

DALLA LETTERATURA

PRIMO CASO DI LEPTOSPIROSI DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

La leptospirosi, nota anche con altri pseudonimi come febbre da campo, febbre dei sette giorni o febbre autunnale, è una malattia infettiva sistemica di tipo vasculitico causata dal batterio *leptospira interrogans* che può essere trasmessa da roditori, bovini e suini.

Molto grave per i cani, può colpire anche l'uomo (zoonosi) e diventare potenzialmente fatale se non riconosciuta in tempo.

Lo spettro della malattia clinica può variare dall'infezione subclinica a una sindrome grave che comprende insufficienza multiorgano con alta mortalità (Haake DA, et al. *Leptospirosis in humans. Curr Top Microbiol Immunol* 2015).

Questa forma è stata descritta più di 100 anni fa da Adolf Weil come una forma itterica con disfunzione renale che può includere emorragia polmonare, miocardite e coinvolgimento oculare come la soffiatura congiuntivale.

In questo articolo viene riportato un rarissimo caso di trasmissione di leptospirosi in un paziente sottoposto a trapianto di organo solido (fegato) che ha sviluppato ittero e insufficienza renale.

Il caso riguarda un uomo di 53

anni sottoposto a trapianto di fegato per cirrosi alcolica nel luglio 2008. Il regime di mantenimento immunosoppressivo includeva solo tacrolimus. Negli ultimi 10 anni aveva sempre vissuto nel quartiere Parelheiros della città di San Paolo, in Brasile. Non aveva dunque mai viaggiato e non aveva animali domestici, ma riferiva di aver osservato grandi ratti nel suo quartiere.

Nel marzo 2015, a sette anni dal trapianto, manifestava febbre, mialgie soprattutto ai polpacci, inappetenza e dolori addominali localizzati all'ipocondrio di destra. Visto il perdurare del quadro clinico, a 5 giorni dall'esordio dei sintomi veniva ricoverato in ambiente ospedaliero con un quadro di epatomegalia, ittero (bilirubina totale 5.4 mg/dl), danno renale acuto (creatinina 3.89 mg/dl) e trombocitopenia.

Veniva sottoposto a idratazione per via endovenosa, con un miglioramento progressivo della funzione renale e terapia con ceftriaxone che migliorava significativamente i parametri di laboratorio.

Ulteriori accertamenti diagnostici effettuati al terzo giorno di ricovero evidenziavano un quadro positivo per *leptospira copenhageni* IgM (1:200) e *leptospira australis* (1:800) che sarebbero aumentati a 1:3200, 14 giorni più tardi. In undicesima giornata il

paziente veniva dimesso con diagnosi di leptospirosi ma in discrete condizioni di salute.

Gli autori riferiscono che in letteratura sono segnalati solo 4 casi di leptospirosi dopo trapianto di organo solido e tutti in pazienti sottoposti a trapianto di rene. Questo sarebbe dunque il primo caso in un paziente trapiantato di fegato.

I casi precedenti si erano manifestati tutti come sindrome di Weil, ma nessuno dei riceventi presentava un quadro di emorragia polmonare che è stato segnalato per essere un fattore di rischio per prognosi infausta nella popolazione generale.

Anche se il numero di casi segnalati è di piccole dimensioni, il fatto che la maggior parte dei pazienti abbia avuto un decorso benigno può aumentare l'ipotesi che l'immunosoppressione attenua la risposta dell'ospite.

Infatti, alcuni studi hanno cercato di valutare gli effetti dei corticosteroidi e di altri farmaci immunosoppressivi sugli esiti dei pazienti con leptospirosi grave (Alian S, et al. *Corticosteroid in the treatment of moderate to severe thrombocytopenia due to leptospirosis. Iran Red Crescent Med J* 2014; Joshi AV, et al. *Cyclophosphamide in alveolar hemorrhage due to leptospirosis. Indian J Crit Care Med* 2010).

Solo un paziente è morto ma la diagnosi è stata fatta in ritardo e il decesso è dovuto a complicanze associate alla prolungata ospedalizzazione intensiva.

I ricercatori non possono affermare che la malattia di Weil sia l'unica forma clinica osservata nei pazienti trapiantati con infezione da *Leptospira*, e il fatto che nei precedenti casi nessuno dei pazienti presentasse un

coinvolgimento polmonare potrebbe spiegare il decorso clinico benigno.

La conclusione a cui giungono è che, in questo caso, la leptospirosi sia legata più all'esposizione epidemiologica che ad uno stato di immunodepressione; pertanto non la ritengono una malattia opportunistica del trapianto.

Ritengono, tuttavia, che nei pazienti trapiantati, la leptospirosi debba essere sospettata soprattutto tra coloro che hanno recentemente viaggiato in paesi tropicali (anche se la malattia può verificarsi ugualmente in paesi non tropicali) e che hanno partecipato a sport acquatici.

In questi pazienti, soprattutto in quelli che si presentano con ittero, febbre, rigetto acuto e cronico, colangite acuta o ascesso al fegato la leptospirosi dovrebbe essere inclusa tra le diagnosi differenziali per facilitare l'avvio tempestivo di un trattamento appropriato. •

Bibliografia

Song AT, Abas L, Andrade LC, Abdala E, et al. A first report of leptospirosis after liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016; 18: 137-40

CUORI TRANSGENICI, ANCORA PASSI AVANTI VERSO LO XENOTRAPIANTO

La recente notizia di un cuore suino trapiantato e sopravvissuto oltre due anni nel corpo di un babbuino ha suscitato l'orgoglio dei ricercatori della Ludwig University di Monaco di Baviera.

È infatti presso i laboratori di questa Università, tra le più antiche della Germania nonché

una delle più prestigiose università europee, che sono stati creati questi cuori.

Il professor Eckhard Wolf, titolare della cattedra di Zootecnia molecolare e Biotecnologie e il suo collega Nikolai Klymiuk del Centro di genetica hanno, infatti, sviluppato nuovi ceppi di maiali, al preciso scopo di renderli disponibili come fonte di organi per xenotrapianti.

In particolare, hanno creato ceppi suini geneticamente modificati i cui organi (in questo caso il cuore) abbiano caratteristiche tali da ridurre il rischio di rigetto quando impiantati in altre specie di mammiferi.

Tra l'altro i maiali, per la loro dimensione e per il loro metabolismo generale, molto simili alla specie umana, sono considerati da sempre come promettenti fonti di organi per il trapianto anche negli esseri umani.

Non è la prima volta che i cuori di maiali sottoposti a diverse modificazioni genetiche vengono utilizzati per lo xenotrapianto. Tuttavia, nei precedenti casi, il rigetto è stato sempre provocato dalla formazione di coaguli e dalle lesioni concomitanti ai vasi sanguigni del cuore del donatore.

In considerazione di tali complicanze, descritte da diversi sperimentatori in più parti del mondo, i ricercatori della Ludwig University hanno aggiunto una ulteriore modifica al ceppo suino (donatore) che inibisce la formazione di coaguli quando il sangue dell'ospite del primate entra in contatto con la vascolarizzazione dell'organo trapiantato.

La possibile soluzione al problema nasce dalla conosciuta interazione tra una proteina

solubile presente nel sangue (la trombina) e un'altra proteina integrale di membrana, espressa sulla superficie delle cellule endoteliali (la trombomodulina), che svolge un ruolo importante nel controllo della coagulazione del sangue. Il legame trombina-trombomodulina è generalmente regolato dalla proteina C, che inibisce la formazione del coagulo.

Nel contesto dello xenotrapianto, tuttavia, il ruolo e l'attivazione della proteina C sono significativamente ridotti a causa della forma di trombina dei primati e della trombomodulina espressa sulla superficie vascolare cardiaca dei suini, che non sono pienamente compatibili.

Questo aumenta la probabilità di formazione di coaguli che a loro volta promuovono il rigetto dell'organo trapiantato.

Praticamente la nuova modifica introdotta da Wolf e Klymiuk permette alle cellule endoteliali del cuore del donatore di produrre la forma umana di trombomodulina (hTBM) e questa modifica genetica ricostituisce la normale interazione della trombina umana, riducendo significativamente la patologia coagulo-dipendente nel cuore di maiale trapiantato.

I risultati raggiunti dal gruppo di ricercatori di Bethesda, nel Maryland, dove sono avvenuti i trapianti di cuore da maiale a babbuino, dimostrerebbero, secondo Eckhard Wolf, che un giorno gli organi provenienti da altri mammiferi potrebbero salvare vite umane.

“È una prospettiva affascinante quanto indispensabile perché”, dicono ancora dalla Ludwig University, “nella sola Germania ci sono migliaia di persone in lista d'attesa e c'è la necessità di superare di gran lunga l'attuale

offerta di organi. Questo spiega il motivo per cui i ricercatori di tutto il mondo stanno esplorando la possibilità di ricorrere ad altri mammiferi come fonti di organi di ricambio.

Sicuramente ci sono ancora molti ostacoli da superare, ma i risultati di sopravvivenza raggiunti da Mohiuddin et al. a Bethesda (mai raggiunta finora nello xenotrapianto) indicano che la strada è quella giusta e che da lì si deve continuare per avvicinare sempre più il trapianto cross-specie alla realtà clinica nell'uomo. •

Bibliografia

Wolf E, Klymiuk N, et al. Hearts made in Munich. Ludwig Maximilian University of Munich. München, 04/06/2016.

L'ERA DEL WEB 2.0 NELLA FORMAZIONE TRAPIANTOLOGICA

Se è vero che i medici sono studenti a vita in un mondo di conoscenze in continua evoluzione, allora capire e aggiornarsi è ineludibile per raggiungere una formazione efficace e per non farsi trovare impreparati.

I testi standard e gli articoli peer-reviewed sono indubbiamente fonti di apprendimento straordinarie e necessarie; tuttavia, le risorse online, tra cui UpToDate, blog, webinar e social media, sono oggi diventate strumenti indispensabili.

Questo vale per tutte le discipline mediche, anche per quelle di settore come i trapianti che non hanno né un percorso accademico dedicato, né una formazione specialistica, ma

interessano e includono branche della scienza medica che, dalla chirurgia, spaziano alla clinica, alla diagnostica, alla farmacologia, all'immunologia e alla logistica, per poi differenziarsi nei diversi organi, apparati e cellule. Una molteplicità di aspetti, dunque, che rende unica questa materia.

Per cui né un singolo testo, né un singolo articolo potranno mai essere esaustivi del sapere.

Sono alcuni dei motivi per cui il materiale didattico online sembra essere il metodo di apprendimento preferito per la maggior parte dei fellows, per l'enorme diversificazione di notizie disponibili e per la velocità di acquisizione (Desai T, et al. Nephrology fellows show consistent use of, and improved knowledge from, a nephrologist-programmed teaching instrument. J Nephrol 2011).

Da queste considerazioni prende spunto il presente articolo, che raccoglie e segnala ai lettori interessati al mondo dei trapianti, le risorse online di una certa rilevanza e disponibili in questo settore.

Ovviamente, testi e manuali sono stati e sono tuttora gli strumenti tradizionali ufficiali di apprendimento nei trapianti. Tuttavia, l'e-learning ha fornito un cambio di paradigma che permette continui aggiornamenti su argomenti in rapida evoluzione e una comunicazione continua tra lettore e autore, che contribuiscono ad un costante miglioramento dei contenuti.

Tra gli strumenti di apprendimento online più utilizzati nel trapianto troviamo UpToDate.

Fondato da Burton D. Rose nel 1992, UpToDate è una fonte

basata su prove e siti peer-reviewed, che ha dominato la formazione medica a tutti i livelli, fornendo informazioni pratiche con la recensione critica di singoli argomenti e interpretazioni degli esperti. Nonostante sia priva di contenuti interattivi, cioè gli utenti non sono in grado di evidenziare, commentare, o prendere appunti, rimane una risorsa molto utile e uno dei migliori strumenti di apprendimento disponibili.

Nel frattempo le riviste scientifiche hanno migliorato la lista delle loro pubblicazioni per facilitare il reperimento di articoli pertinenti di un argomento selezionato, offrendo allo stesso tempo il messaggio in formati alternativi.

Infatti ci sono riviste specialistiche di trapianto che offrono in anteprima gli articoli in corso di pubblicazione e una collezione di video che mette in evidenza le pubblicazioni chiave in un formato video narrato dall'autore stesso (<http://pubcrawler.gen.tcd.ie>).

In particolare Pubcrawler è un servizio che fornisce aggiornamenti settimanali di articoli PubMed che sono appena stati pubblicati on-line e che si possono ricercare secondo specifici criteri o parole chiave prescelte.

Quindi, Twitter e Facebook, che possono anch'essi essere piattaforme utili per rimanere aggiornati, in quanto l'utente può personalizzare il suo "feed" per autori, riviste mediche, società o gruppi.

Società accademiche, tra cui The Transplantation Society, hanno inoltre realizzato nuove piattaforme di apprendimento online, fornendo webinar mensili

e riviste online, e i cui blog sono diventati comuni strumenti di apprendimento con commenti su argomenti specifici, casi clinici, questioni mediche, risorse utili e una eccezionale componente di interattività tra gli utenti.

Grazie a questa natura interattiva, i commenti lasciati dai lettori sui singoli argomenti permettono di valutare l'interesse generale delle informazioni date, fornendo al contempo un canale di feedback diretto tra lettori e scrittori.

Ne è un esempio il Renal Fellow Network, un blog educativo di nefrologia e trapianto creato nel 2008 da Nathan Hellman, un nefrologo scomparso, purtroppo, molto presto. Ma la sua eredità è continuata e questo blog ora ha più di 10 collaboratori attivi provenienti da ogni parte degli Stati Uniti e più di 50.000 pagine viste al mese da parte dei lettori di tutto il mondo.

Ma anche i libri offrono contenuti in formati diversi e interattivi, con una più ampia accessibilità anche attraverso telefoni cellulari e tablet su cui Apple ha aperto la strada con l'app iBooks.

Questa eccellente piattaforma fornisce software user-friendly per generare il contenuto senza il requisito di qualsiasi capacità di programmazione avanzata.

Le limitazioni di iBook sono prevalentemente legate alla filosofia di un ecosistema chiuso di Apple, che limita la disponibilità dell'iBook App, solo per dispositivi come iPad, iPhone o computer Mac.

Il suo concorrente più vicino è Inkling, fondato da un ex dipendente di Apple. Uno dei principali vantaggi del Inkling è la

possibilità di acquistare singoli capitoli, ma molti editori non hanno ancora adattato i loro libri alla piattaforma Inkling, perché non è possibile convertire semplicemente un file PDF in formato Inkling online.

Ci sono poi tanti altri siti e blog interessanti, university-based, le cui limitazioni sono rappresentate dall'accumulo di materiale obsoleto nel corso del tempo e dal rischio di violare l'Health Insurance Portability e Accountability Act (HIPAA), che proteggere la privacy e la sicurezza delle informazioni sanitarie.

Insomma, gli strumenti digitali disponibili per creare contenuti e rendere l'apprendimento più efficace, continuano ad espandersi in modo vertiginoso.

Pertanto, è fondamentale anche per il medico interessato ai trapianti, conoscere quali sono le risorse on-line disponibili e come implementarle meglio nella routine quotidiana, per ottenere risultati di apprendimento efficaci, veloci e diversificati. •

Bibliografia

Riella LV. Digital learning in transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 701-2.

NUOVI ORIZZONTI NEL TRAPIANTO AUTOLOGO DI ISOLE PANCREATICHE

La pancreatite cronica (CP) è una malattia infiammatoria che si manifesta spesso con dolore addominale intrattabile.

In pazienti selezionati la pancreasectomia totale può essere l'unico mezzo per raggiungere una soddisfacente qualità di vita e per

ridurre o sospendere l'assunzione di oppiacei.

Nella maggior parte dei casi questa consente di rimuovere la causa principale del dolore, ma è una procedura chirurgica importante, di chirurgia maggiore, che può avere una rilevante morbilità oltre che significativi effetti collaterali. Uno di questi è che lascia il paziente privo di cellule beta esponendolo all'insorgenza del diabete.

In questi casi il trapianto autologo di isole (IAT), pur essendo un approccio altamente specialistico e praticato in un piccolo numero di centri in tutto il mondo, si sta imponendo come un metodo perseguibile.

Precedentemente effettuato quasi esclusivamente per pancreatite cronica, il trapianto autologo di isole post-pancreasectomia, è stato recentemente considerato ed eseguito, anche per un numero crescente di condizioni tra cui lesioni cistiche benigne, traumi del pancreas e condizioni pre-maligne, come la neoplasia mucinosa papillare intraduttale (Vertrees A, et al. *Surgical management of modern combat-related pancreatic injuries: traditional management and unique strategies*. *Mil Med* 2014).

Tecnicamente, dopo la resezione della ghiandola, il pancreas viene inviato al laboratorio deputato all'isolamento dove è sottoposto a una procedura complessa, prima di digestione, poi di purificazione. Questo passaggio è fondamentale per separare le isole che serviranno per il trapianto dalla componente esocrina, che invece verrà eliminata.

Le isole ottenute vengono poi sottoposte a valutazione

qualitativa e quantitativa, in funzione di precisi criteri di riferimento. Solo a procedimento ultimato e nel rispetto di tali criteri, le cellule possono essere considerate idonee al trapianto e infuse nel ricevente attraverso la vena porta.

È dunque una procedura sofisticata che pochi laboratori sono in grado di eseguire e solo dopo aver superato un percorso di accreditamento molto rigido.

C'è poi la componente clinica: il primo passo è rappresentato dalla rigorosa selezione dei pazienti con un approccio multidisciplinare che è essenziale ai fini dell'indicazione all'autotrapianto post pancreasectomia.

Il successo della procedura è dovuto sia al rendimento del processo di isolamento e raccolta delle cellule, sia alla proporzione di cellule produttrici di insulina che possono essere innestate con l'autotrapianto e alla loro successiva sopravvivenza (Blumgart LH, et al. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006).

In questo articolo gli autori rivisitano, dunque, le migliori pratiche in uso nei centri con una significativa esperienza nel trapianto autologo di isole pancreatiche, derivanti dalla revisione di 35 lavori scientifici monocentrici.

Il focus è stato posto in particolare sugli aspetti tecnici della chirurgia, sui criteri di inclusione e su quelli di esclusione, sulle tecniche di conservazione del pancreas oltre che sulla rilevanza del trapianto autologo di isole, attraverso l'analisi dei risultati.

La conclusione a cui giungono gli autori è che il trapianto autologo di isole può essere

considerato come ultima risorsa, quando cioè tutti gli approcci alternativi sono stati esauriti.

Tuttavia, nei casi in cui viene deciso di intraprendere questo percorso, bisogna tener presente una serie di condizioni e mettere in atto diversi accorgimenti da cui dipende la buona riuscita della procedura.

Ad esempio, si è visto che l'istologia pre-morbosa e il drenaggio chirurgico influenzano negativamente i rendimenti degli isolotti e possono, dunque, condizionare la decisione di eseguire la pancreasectomia e il successivo autotrapianto.

Oppure, che a seguito del processo di digestione del pancreas, il numero assoluto di isolotti recuperati e le loro dimensioni possono già predire quelli che saranno i tassi di indipendenza da insulina post autotrapianto. E ancora: i volumi delle isole e le variazioni di pressione venosa portale sono fattori importanti per lo sviluppo di complicanze.

La procedura, tra l'altro, è tecnicamente difficile a causa dello stato infiammatorio del pancreas e, non di rado, complicata da precedenti interventi chirurgici che, allungando i tempi dell'intervento, aumentano l'ischemia calda con importanti ripercussioni negative sul numero di isolotti vitali.

E, anche se sono stati compiuti molti progressi nell'affinare le tecniche chirurgiche, rimane ancora molta strada da fare sulle indicazioni, sulla manipolazione delle isole e sulla sede d'infusione.

A questo proposito è utile ricordare che alcuni gruppi utilizzano un approccio d'infusione innovativo ricostruendo la funzione pancreatica nel midollo osseo

dello stesso paziente, dimostrando, per la prima volta, che è possibile per un tessuto non ematopoietico (nella fattispecie endocrino), sopravvivere e funzionare in un ambiente molto particolare come quello del midollo osseo.

L'articolo fornisce un'ampia panoramica su tutti questi aspetti riportando le esperienze dei centri con maggiori casistiche. Nonostante i risultati molto promettenti raggiunti in alcune serie, gli autori ritengono, tuttavia, che si tratti di un intervento drastico che dovrebbe essere considerato solo in pazienti altamente selezionati valutando con attenzione il rapporto rischio-beneficio. •

Bibliografia

Kumar R, Chung WY, Dennison AR, Garcea G. Current principles and practice in autologous intraportal islet transplantation: a meta-analysis of the technical considerations. *Clin Transplant* 2016; 30: 344-56.