nocere* [6], s-a considerat că “e prea devreme” pentru a fi realizat sau că transplantul de mână nu-i decât “soluție extremă, cu indicație excepțională, o speranță de viitor” [7].

Opiniile sunt diversificate și în prezent, așa cum arată ancheta din 2009 pe chirurgii nord-americani [8], sunt: pro 24%, contra 45%, nedecizi 31%; 69% îi atribuie un risc ridicat și 71% îl consideră etic numai dacă selecția receptorului este “corectă”. Doar 26% din chirurgii plasticieni acceptă transplantarea țesuturilor mixte (mâna, implicit) și 24% din înșiși chirurgii specializați în mână. La 10 ani după primul succes, dilema se menține chiar într-un centru cu experiență recunoscută, ca Innsbruck, în titlul unui articol: “experiment sau rutină?” [9].

Multe probleme au rămas deschise, ceea ce obligă la prudență, începând cu selecția extrem de delicată a receptorului. Toată procedura mai păstrează un arome caracter experimental [10] și în continuu apar inovări. Este de aceea nevoie de un număr mai mare de observații și de extinderea cercetărilor. În acest spirit s-a creat “Registrul Internațional al transplantului de mână și țesuturi mixte” (Lanzetta et al., 2002) [11].

Pentru valorificarea noilor informații, de mare ajutor sunt tehnicile moderne de analiză. Dacă cercetările statistice pot fi sintetizate cifric prin “metaanaliză” [12], studiile descriptive beneficiază de *systematic review* (prototip Cochrane) [13,14]. Acestui model din urmă i se aliniază lucrarea de față. Ea își propune o analiză multifactorială a experienței acumulate până în prezent în diferite centre și evaluarea strategiilor utilizate, pe baza rezultatelor obținute.

MATERIAL

Studiul a fost efectuat pe un ansamblu de 34 bolnavi, care au beneficiat de transplant de mână (unilateral 17 și bilateral 17), în perioada 1998-2010.

Primele informații au fost colectate din periodice și din monografia “*Hand Transplantation*” (ed. Lanzetta și Dubernard, 2007) [15]. În continuare s-a explorat fondul *Medline*, utilizând baza *PubMed*. **Investigația electronică** a cuprins și alte publicații, neincluse aici, din *Embase* (Elsevier). Câteva sinteze utile figurează în *Cochrane Database of Systematic reviews*. Cuvintele-cheie folosite au fost: *hand transplant, limb transplant, limb reject, amputation, hand chirurgie, immunosuppression, composite tissue transplant*.

“Screening”-ul a extras peste 500 articole (în engleză, franceză, italiană, germană și spaniolă). Pe baza titlului și a rezumatului au fost selectate 170 articole, care au fost cercetate în extenso. Pentru cele în limba poloneză și chineză a fost studiat doar rezumatul în engleză. De un deosebit folos au fost rapoartele anuale publicate din 2005

de *International Registry of Hand and Composite Tissue Transplant* (IRHCTT).

METODĂ

Au fost extrase și sistematizate informațiile publicate privitor la transplantele de mână, urmărind următoarele 10 item-uri: **Bilanț 2010, Receptor** – selecție și caracteristici, **Donator** – selecție și caracteristici, prelevarea și conservarea grefei, **Strategie și tehnică operatorie** – echipa, prepararea transplantării, anastomozarea, **Terapie perichirurgicală** – profilaxia infecțiilor și trombozei, **Imunosupresia** – cura de inducere și de întreținere, **Rejet și tratamentul aplicat**, **Monitorizare postoperatorie – generală și locală**, **Strategia și mijloacele reabilitării**, **Rezultate**.

S-a analizat cu atenție **dinamica strategiilor** adoptate în cursul anilor de fiecare centru de transplant, căutându-se direcțiile perfecționării ei. Mijloacele și rezultatele au fost evaluate **comparativ**, pentru a se reliefa resursele viitoare de optimizare a concepției și conduitei practice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Bilanț în 2010

Numărul transplantelor (de mână și antebrate) a fost în total de 51: unilaterale la 17 pacienți și bilaterale la 17. În țările occidentale s-au înregistrat 3 reamputări: una pentru rejet (după întreruperea terapiei, în luna 28), alta pentru infecție și ultima pentru obstrucție arterială (ziua 275). Nu s-a produs nici un deces; unica excepție s-a datorat complicațiilor produse de transplantul de față concomitent [16].

În patru centre din China (date incomplete la Registrul Internațional), în perioada sept. 1999-mart. 2009, s-au făcut 15 transplantări (3 bilaterale, 12 unilaterale), urmate de 7 reamputări (6 rejeții după întreruperea imunosupresiei, o tromboză). Ulterior numărul a crescut (neprecizat) și până în 2009 erau semnalate 12 reamputări [19].

Centre specializate: total 22. Distribuție geografică: Europa 13, SUA 4, China 4, Malaezia 1.

Componența echipelor de transplant: Lyon – 13 specialități cu 34 membri (din care 18 medici, 2 anesteziști, 14 asistente), Milano – 60 membri, Munchen – 17 specialități, Innsbruck – 10 specialități, Amiens -11 specialități, Wrocław – 8 specialități.

Specialitățile integrate: specialiști în chirurgia mâinii, microchirurgi, transplantologi, imunologi, anesteziști, psihiatri și psihologi, bioeticieni, neurologi, infecționist, anatomopatolog, medic legist, fizioterapeut, gimnast, asistente medicale, tehnicieni de laborator, specialist RMN funcțională, fotograf și cameraman, avocat, manager, specialist protetică.

Datele prezentate demonstrează dificultatea și complexitatea problemei, dar certifică totodată introducerea cu succes a transplantului de mână în uzul clinic, în cei 12 ani de la cazul princeps.

Selecția receptorului

Echipa din Lyon, căreia îi revine prioritatea, formulează următoarele condiții: capacitatea de a înțelege riscurile, realismul așteptărilor, pregătire psihică (primul pacient a fost reamputat după 28 luni din cauza întreruperii tratamentului) [17]. Criterii de excludere: amputare unilaterală, vârstă sub 18 ani, cancer, hipertensiune severă, insuficiență renală, risc cardiac, boli psihice. “Receptor ideal”: vârstă 20-40 ani, amputare bilaterală distală de 3-6 luni, maximum 2-3 ani, insatisfacția protezării.

Și la Milano indicațiile sunt analoage: vârstă 18-50 ani, amputare la gâtul mâinii (bilaterală ori la mână dominantă), testarea fără succes a protezei, lipsa altor boli (mentale implicite), consimțământ, disponibilitate față de terapie. Profil psihologic ideal: căsătorit, inserție bună în familie și societate, capacitate de ajustare și prag de frustrare ridicate. Criterii de excludere: vârstă sub 18 și peste 50 ani, absența congenitală a mâinilor, durere fantomă severă, amputare înaltă [18]. În peste doi ani au fost văzuți cca. 400 candidați, 12 au fost selectați preliminar și după completarea investigațiilor au rămas 3 pe lista de așteptare.

Criteriile de includere stabilite la Innsbruck sunt superpozabile ca fond: dorință bine motivată, vârstă 18-55 ani, pierderea bilaterală a mâinilor/antebrațelor, funcție normală a organelor vitale, sănătate psihică, bază sociofamiliară solidă, capacitatea de înțelegere a complexității procedurii și a consecințelor potențiale. Criterii de excludere: tumori maligne, infecții, cecitate, diabet zaharat insulino dependent [19].

Examinările pretransplant includ investigarea bontului prin CT, angiografie, RMN și ecografie. Pentru excluderea comorbidităților se impun explorări sistemice adresate viscerelor și infecțiilor CMV, Epstein-Barr.

Experiența de la Bruxelles aduce noi precizări: receptor ideal ar fi cel cu amputare bilaterală, făcută prin tăietură netă, localizată la antebratul mediu sau distal [20].

Cu timpul s-a creat un consens: cea mai bună indicație este amputarea bilaterală cu bonturi bune, la un pacient motivat și lipsit de probleme psihice. Nu se recomandă la copii și nici după 55 ani. Pierderea mâinii nedominante, motivația “insuficientă” și problemele psihice anticipate constituie rezerve relative. La fel și intervalul lung de la amputare. Contraindicațiile medicale constau din afecțiuni viscerale semnificative, cancer, infecții HIV, HCV, CMV (relativ!), diabet zaharat (relativ!). Investigațiile preoperatorii locale trebuie să cuprindă ecografia ambelor antebrate, RMN a bonturilor, eco-doppler și eventual arteriogramme pentru verificarea permeabilității vasculare.

Exigențele diferă pentru grupul de la Louisville (SUA), care ridică limita de vârstă la 65 ani, admite amputarea unilaterală și adaugă la incompatibilități preexistența unui transplant visceral [21]. Refuzul alternativelor protetice cere o evaluare de 6-12 luni. Consimțământul informat trebuie scris și semnat înainte de operație, cu asistența unui avocat. Aici recrutarea pacienților a început

printr-un interviu telefonic, după care 60 (28%) din 213 solicitanți (anul 2000) au renunțat, aflând riscurile. Restul de 153 au fost supuși explorărilor medicale preliminare care au exclus 111. Cei 42 rămași au fost testați aprofundat și evaluați psihic și social [22]. **În final au fost reținuți 9** [2]. Până în 2008, din 421 candidați doar 4,5% au rămas eligibili [23].

În Guangzhou (China), dintr-un prim lot de 12 candidați, unul a fost exclus din motive psihiatrice [24]. În Trzebnica (Polonia), din 52 candidați, au fost selectați 13 după explorări [25].

Intervalul mare de la pierderea mâinii nu s-a dovedit, cum se credea inițial, un handicap real: nervii și vasele s-au refăcut. De asemenea, și rezerva față de amputările proximale s-a atenuat cu timpul. **Gradul de acceptanță al** riscurilor a fost mai mare la pacienții cu dublă amputare, grație motivației lor mai puternice. Aceasta explică și interesul mai scăzut față de transplantul mâinilor, decât cel privit ca *life saving* al organelor interne [26].

În 2011 aceste probleme apar bine decantate. Alotransplantul de mână nu este recomandat oricărui bolnav cu amputarea membrului superior, ci trebuie rezervat adulților motivați, care îl acceptă și se găsesc într-o stare de sănătate bună, sunt stabili psihic și au eșuat în încercarea de protezare. Indicația optimă vizează amputarea distală, în care regenerarea neurală durează mai puțin, cea proximală rămâne încă parțial controversată. Pacienții cu amputare prin tăiere (“stil ghilotină”) sunt favorizați, față de cei cu zdrobiri sau arsuri.

Selecția donatorului

Donatorul este prin excelență cadaveric și obișnuit, “multi-organ”. În mod obligatoriu, se cere consimțământul aparținătorilor. Compatibilitatea anatomică, aspect esențial pentru un organ la vedere, este absolut necesară. Cea imunologică se asigură prin identitatea grupei sanguine (Rh negativ!) și prin negativitatea testului limfocitotoxic. Antigenii HLA au fost însă, inevitabil, în majoritatea lor incompatibili, statut acceptat pentru moment peste tot. O excepție: la Guangzhou (China), jumătate din antigenii HLA erau compatibili [27].

La Milano s-au practicat măsurători comparative exacte, raportate la mână contralaterală a beneficiarului [18]. La Bruxelles s-a recurs sistematic la radiografii pentru măsurători, utile, la cei decedați prin traumatisme, și pentru depistarea eventualelor fracturi [28].

Se impune testarea serologică a donatorului pentru HIV, HBV, HCV, CMV și excluderea luesului, tuberculozei, toxoplasmozei [19]. La Louisville contraindicațiile au fost extinse la encefalita virală, virusul Epstein-Barr, uzul de droguri intravenoase, neuropatii, artrita reumatoidă și osteoartrita [21]. **Integritatea piesei este verificată aici prin** radiografii anteroposterioare și laterale, în flexie, extensie și deviere ulnară, incluzând articulația cotului [29].

În ansamblu, se remarcă, deci, o preocupare pentru

securizarea transplantului, prin selecția cât mai riguroasă a donatorului.

Strategie și tehnică operatorie Prelevarea și conservarea piesei

Lyon (1998) [1]: după prelevarea inimii și rinichilor, garou în treimea superioară a brațului, canularea arterei umérale, irigare cu 500 ml lichid de conservare UW la 4°C, amputare la 5 cm deasupra cotului (incizie cutanată “în V”), disecția și marcarea structurilor anatomice. După o nouă perfuzie, introducerea grefonului în sac dublu de plastic și în container cu gheață, transport. **Bontul a fost închis cu lambou cutanat și protezat estetic.**

Louisville (1999) [30]: dezarticularea brațului din cot (incizie “în gură de pește”) înainte de prelevarea organelor interne. Secționarea tendoanelor mușchilor biceps, brahial și triceps. Epicondilienii au fost desprinși în plan subperiostal. După nivelul amputării, s-a abordat artera umerală sau, respectiv, radiala și ulnara. Imediat, răcire externă (aplicații de gheață sterilă) și internă (soluție UW la 4°C), transport în container cu gheață sterilă. După identificarea elementelor anatomice, ajustare dimensională.

Guangzhou (1999): dezarticulare din cot, tehnică similară.

Milano (2000): o echipă a preparat bontul și a montat proteza. Alta a canulat artera brahială, a făcut irigare cu 2-3 l de soluție UW (Belzer) la 4°C și a etichetat elementele anatomice. S-au recoltat fragmente din splină și timus pentru investigații ulterioare [18].

Innsbruck (2000): operații simultane pe donator și receptor, în camere alăturate. Piesa este preluată de a doua echipă, prima construiește și protezează bontul. La dublul transplant participă patru echipe [31].

Bruxelles (2002): prelevarea mâinii este prioritară (dezarticularea cotului), urmează răcirea în exterior și prin perfuzie (soluție UW + Depomedrol, Penicilină, insulină), apoi identificarea elementelor, etichetarea și ajustarea dimensională [28].

Valencia (2006) [32]: idem. După recepția piesei, reperfuzie temporară 20 min, disecția și ordonarea structurilor.

Secvența timpilor operatori este, cum se vede, asemănătoare. Etichetarea elementelor anatomice s-a impus ca regulă generală: fragmente rectangulare de bandaj elastic, marcate cu tuș insolubil, fixate prin sutură (agrafele de metal sunt contraindicate). O dispută există privind ordinea prelevării organelor de la același donator. **S-a acceptat în principiu prioritatea membrilor, organele interne fiind mai rezistente la ischemie caldă [32]. Pierderile de sânge și suprimarea circulației prin extragerea inimii cresc însă temerile chirurgilor pentru prelevările ulterioare.**

În prezent, toate echipele consideră ideală executarea în săli apropiate, din același spital, a tuturor procedurilor (donator-receptor), șansă rară, din nefericire. Prepararea receptorului trebuie să fie gata la sosirea grefei,

dacă integritatea ei este certă. Angiografia apare, de aceea, indispensabilă pentru programarea transplantului [33].

Strategia anastomozării

În consens, primul pas constă în solidarizarea scheletului, urmată de revascularizare (sutura venoasă este prima, dar posibil și invers), apoi neuro- și tenorafie și în sfârșit, sutura pielii. Condițiile anatomice locale pot impune variații tehnice imprevizibile. Ramurile nervoase prea fine nu permit neurorafia. Rețeaua venoasă generează uneori probleme, dar oricum, se tinde spre suturarea unui număr cât mai mare de ramuri.

La Lyon (transplant unilateral), osteosinteza s-a făcut cu plăci de titan (tip DCP) și șuruburi de 4,5 mm, în jur cu fragmente din creasta iliacă. După o decompresie scurtă, arterele radială și ulnară au fost anastomozate termino-terminal (fire de prolene 8-0), la fel vena ulnară cu cefalica. Nervii ulnar și median au fost microsuturați epiperineural (nylon 9-0). Tendoanele antebrățului au fost suturate de mușchii receptorului lângă cot. Timp total de ischemie 12 h 30 min. Poziționare pe atelă: flexia cotului de 45° și a gâtului mâinii de 30° [1]. Dublul transplant ulterior a beneficiat de o tehnică similară: timp de ischemie 9 h 20 min dreapta și 8 h 40 min stânga.

La Louisville (transplant unilateral), realizat de două echipe în paralel: osteosinteză (plăci de 3,5 mm), urmată de sutura arterelor și venelor principale. După refacerea tendoanelor s-au completat anastomozele venoase. Sutura pielii a inclus și aici o mică autogrefă. Timp de ischemie la rece 310 min, timp total de ischemie 5 h 10 min. Imobilizare în atelă de lungimea brațului [30].

La Guangzhou (două transplantate unilaterale): timp total de ischemie 6 h 19 min la un transplant, 6 h la altul. Iradierea grefei prelevată de la un donator cu 800 rad și spălarea măduvei osoase la ambii, înainte de transplantare.

La Innsbruck (dublul transplant) [31], patru echipe: amputarea asigură o lungime suficientă a elementelor anatomice, la osteosinteză, rotația și alinierea corectă a oaselor, evitându-se angularea. Se face sutura periostului (fir absorbabil 5-0), care stimulează osteogeneza și evită aderențele. Continuitatea arterială se reface cât mai repede (termino-terminal, sub microscop, nylon 8-0, 9-0), urmată de anastomoza venei cefalice și bazilice. În continuare, reperfuzare, apoi tenorafie (fir întrerupt “în opt” nerezorabil 4-0), începând cu mușchii extensori, la nivele diferite (“în zig-zag”), spre a preveni aderențele. Acum se definitivează refacerea patului vascular, prin cel puțin 4-6 vene. Sutura nervilor (nylon monofilament 10-0), cu atenție la alinierea fasciculelor, fără distorsiuni sau strangulări, este precedată de excizia neuroamelor terminale din bont. Se obține o cicatrice “în z”, corespunzător liniei de incizie menită să prevină edemul, compresiunea și retractor circumferențială. Timp total de ischemie 150 min, respectiv 170 min.

Milano (transplant unilateral): după osteosinteză, anastomoza tendoanelor profunde, urmează arterele, vene-

le și nervii, și apoi tendoanele superficiale, pielea. Durata intervenției 12-13 h, timp total de ischemie 11 h [18]. *Bruxelles* (transplant unilateral): durata operației 12 h, timp total de ischemie 6 h 7 min. O inovație: transferul flexorului digital superficial la cel profund [21]. *Valencia* (dublu transplant): timpi de ischemie la rece 210 min dreapta și 180 min stânga, la temperatura camerei 295 min dreapta și 190 min stânga [34]. *Trzebnica* (transplant unilateral): timp de ischemie 10 h 30 min [25].

Bătălia chirurgilor a vizat mai întâi securizarea circulației sanguine, apoi scurtarea timpului de ischemie. Performanța înregistrată (donator cu contracții cardiace): timp de ischemie la cald 25 min, la rece 1-2 h [32]. Supraviețuirea este favorizată de hipotermia tisulară (la 4-10°C) deoarece scade metabolismul (de două-trei ori pentru fiecare scădere cu 10°C).

Tehnica operatorie este bine codificată, cu diferențe nesemnificative. Anastomozarea în primul timp a venelor previne sângerarea în câmp; cea a arterelor dilată venele, care pot fi mai ușor identificate. Refacerea definitivă a vascularizației se încheie întotdeauna după neuro- și tenorafie. Anastomozarea nervilor se face prin sutură perineurală sau profundă, în transplantul înalt, unde există trunchiuri nervoase mixte, și prin sutură fasciculară în cel distal (număr mare de ramuri fine, motorii și sensitive) [33]. După sutura pielii se introduc tuburi de drenaj. Complicațiile au constat din necroza limitată a pielii, tromboză arterială (o reamputare!) și fistulă arteriovenoasă.

Terapia perichirurgicală

1. Profilaxia trombozelor folosește scheme asemănătoare principal, cu mici deosebiri.

Lyon: heparină 15.000 U s.c. în prima zi, apoi Fraxiparine 0,3 ml/zi timp de 10-30 zile + Dextran perfuzie 20 ml/h primele 6 zile și aspirină 100-150 mg/zi în continuare. *Louisville*: dextran cu greutate moleculară joasă. *Innsbruck*: heparină cu TQ 50 s, și după o săptămână eventual aspirină (100 mg/zi). *Milano*: Dextran 40 (250 ml înainte de decomprimare și 20 ml/h 7 zile) + aspirină 150 mg/zi 7 zile.

2. Profilaxia infecțiilor bacteriene și virale a fost

energetică în toate cazurile. *Lyon*: antibiotice cu spectru larg 10 zile + Fansidar (pyremethamină) pentru *Pneumocystis carinii*. *Milano*: antibiotice cu spectru larg 10 zile. *Innsbruck*: antibiotice cu spectru larg + Cotrimoxazol (960 mg/zi) pentru *Pneumocystis carinii*. În infecția donatorului cu CMV (receptor negativ) - Ganciclovir (2x200 mg/zi i.v. 6 zile, apoi 3x1 g/zi, oral. *Valencia*: prelungește profilaxia CMV cu Valganciclovir 6 luni.

Imunosupresia

S-a aplicat strategia folosită în transplantul organelor interne, cu cele două etape, de inducere și de întreținere, expusă în tabelul I.

Nivelul seric de tacrolimus a oscilat între 5-20 ng/ml. Dozele MMF: 0,5-2 g/zi, cu reducere în cursul anilor. Steroizii: 250-1000 mg/zi intraoperator, 5-30 mg/zi după 6 luni și 2,5-15 mg/zi după 12 luni. Rapamycină: 2-4 mg/zi, cu nivel seric 10, respectiv 15 ng/ml.

Reacțiile adverse au apărut cu următoarea frecvență (Registru Internațional din 2010) [16]: hiperglicemie 9 cazuri (după steroizi și Tacrolimus), hipertensiune arterială 5, insuficiență renală biochimică 5 (reversibilă) și clinică 1 (controlată prin dializă), sindrom Cushing 1, necroza capului femural 1, hiperparatiroidism 1. Mai frecvente au fost infecțiile oportuniste, întotdeauna rezolvate: reactivarea CMV 29 cazuri, herpes 3, *Clostridium difficile* 2, micoze cutanate 5, infecții bacteriene 9. Un pacient a dezvoltat limfom postr transplant și altul carcinom bazocelular al nasului.

Rejetul acut s-a produs, după un calendar imprevizibil și neuniform, la aproape toți pacienții, contrastând cu frecvența de numai 10% în transplantul de rinichi. În primul an 85% au avut cel puțin un episod. Pe 29 bolnavi urmăriți până la un deceniu, un singur episod s-a produs la 12, două la alți 7, trei la 3 pacienți, patru la 2 și 5 doar la unul [16]. **Principalul rol favorizant** îl au neglijarea programului terapeutic și dozele reduse de imunosupresive, ocazional infecția CMV sau intervențiile reparatorii minore. Este mai frecvent în săptămânile 3-6 și rareori survine tardiv.

Cronologia episoadelor a fost următoarea: **Lyon**

Tabel I. Strategia de imunosupresie.

	Lyon	Louisville	Guangzhou	Innsbruck	Milano
Inducere					
Anticorpi anti-L	20mg/zi 26,100	preop+postop/zi 4	-	25mg/zi0,4,45	-
Timoglobulină	75mg/zi,10zile	-	100mg/zi,7zile	2,5mg/kg,4zile	-
Tacrolimus (nivel ser)	15ng/ml,1lună	15-20ng/ml,1lună	10-15ng/ml,1lună	15ng/ml,6luni	20ng/ml,1lună
MMF	2g/zi	2g/zi	0,75g/zi	2x1g/zi	2g/zi
Prednison					
Intraoperator	1g	0,5g	1g	500mg	250mg
Postoperator	20mg,1lună	10mg,3luni	25mg,3săpt.	10mg,6luni	20mg/zi
Topic	fluocinolol				
Întreținere					
Tacrolimus (nivel ser)	5-10ng/ml	5-10ng/ml	5-10ng/ml	10ng/ml	5-10ng/ml
MMF	2g/zi	2-3g/zi	0,75g	2g/zi	2g/zi
Prednison					
3 luni	20mg/zi	10mg/zi	25mg/zi	15mg/zi	10mg/zi
6 luni	15mg/zi	10mg/zi	25mg/zi	10mg/zi	

- săptămâna 8, 55 și 74 la obs. princeps, zilele 53, 85 și respectiv 60, 90 la primele transplantate duble; **Louisville** - săptămâna 6, 18 și 27 la obs. princeps, 5 episoade în primul an și unul la 5 ani la obs. 2, un singur episod luna 3 la obs. 3. Numărul mai ridicat al episoadelor poate fi explicat prin dozajul mai moderat al steroizilor și neasocierea de anticorpi; **Innsbruck** - săptămâna 8 (dublu transplant), sub doze intermediare; **Bruxelles** - ziua 8 (obs. princeps); **Valencia**: luna 4 și 6 (dublu transplant, ep. 2 a coincis cu înlocuirea Tacrolimus cu Sirolimus); **Trebnica** (Polonia) - nici un episod în 6 luni; **Guangzhou** (China) - nici un episod în 9 luni (primele 2 obs.). Explicații posibile ale acestui succes: numărul mic de antigeni HLA incompatibili donator-receptor (3, față de 6 în alte centre), extragerea măduvei osoase din piesele prelevate, iradierea uneia din ele, dozele de steroizi mari.

Toate episoadele au fost reversibile sub steroizi (intravenos 60% din cazuri, sau oral și local) și creșterea dozei de Tacrolimus (uneori în aplicații topice). În cazurile rezistente s-au asociat anticorpi monoclonali sau policlonali (globulină antitimocitară).

Reamputarea a fost necesară când s-a produs necroza pielii, totdeauna ca urmare a întreruperii terapiei: cazul princeps de la Lyon și alte 12 în China (bolnavi situați la distanțe foarte mari sau restricții în asigurările de sănătate).

Diagnosticul s-a bazat pe modificările cutanate: eritem și flash maculopapular difuz sau parcellar. În 4 cazuri, localizare atipică palmară (tineri cu agresiuni profesionale mecanice locale). Biopsiile repetate au evidențiat leziuni histologice (infiltrație limfocitară, inflamație, necroză), care precedă stadiul clinic cu 3-7 zile ("markeri de alarmă"). Pentru a se proteja mâna transplantată s-a imaginat grefa de piele "sentinelă", la distanță [35].

Rejetul cronic a fost observat doar la bolnavul nr. 1 de la Lyon, urmare a refuzului tratamentului după doi ani și jumătate. Boala grefonului față de gazdă nu a fost semnalată.

Cheia extinderii transplantului de mână stă în obținerea toleranței imune fără riscuri și, cel puțin, în minimalizarea lor. Interesul a fost transferat conceptual de la "imunosupresie" la "imunoreglare", "imunomonitorizare" și "imunomodulare". În practică se urmărește diagnosticul preclinic (dozarea complementului și citokinelor serice, subseturile de limfocite T).

Monitorizarea posttransplant

Programul de supraveghere a cuprins diverși parametri generali de control: temperatură, Rx toracic, EKG, funcție renală și hepatică, glicemie, status hematologic și imunologic (Ig, subseturi limfocitare, PCR, anticorpi anti-HLA), markeri virali și micotici, eco abdominal, auzul și văzul etc. [36].

Local s-a verificat revascularizarea și supraviețuirea grefei (oximetrie digitală percutanată comparativă la

ambele extremități, culoare, temperatură, aspectul pielii) și în timp, reabilitarea funcțională (senzitivo-motorie). Invazia vasculară la nivelul osteosintezei a fost vizualizată din săptămâna 3 (eco-doppler). La 7 săptămâni era constituit calusul moale (eco în scară gri), cel radioopac din luna 4-5 [37]. Ecografia-doppler și angiografia au verificat circulația arterio-venoasă. Din cele trei cazuri de tromboză, unul singur a reclamat amputarea.

Regenerarea nervoasă a fost urmărită prin "semnul Tinel" care stabilește extinderea ariei înervate (5 cm la o lună, 25-30 cm la 6 luni). "Testul Semmes-Weinstein", cu monofilament, a asigurat controlul sensibilității la presiune (tactul): pozitivat în palmă la 6 luni [38]. Mai multe centre au evaluat motilitatea și sensibilitatea în mod conjugat, prin "testul Carroll" [39]. Electromiografia și dinamometria au fost aplicate, obișnuit, după 6 luni.

RMN cerebrală funcțională a demonstrat la toți pacienții examinați restructurarea plasticității corticale, în dinamica reintegrării sensitivo-motorii [40].

Reabilitarea are importanță egală cu actul chirurgical. Mai mult, succesul nu ține atât de supraviețuirea mâinii, cât de redobândirea funcțiilor. Recuperarea funcțională se observă de la 4-6 luni și se stabilizează în doi-trei ani. Într-o urmărire de minimum un an, toți cei 31 pacienți au redobândit sensibilitatea de protecție, 90% simțul tactil și 84% sensibilitatea discriminativă [3]. Recuperarea motorie începe întotdeauna cu funcția musculară extrinsecă și după 9-15 luni se dezvoltă cea intrinsecă, împreună făcând posibile diferite activități cotidiene (idem).

Mijloacele folosite acționează sinergic: kinetoterapie (mișcări pasive și active), fizioterapie, electrostimulare, terapie ocupațională. Principiile generale au fost respectate cu însemnate variații după momentul evolutiv, toleranță, motivație și rezultate de etapă. Psihoterapia și consilierea psihologică au avut un rol deosebit, mai ales în prima fază postoperatorie, când disconfortul este maxim, asociat și cu reacția depresivă secundară insensibilității și imobilității mâinii.

Costurile sunt ridicate și necesită programe naționale cu acoperire bugetară. În 2010, la München, dublul transplant de brațe a costat 150.000 euro, plus 50.000-70.000 euro anual pentru terapia imunosupresivă. La Lyon cheltuielile au fost de 70.000 euro pe an, pentru transplantul unilateral. La Wrocław (Polonia) s-au decontat 20.000-30.000 euro pentru un transplant de mână sau braț.

Rezultate: după minimum 2-3 ani toți pacienții și-au redobândit independența. Primul pacient chinez ținea cana de apă la 4 luni. Majoritatea și-au reluat locul de muncă, o parte devenind apți de activități mai performante. Primul transplantat de la Louisville a reluat după 4 luni activitatea de instructor paramedic, capabil să facă demonstrații de resuscitare. Beneficiarul primului dublu-transplant din Innsbruck și-a reluat lucrul după 9 luni, a condus 300 km motocicletă la 18 luni și a participat la o excursie în America de Sud.

Concluzii

1. Transplantul de mână a devenit o procedură reconstructivă sigură, atât din punct de vedere chirurgical, cât și al toleranței imune obținute prin imunosupresie permanentă.
2. Reacțiile adverse produse de acesta nu au fost grave, întotdeauna reversibile sub tratament și niciodată soldate cu deces.
3. Posibilitățile terapeutice actuale nu previn episoadele de rejet acut. Ele apar imprezvizibil și la intervale neuniforme, dar sunt constant remise prin intensificarea imunosupresiei.
4. Reabilitarea funcțională senzitivo-motorie atinge în câțiva ani un nivel înalt, care justifică utilitatea transplantului de mână, în ciuda numeroaselor probleme pe care le implică.
5. Succesul este condiționat atât de strategia medicală (selecția receptorului și donatorului, act operator, program de imunomodulare și reabilitare), cât și de complianța pacienților.
6. Reamputările au fost impuse, cu o singură excepție, de întreruperea terapiei de fond.

Bibliografie

1. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, et al. Human hand allograft, report on first 6 months. *Lancet*, 1999; 17: 1315-1320
2. Breidenbach WC, Tobin GR, Gorant VS, et al. A position statement in support of hand transplantation. *J Hand Surg Am*, 2002; 27(5): 760-766
3. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard J-M, et al. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation*, 2010; 90(12): 1590-1594
4. Hettiaratchy S, Randolph MA, Petit F, et al. Composite tissue allotransplantation – a new era in plastic surgery? *Brit Assoc Plast Surg*, 2004; 57: 381-391
5. Margreiter R, Brandacher G, Ninkovic M, et al. A double transplant can be worth the effort. *Transplantation*, 2002; 74: 85-90
6. Cooney WP, Hentz VR. Hand transplantation – primum non nocere. *J Hand Surg Am*, 2002; 27 (1): 165-168
7. Andrew Lee WP. Successful hand transplantation or too early to tell? *Transplantation*, 2003; 75(11): 1916-1917
8. Mathes DW, Schlenker R, Ploplys E, et al. A survey of north american surgeons on their current attitudes toward hand transplantation. *J Hand Surg Am* 2009, 34(5): 808-814
9. Piza-Katzer H, Wechselberger G, Esterman D, et al. Ten years of hand transplantation: experiment or routine? *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2009; 41(4): 210-216
10. Breidenbach WC, Gonzales NR, Kaufman CL, et al. Outcomes of the first 2 american hand transplants. *J Hand Surg*, 2008; 33A: 1039-1047
11. Lanzetta M, Petruzzo P, Margreiter R, et al. The international registry on hand and composite tissue transplantation. În: *Hand Transplantation* (eds. M.Lanzetta, J-M Dubernard), Springer, Milano, 2007; 477-482,
12. Olkin I. Statistical and theoretical consultations in metaanalysis. *J Clin Epid*, 1995; 48: 133-146
13. Cock DJ, Mulron C, Haynes RB. Systematic review: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, 1997; 126: 375-380
14. Mahid SS, Hornung CA, Minor KS, et al. Systematic reviews and meta-analysis for the surgeon scientist. *Brit J Surg*, 2006; 93: 1315-1324
15. Lanzetta M, Dubernard J-M (eds.). *Hand Transplantation*; Springer, Milano, 2007
16. Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard J-M, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplant. *Transplantation*, 2010; 90(12), 1590-2010
17. Dubernard J-M, Martin X, Petruzzo P. Selection of candidates and waiting list: the Lyon experience. În: *Hand Transplant* (eds. M.Lanzetta și J-M Dubernard), Springer, Milano, 2007; 133-136
18. Lanzetta M, Nalli R, Radaelli I, et al. Selection of candidates and waiting list: the Milan experience. În: *Hand Transplantation* (eds. M.Lanzetta și J-M Dubernard), Springer, Milano, 2007; 137-144
19. Brandacher G, Schneeberger S, Margreiter R. Selection of candidates and waiting list: the Innsbruck experience. În: *Hand Transplantation* (eds. M.Lanzetta și J-M Dubernard), Springer, Milano, 2007; 149-152,
20. Schuind F, vanHolder C, Abramowicz D. Selection of candidates and waiting list: the Brussels experience. În: *Hand Transplant* (eds. M.Lanzetta și J-M Dubernard), Springer, Milano, 2007; 157-164,
21. Cendales LC, Breidenbach WC. Hand transplantation. *Hand Clin*, 2001; 17 (3): 499-510
22. Klapheke MM, Marcell C, Taliaferro G, et al. Psychiatric assesment of candidates for hand transplantation. *Microsurgery*, 2000; 20: 453-457
23. Ravindra KV, Buell JF, Kaufman CL, et al. Hand transplantation in the USA. *Surgery*, 2008; 144: 638-644
24. Zhou L, Pei G, Gu L, et al. Psychological consequences derived during process of human hand allograft. *Chinese Med J*, 2002; 115 (11): 1660-1663
25. Jablecki J, Kaczmarzyk L, Domanasiewicz A, et al. Hand transplant – outcome after 6 months. *Ortopedia Traumat Rehabil*, 2010; 12: 90-99
26. Majzoub RK, Cunningham M, Grossi F, et al. Investigation of risk acceptance in hand transplantation. *J Hand Surg*, 2006; 31A: 295-302
27. Pei G, Gu L, Yu L. A preliminary report of two cases of human allograft. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2000; 80(6): 417-421
28. Schuind F, vanHolder C, Mouraux D, et al. The first belgian hand transplantation – 37 months term results. *J Hand Surg*, 2006; 4: 371-376
29. Amirlak B, Gonzales R, Gorantla V, et al. Creating a hand transplant program. *Clin Plastic Surg*, 2007; 34: 279-289
30. Jones JW, Gruber SA, Barker PD, et al. Successful hand transplantation. *New Engl J Med*, 2000; 343: 468-473
31. Ninkovic M. Technical and surgical details of hand transplantation. În: *Hand Transplantation* (eds. M. Lanzetta și J-M Dubernard), Springer, Milano, 2007; 197-204
32. Banegas RN, Moreno R, Duggal A, et al. Surgical aspects of donor hand recovery for transplantation. *J Reconstr Microsurg*, 2011, <http://dx.doi.org/10.1055/1285824>
33. Azari KK, Imbriglia JE, Goitz RJ, et al. Technical aspects of the recipient operation in hand transplantation. *J Reconstr Micosurg* 2011, <http://dx.doi.org/10.055/1285820>
34. Cavadas PC, Landin L, Ibanez J. Bilateral hand transplantation: result at 20 months. *J Hand Surg*, 2009; 4: 434-443

35. Lanzetta M, Rovati L, Monitoring rejection with a distant sentinel skin graft; În: Hand Transplantation (eds. M.Lanzetta și J-M Dubernard), 264-268, Springer, Milano, 2007
36. Petruzzo P, Lucchina S, Dezza C, Lucchini G, Patient management and follow-up; În: Hand Transplant (eds. M.Lanzetta și J-M Dubernard), 167-172, Springer, Milano, 2007
37. Gabl M, Pechlaner S, Lutz M et al., Bilateral hand transplantation – bone healing under immunosuppression; J Hand Surg Am 2004, 29(6): 1020-1027
38. Francois C G, Breidenbach W C, Maldonado C et al., Hand transplantation: comparisons and observations of the first four clinical cases; Microsurgery 2000, 20: 360-371
39. Carroll D, A quantitative test of upper extremity function; J Chronic Dis 1965, 18: 479-491
40. Vargas C D, Aballea A, Rodriguez E C et al., Re-emergence of hand muscle representation in human motor cortex after hand allograft; Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106(17): 7197-7202