

**TRAPIANTO PEDIATRICO
DI CUORE E DI POLMONI
*PROTOCOLLO***

ROMA - 2002

INDICE

Introduzione alla II Edizione	4
Introduzione alla I Edizione	8
TRAPIANTO DI CUORE	
Ricevente	11
Criteri di inclusione	11
Criteri di esclusione	12
Iscrizione in lista di attesa	12
Cura, trattamento del potenziale ricevente	13
Donatore	14
Criteri di inclusione	14
Criteri di esclusione	15
Cure del donatore	16
Giorno del trapianto	17
Attivazione del sistema	17
Trattamento pre-operatorio del ricevente	18
Banca del sangue	20
Linee guida per la profilassi delle infezioni	21
Linee guida per l'uso dei prodotti del sangue	22
Linee guida per la perfusione	22
Prelievo da donatore a distanza	23
Tecnica del prelievo di cuore	26
Tecnica del prelievo per HLHS	28
Compiti dell'anestesista	30
Compiti del 2° chirurgo	31

Compiti della strumentista	31
Il trapianto	32
Anestesia	32
Tecnica di impianto del graft cardiaco	33
Tecnica di trapianto per sindrome del cuore sinistro ipoplasico	34
Management post-operatorio	35
Misure generali	35
Trattamento	36
Esami di laboratorio e strumentali	37
Trattamento immunosoppressivo	38
Ciclosporina A	40
Azatioprina	42
Cell Cept	43
Siero Antilinfocitario	44
Altri Immunosoppressori	45
Terapia di base alla dimissione	48
Sorveglianza del rigetto	49
Trattamento del rigetto	51
Protocollo biopsie endomiocardiche	52
Sorveglianza infettivologica	53
Profilassi delle complicanze infettive dopo trapianto di cuore e cuore polmone	54
Vaccinazioni	54
Infezione da Epstein-Barr e CMV	55
Follow-up	57
Linee guida per richiesta di intervento non programmato nel follow-up	60
Autopsie	61
 TRAPIANTO DI POLMONI E DEL COMPLESSO CUORE-POLMONI	
Ricevente	63
Indicazioni	63
Criteri di inclusione	64
Criteri di esclusione	65
Donatore	66
Criteri di inclusione	66

Criteri di esclusione	66
Giorno del trapianto	67
Prelievo del complesso cuore-polmoni da donatore a distanza	68
Aspetti anestesiológicos	68
Tecnica chirurgica	69
Rimozione degli organi nativi dal ricevente	71
Impianto del graft cardiopolmonare	73
Prelievo del graft bipolmonare	75
Impianto del graft polmonare	77
Management post-operatorio	78
Sorveglianza del rigetto	81
Sorveglianza infettivologica	82
Trattamento del rigetto	84
Fibrobroncoscopia, lavaggio broncoalveolare, biopsia transbronchiale	85
Esami di laboratorio e strumentali	86
Follow-up	88
 APPENDICI	
Appendice 1	92
Appendice 2	95
Appendice 3	96
Appendice 4	97
Appendice 5	101
Appendice 6	102
Appendice 7	127
Appendice 8	128
Appendice 9	129
 <i>Elenco delle pubblicazioni</i>	 130

INTRODUZIONE ALLA II EDIZIONE 2002 DEL PROTOCOLLO PER IL TRAPIANTO CARDIACO E POLMONARE IN ETA' PEDIATRICA

Negli ultimi tre anni diversi elementi hanno inciso significativamente nel modificare il nostro approccio ai trapianti toracici in età pediatrica.

Tra questi sono da segnalare la legge n° 91 del 1 aprile 1999 che riporta: “*Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti*”; l’introduzione di nuovi farmaci e di nuovi metodi di immunomodulazione; la realizzazione del protocollo dell’Ospedale Bambino Gesù per la donazione; lo sviluppo da parte del Ministero della Salute di un programma per il controllo di qualità dei trapianti.

L’aggiornamento continuo del protocollo è uno dei mezzi necessari alla nostra struttura per migliorare i risultati, per rispondere alle nuove esigenze normative e mantenere un elevato standard nel panorama trapiantologico nazionale ed internazionale.

La validità di tale approccio può essere evidenziata in questo contesto dal costante miglioramento delle curve di sopravvivenza ottenuto dal Centro per il Trapianto Cardiaco dell’Ospedale Bambino Gesù (vedi figura 1).

Dal punto di vista quantitativo l’attività di trapianto sembra essersi stabilizzata attorno ai 10 trapianti annui. Se da un lato si è evidenziato in campo nazionale un incremento delle donazioni, dall’altro sono aumentati i centri di trapianto e si sono modificate le caratteristiche dei candidati a trapianto.

Al 31 marzo 2002, sono 124 i trapianti toracici eseguiti nel nostro Centro, di cui 96 di cuore (2 ritrapianti), 2 di cuore-rene, 16 di cuore-polmoni, 9 di doppio polmone (3 ritrapianti) ed 1 di cuore-polmoni-fegato.

Di questi, 33 sono stati eseguiti dopo il settembre '98 (1° edizione del protocollo), di cui 22 cardiaci (11 pazienti con cardiopatia congenita e 11 con diverse forme di cardiomiopatia) ed 11 polmonari (6 cuore-polmoni e 5 di doppio polmone, di cui 2 ritrapianti).

L’esperienza degli ultimi tre anni ha evidenziato:

- il notevole incremento dei trapianti eseguiti in urgenza: 11 dei 22 trapianti cardiaci erano in ricovero al momento del trapianto e 5 erano ventilati; degli 11 trapianti polmonari 7 erano totalmente ossigeno-dipendenti;
- l’incremento dei trapianti per cardiopatia congenita (11 tra i cardiaci e 6 tra i polmonari).

Il miglioramento delle curve di sopravvivenza dopo trapianto cardiaco si è quindi ottenuto nonostante

l'aumentata complessità della casistica.

I dati esposti hanno spinto il Centro da un lato a cercare di incidere maggiormente, nelle sedi opportune, per determinare una distribuzione degli organi che privilegi l'età pediatrica, dall'altro a sviluppare un programma che a partire dal nostro Ospedale, tenda ad incrementare la donazione nella nostra area di riferimento.

La necessità di dare risposta ai problemi evidenziati ci ha però consentito di sviluppare ulteriori progressi in quest'area:

- due pazienti in attesa sono stati supportati artificialmente con il *Berlin Heart*: una è stata trapiantata con successo; l'altro, il bambino più piccolo mai aiutato con questo sistema (2, 800 kg di peso), è purtroppo deceduto dopo 4 giorni;
- una paziente è stata sottoposta con successo a trapianto eterotopico: il nuovo cuore svolge solo la funzione ventricolare sinistra, mentre la destra rimane garantita dal cuore nativo. Tale scelta ha consentito di evitare il trapianto anche dei polmoni;
- due pazienti con cardiomiopatia dilatativa (di cui uno poi trapiantato con successo) durante l'attesa sono stati sottoposti all'intervento-ponte di cardiomioplastica mediante riduzione ventricolare sinistra secondo Batista allungando così i loro tempi di attesa;
- un paziente con resistenze polmonari ai limiti della trapiantabilità è stato assistito in ECMO con successo per 5 giorni dopo il trapianto, fino a completo recupero della funzionalità del graft;
- l'utilizzo di nuove terapie infusionali ed anche orali ci ha consentito di migliorare notevolmente la prognosi dei pazienti con ipertensione polmonare primitiva.

In questi anni, l'attività di trapianto, inizialmente lavoro specifico di un piccolo gruppo, è diventata sempre più attività di tutto l'Ospedale: la II edizione di questo protocollo ha l'ambizione di rappresentare un mezzo ulteriore per aiutarci a condividere la cura dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cuore e di polmoni.

Dott. Francesco Parisi

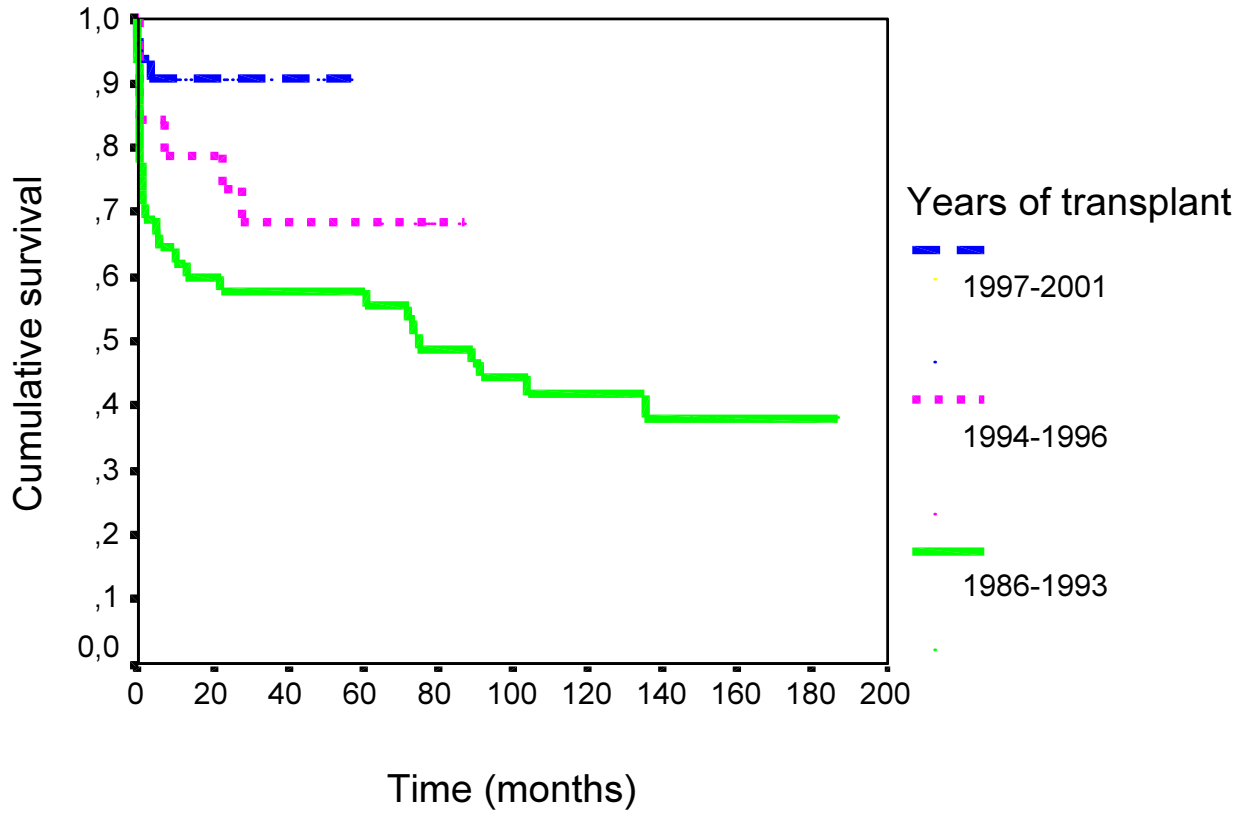
Hanno collaborato alla II edizione del protocollo:

- Adriano Carotti
- Patrizia D'Argenio
- Federica Esu
- Maria Giulia Gagliardi

- Vincenzina Lucidi
- Sonya Martin
- Francesco Parisi
- Gabriele Rinelli
- Angela Rossi
- Cosimo Squitieri
- Paola Tabarini
- Attilio Turchetta

Kaplan Meier Curve

Heart transplant by year of transplant



INTRODUZIONE ALLA PRIMA EDIZIONE

La trapiantologia è cominciata all'Ospedale Bambino Gesù nel 1985 con l'avvio del programma di trapianto cardiaco.

Tale progetto partì con l'autorizzazione ministeriale ricevuta nel novembre 1985 nell'ambito del Programma Nazionale che coinvolgeva 8 Centri, tra cui il Bambino Gesù, unico Centro pediatrico.

Da allora, il programma si è sviluppato attraverso le seguenti tappe:

- 1986: il primo trapianto cardiaco (tuttora vivente);
- 1988: utilizzo dell'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) con successo in una bambina trapiantata;
- 1989: trapiantati bambini di 4 mesi di età e di 3 kg di peso;
- 1991: primo trapianto cuore-polmoni;
- 1992: primi trapianti con procedura “domino” (utilizzo di un cuore sano di un ricevente di trapianto cuore-polmoni per fibrosi cistica, per un altro paziente che necessita di trapianto cardiaco); primo ritrapianto cardiaco (è il più piccolo ritrapiantato con successo del mondo: i suoi dati sono annualmente pubblicati a Los Angeles sul libro *Transplant Records* di P. Terasaki);
- 1993: avvio del programma di trapianto renale con il primo trapianto combinato cuore-rene;
- 1995: primo trapianto di doppio polmone e primo ritrapianto polmonare;
- 1997: il più piccolo trapianto polmonare italiano (6 anni, 14 kg).

Inoltre, negli anni '95-'98, l'attività ha raggiunto la quota stabile di 10 trapianti/anno: il *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation* segnala tra i principali fattori di rischio dei trapianti pediatrici il “volume di attività” del Centro, indicando in meno di 9 trapianti/anno il numero cui è associato uno specifico rischio aggiuntivo.

Anche se non coronati da successo, non vanno infine dimenticati i trapianti, unici in Italia, di cuore-polmoni-fegato in una paziente portatrice di fibrosi cistica (1996) e quello in un neonato con 9 ore di vita con cuore proveniente da donatore anencefalo (1998).

Nel corso di questi 13 anni, il cammino è stato possibile grazie all'impegno di settori sempre più vasti dell'Ospedale ed alla collaborazione costante istituita con altri Centri, in primo luogo Harefield in Inghilterra, dove tre di noi (C. Squitieri, M. Bevilacqua e F. Parisi) svolsero uno *stage* iniziale di un mese nel novembre 1985 e diverse visite successive e soprattutto Loma Linda in California, che è oggi il Centro di riferimento mondiale per il trapianto cardiaco nell'infanzia. Leonard Bailey, che vi ha svolto la principale attività pionieristica sia in senso sperimentale che clinico ha costituito e costituisce per noi un modello di riferimento non soltanto tecnico ma professionale nel senso più

ampio.

A Leonard Bailey ed al gruppo di Loma Linda dobbiamo molto dell'entusiasmo e dell'incoraggiamento che ci hanno aiutato in questi anni.

Oltre al sottoscritto, che vi trascorse 6 mesi nell'87-'88 e molte altre visite, a Loma Linda hanno passato periodi diversi C. Squitieri, P. D'Argenio, M. Bevilacqua, P.L. Di Carlo, G. Giannone, C. Concato, A. Rossi, M.P. Cicini, P. Vezzoli, M.G. Gagliardi.

Riconoscimenti di questa attività e dei risultati ottenuti sono giunti dalla comunità trapiantologica internazionale sia attraverso i canoni tradizionali (pubblicazioni, inviti ai Congressi e nelle diverse Società con ruoli di crescente responsabilità) che, recentemente, attraverso l'invito congiunto, rivolto alla Nefrologia (prof. G. Rizzoni) ed al DMCCP (dott. F. Parisi) di organizzare, nell'agosto dell'anno 2000, il I Congresso Mondiale dell'IPTA (*International Pediatric Transplant Association*).

A tutt'oggi presso il DMCCP si sono realizzati 91 trapianti, in pazienti con età media di 6 anni, di cui 74 di cuore (di cui 2 ritrapianti), 10 di cuore-polmoni, 2 di cuore-rene, 3 di doppio polmone, 1 ritrapianto di doppio polmone, 1 di cuore-polmoni-fegato.

Nello stesso periodo sono stati inseriti in lista 191 pazienti (sia per trapianto di cuore che di cuore-polmoni), di cui 71 deceduti prima del trapianto (37%). La sopravvivenza complessiva dei pazienti trapiantati ad 1, 5 e 12 anni dal trapianto è stata rispettivamente del 70%, 64% e 44%. Il dettaglio di questa esperienza è descritto nelle pubblicazioni del gruppo riportate in appendice.

Questi risultati, gravati da un lato dalla curva di apprendimento e dall'altro dalla spinta a cercare comunque alternative possibili in pazienti altrimenti esclusi da ogni speranza, pur se soddisfacenti dal punto di vista delle attuali conoscenze ci evidenziano brutalmente quanto ancora ci sia da fare.

A questo fine, gli impegni più pressanti, nell'immediato, sono costituiti da:

- programmi per l'incremento della donazione;
- miglioramento della selezione dei candidati e dei tempi di immissione in lista di attesa (mediamente troppo tardivi);
- ottimizzazione della diagnosi di rigetto precoce e non invasiva;
- riduzione degli effetti collaterali della immunomodulazione (progresso nella monitorizzazione dei farmaci tradizionali, introduzione di nuovi farmaci e nuovi metodi);
- sviluppo dei sistemi meccanici di supporto al circolo ed al respiro.

Questo protocollo rappresenta solo una sintesi estrema delle modalità con cui affrontiamo i trapianti pediatrici di cuore e di polmone. Ha però l'ambizione di costituire un piccolo manuale di riferimento per chiunque in Ospedale si occupi dei pazienti inseriti in questo programma. E' certamente migliorabile e ci proponiamo fin d'ora di aggiornarlo periodicamente con la partecipazione di chiunque abbia in proposito conoscenze, idee od anche correzioni da proporre.

Inoltre, speriamo che questo possa essere solo uno dei protocolli di gestione dei diversi programmi

clinici ed assistenziali dell'Ospedale Bambino Gesù.

Alla sua realizzazione hanno concorso, attraverso l'attività di questi anni, in primo luogo tutti i medici del DMCCP, a cominciare dal Coordinatore del Dipartimento, dott. G. Catena, e dagli altri primari (dott. R. Di Donato, dott. P. Ragonese e dott. L. Ballerini) e quindi da tutti quei Reparti e Servizi comunque coinvolti nei progetti di trapianto.

Particolari ringraziamenti richiedono infine coloro che hanno collaborato alla stesura di questo protocollo ed in particolare:

A.D. Abbattista; S. Bottero; A. Carotti; M.P. Cicini; P. D'Argenio; F. Esu; V. Lucidi; S. Malena; A. Rossi; C. Squitieri; P. Tabarini; A. Turchetta; P. Vezzoli.

Roma, settembre 1998

FRANCESCO PARISI

TRAPIANTO DI CUORE

RICEVENTE

Viene posta indicazione a trapianto cardiaco per i pazienti:

- a) portatori di CMP terminale in III-IV classe NYHA refrattaria a terapia medica e con prognosi inferiore a 18-24 mesi;
- b) portatori di cardiopatie congenite complesse per i quali non esista possibilità di trattamento chirurgico convenzionale e con prognosi inferiore a 12-18 mesi.

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Valutazione cardiologica completa che prevede:

- a) diagnosi
- b) cateterismo cardiaco se necessario, per:
 - 1. confermare la diagnosi
 - 2. studio dell'anatomia delle arterie polmonari
 - 3. valutazione delle Resistenze Polmonari (RPI)

2. Condizioni metaboliche ed emodinamiche stabili anche se mantenute da infusione di PGE-1 o altre misure di supporto (farmaci inotropi, ventilazione meccanica, nutrizione parenterale)

3. Nessuna evidenza di sepsi

4. Funzione renale buona:

Videat Nefrologo ed ECO addome in tutti i pazienti

5. Normale situazione neurologica

Tale valutazione può comprendere EEG, Eco, TAC, RMN cerebrali

6. Assenza di anomalie cromosomiche o sindromi che limitino seriamente la sopravvivenza o la percezione dei benefici che possono derivare dal trapianto (può richiedersi valutazione genetica)

7. Valutazione psicosociale, comprendente la verifica di un'adeguata compliance familiare (Appendice 1)

8. Per ricevente neonatale:

- a) età gestazionale > 36 settimane
- b) peso alla nascita > 2.200 Kg

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Mancato completamento diagnostico

2. Arterie polmonari di misura inadeguata

3. Elevate e fisse resistenze polmonari (gradiente transpolmonare > 12 mmHg)

Per pazienti con valore limite si può considerare l'opzione del trapianto eterotopico

4. Persistente incorreggibile acidosi

5. Gravi insufficienze d'organo (oltre il cuore)

6. Sepsi

7. Positività per HbsAg ed HIV

8. Anomalie neurologiche:

a) gravi anomalie del SNC con gravi alterazioni EEG

b) nei neonati, storia di ipoglicemia > 20 mg% per più di 30'

9. Anomalie genetiche significative

10. Malattie sistemiche gravi

11. Neoplasie

12. Disturbi psichici severi

ISCRIZIONE IN LISTA DI ATTESA

1. **Presentazione e discussione** del caso clinico nella conferenza medico-chirurgica (CMC) e nel *transplant meeting*;

2. **Compilazione della scheda medico-chirurgica** datata e firmata da cardiologo, chirurgo e trapiantologo (vedi Appendice 2);

3. **Colloquio con i genitori** da parte del trapiantologo e dello psicologo e/o altro componente del team per accettazione formale del programma di trapianto;

4. **Telefonata al centro regionale di riferimento** (vedi Appendice 3) per comunicazione delle generalità del paziente e per accordi su invio di campioni ematici;

5. **Invio dei campioni ematici** per studio anticorpi linfocitotossici e tipizzazione tissutale (5 cc di sangue intero per cross-match e 5 cc di sangue eparinato per HLA) e scheda contenente notizie cliniche e consenso dei genitori al **CENTRO DI RIFERIMENTO** (vedi Appendice 4);

6. **Compilazione della check-list del ricevente** (comprendente screening virologico) che dovrà essere aggiornata ogni 3 mesi (vedi Appendice 5).

CURA, TRATTAMENTO DEL POTENZIALE RICEVENTE

1. Stretto controllo in **Day-Hospital** (frequenza minima mensile).
2. Verifica ogni 3 mesi dello **stato virologico**:
 - titoli anticorpali (IgG e IgM) per CMV, EBV, parvovirus, adenovirus, toxoplasma;
 - test ELISA per HIV;
 - stato sierologico per epatite B e C.
3. Verifica ogni 6-12 mesi delle **resistenze polmonari**.
4. Immediata **comunicazione al DH Trapianti** di ogni ricovero, di ogni episodio infettivo acuto e di ogni modifica della situazione clinica rispetto all'ingresso in lista.

DONATORE

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Diagnosi di “morte cerebrale”:

(vedi anche protocollo OBG per la donazione)

La diagnosi di morte cerebrale è a carico del medico rianimatore del reparto, e sarà verificata da parte di un collegio composto da un medico legale, da un neurologo e da un rianimatore. Tale commissione deve verificare l'esistenza delle condizioni riportate per un periodo di osservazione che è di:

- 6 ore per adulti e bambini di età > 5 anni;
- 12 ore per bambini di età 1-5 anni;
- 24 ore per bambini di età < 1 anno.

Nel neonato l'accertamento della morte cerebrale si può fare solo se la nascita è avvenuta dopo la 38a settimana di gestazione e comunque dopo 7 giorni di vita extrauterina.

Nei casi di danno cerebrale anossico, il periodo di osservazione non può iniziare prima di 24 ore dal momento dell'insulto anossico.

Nei bambini di età < 1 anno, in situazioni incerte, nell'impossibilità di eseguire EEG o di rilevare i riflessi del tronco, è necessario il riscontro dell'assenza di flusso ematico cerebrale (la legge non definisce la tecnica di riferimento per il rilievo del flusso ematico cerebrale: questa sarà quindi scelta in base all'esperienza ed alla disponibilità strumentale).

Per un più approfondito esame si rimanda alle leggi che regolano il problema (Appendice 6) e al protocollo per la donazione dell'Ospedale Bambino Gesù.

2. Assenza di infezione in fase attiva, non controllata dal trattamento antibiotico.

3. Ecocardiogramma strutturalmente e funzionalmente normale. E' accettabile una FS > 25%. La FE possibilmente > 40%. La presenza di IM è una controindicazione. La durata dell'arresto cardiaco non rappresenta un fattore limitante se la funzione cardiaca rimane adeguata. L'ECG deve essere normale.

4. Compatibilità AB0 con il ricevente.

5. Appropriato mismatch di taglia con il potenziale ricevente: generalmente viene considerato possibile un mismatch di taglia fino a 4 volte superiore tra donatore e ricevente: in questi casi sono però necessari particolari accorgimenti nel trattamento P.O. di questi pazienti (vedi Appendice 7).

6. Sudden Infant Death Syndrome: non è una controindicazione se la funzione cardiaca è soddisfacente.

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Malformazioni cardiache con eccezione di

- a) Pervietà dotto di Botallo
- b) Difetto interatriale semplice
- c) Difetto interventricolare di piccole dimensioni

2. Evidenza di severa sofferenza miocardica:

- a) ridotta funzione ventricolare sn all'ecocardiogramma che non migliora **dopo** adeguamento della volemia e dopo supporto inotropo
- b) frazione di eiezione < 40 %
- c) frazione di accorciamento < 25 %
- d) presenza di insufficienza mitralica
- e) anomalie elettrocardiografiche

3. Evidenza di infezione significativa in fase acuta:

- a) sepsi batterica non controllata
- b) positività per HIV ed HbsAg
- c) positività per Epatite C*

4. Incompatibilità AB0 con il ricevente

5. Inappropriato matching di taglia

* Rappresenta una controindicazione relativa: questa informazione può non essere disponibile prima del trapianto.

CURE DEL DONATORE

Premessa a qualsiasi trattamento utile a mantenere una buona funzione cardiocircolatoria nel potenziale donatore è la necessità di **cooperare con assoluta disponibilità con i medici locali** (quelli nella cui struttura si trovi il donatore) (vedi anche Protocollo per la Donazione dell'Ospedale Bambino Gesù).

Da tenere presenti sono le seguenti **conseguenze della morte cerebrale**:

- perdita del tono vasomotore (riduzione pressione sistolica);
- diabete insipido con diuresi profusa e ipokaliemia;
- ipotermia;
- possibile edema polmonare neurogenico.

In pratica, è opportuno:

- inserire due linee venose (preferibilmente una centrale);
- posizionare catetere urinario;
- inserire, se possibile, una linea arteriosa;
- mantenere un ingresso di liquidi almeno uguale alle perdite urinarie;
- in presenza di ipotensione somministrare Ringer lattato o destrosio con NaCl e KCl;
- se sono necessarie dopamina o dobutamina, cercare di non oltrepassare i 5 γ /kg/min, mantenendo la pressione attraverso il controllo della volemia;
- riscaldare il paziente mantenendolo tra 34°C e 37°C;
- aspirarlo in trachea con frequenza per mantenere pervie e pulite le vie aeree, specie se c'è edema neurogenico (in tal caso può essere utile forzare la diuresi con furosemide);
- provvedere a tutte le colture di sorveglianza (aspirato tracheale, urine, sangue) ed alle ricerche virali (HIV; epatite B e C; CMV; Toxo; EBV; Herpes);
- considerare la funzionalità, e quindi l'utilizzabilità a fini di trapianto, dei diversi organi con i vari specialisti (cardiologo, nefrologo, epatologo, eccetera) locali e, possibilmente, con un medico di ogni team trapiantologico.

GIORNO DEL TRAPIANTO

ATTIVAZIONE DEL SISTEMA

Quando dal Centro di Riferimento viene segnalato un donatore (Appendice 9) per cui esista un potenziale ricevente, i medici di guardia devono:

1. Raccogliere le seguenti notizie:

- peso, altezza, misure toraciche, gruppo sanguigno, cause del decesso, ecc.;
- indirizzo preciso e numero di telefono dell'Ospedale;
- sapere se sono soddisfatte le condizioni medico-legali; l'ora prevista per il prelievo; quali sono le altre équipes interessate (per rene, fegato, ecc.).

2. Contattare il trapiantologo reperibile e i Primari e Responsabili per procedere a:

- a) **avvertire la Direzione Sanitaria** (comandi, eventuali interventi per personale e trasporti)
- b) **stabilire l'équipe chirurgica del nostro Servizio** che si occuperà del prelievo (chirurgo, anestesista, 2° chirurgo e strumentista se necessario)
- c) **allertare il Centro Trasfusionale**
- d) **convocare il ricevente:** se domiciliato a distanza si allerta, tramite Prefettura, il Centro Operativo dell'Aeronautica
- e) **organizzare il trasferimento dell'équipe chirurgica**
- f) **allertare l'Ufficio Personale** per l'ambulanza che trasporterà l'équipe di prelievo
- g) **richiedere la scorta, se necessario** (Carabinieri 112; Pronto Intervento 113)
- h) **convocare il personale addetto al trapianto:** anestesisti, chirurghi, infermieri, tecnici della CEC, personale ausiliario
- i) **avviare la preparazione della *Reverse Isolation*.**

TRATTAMENTO PRE-OPERATORIO DEL RICEVENTE

1. All'arrivo:

- Anamnesi ed esame clinico dettagliato, assicurandosi che non siano sopraggiunte delle controindicazioni temporanee; lavaggio completo compreso shampoo; pigiama pulito
- ricovero
- digiuno

2. Richiesta sangue: vedi apposito capitolo

3. Esami di laboratorio:

a) prelievo di sangue per:

- esami di routine completi pre-anestesia
- sottopopolazioni linfocitarie
- virologia:
 - antigenemia e PCR quantitativa per CMV;
 - PCR quantitativa per Herpes, EBV, Parvovirus, Adenovirus;
 - sierologia per Toxoplasma
- interreazione
- eventuali altri prelievi su indicazione specifica

b) esame urine + urinocoltura anche per miceti (eventualmente si può eseguire in sala operatoria)

c) esame microbiologico per germi comuni dei tamponi:

- faringeo e nasale per ricerca **Aspergillo**
- rettale per **Salmonella** e **Candida**

4. Disinfezione:

- narici con protargolo
- cavo orale con altro disinfettante

5. Controllo check-list del Ricevente (vedi Appendice 5)**6. Terapia:**

Terapia immunomodulatrice (circa 4 ore prima dell'intervento)

- Ciclosporina: 5-10 mg/kg per os (in funzione di età ed eventuale impegno renale)
- Azatioprina 2 mg/kg per os

Somministrazione Vit K:

- 2 mg i.m. nei bambini
- 1 mg i.m. nei neonati

7. Rx torace**8. Consenso scritto dei genitori****9. Colloquio dei medici con i genitori in presenza dello psicologo****10. Pre-anestesia:**

- Atropina 0,02 mg/kg per os
- EN
 - 1 goccia/kg fino a 15 kg di peso
 - 1 goccia ogni 2 kg sopra i 30 kg di peso

BANCA DEL SANGUE

Criteria per le trasfusioni di sangue ed emoderivati nelle procedure di trapianto

Quantità da richiedere:

- 3 litri** per il cuore
- 4 litri** per il cuore-polmoni

Qualità:

- plasma fresco congelato:** 6-8 U
- piastrine congelate:** 3 U
- emazie:** 4-6 U

Note: **Il sangue e gli emoderivati devono essere FILTRATI (depleti di leucociti) ed IRRADIATI (oppure lavati ed irradiati).**

Questo trattamento dovrà essere eseguito, in seguito, per tutte le trasfusioni praticate in questi pazienti.

Nel cuore-polmoni la trasfusione di piastrine è assolutamente VIETATA.

LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI DELLE INFEZIONI

1. Criteri di esclusione dal trapianto (validi per ricevente e donatore)

- Evidenza di sepsi
- Positività per HIV ed Epatite B
- Infezione virale congenita sintomatica
 - Segni clinici: piccolo per età gestazionale; epatosplenomegalia; microcefalia; rash; corioretinite.
 - Laboratorio: neutropenia; trombocitopenia; IgM elevate, positività per Toxo o per CMV (coltura virale).
 - Strumentali: eco cerebrale non normale o altre anomalie.
- Positività per Epatite C (relativo)

2. Criteri per rimandare o cancellare il trapianto (possibili segni di sepsi)

- GB > 25.000, associati a ipo o iperglicemia o altri segni
- GB < 4000
- Neutrofili < 1000
- Ipo, ipertermia
- Shock
- Acidosi
- Infiltrato polmonare

3. Comportamento in caso di sepsi

- Colture sangue, urine, liquor
- Terapia antibiotica mirata
- Si rimanda la chirurgia fino alla disponibilità di colture negative

LINEE GUIDA PER L'USO DEI PRODOTTI DEL SANGUE

- Tutti i prodotti del sangue dovrebbero essere irradiati e leucodepleti
- Vanno utilizzati solo prodotti CMV negativi o leucodepleti

LINEE GUIDA PER LA PERFUSIONE

- Seguire le linee già esposte per l'uso dei prodotti del sangue;
- Metilprednisolone è somministrato alla dose di 20 mg/kg prima dell'ingresso in circolazione extracorporea e ripetuto subito dopo il declampaggio dell'aorta;
- L'utilizzo di ultrafiltrazione durante la fase di riscaldamento è particolarmente indicato.

PRELIEVO DA DONATORE A DISTANZA

Il prelievo cardiaco o cardiopolmonare a distanza pone, oltre al problema tecnico del prelievo, due tipi di problemi: il **coordinamento** tra le equipe e l'**organizzazione di un rapido rientro** dell'organo/i nella sede del trapianto.

CONDIZIONI GENERALI

I prelievi di organi sono sempre più spesso multipli: rene, cuore, polmoni o cuore-polmoni e fegato. Questa molteplicità implica un coordinamento perfetto tra le équipes che prelevano. La rapidità del rientro del cuore o del graft cuore-polmoni è fondamentale. La durata dell'ischemia non deve oltrepassare le 4-6 ore: ciò spiega la necessità di mezzi di trasporto rapidissimi quanto maggiori sono le distanze.

Ultimo punto specifico è l'**asepsi**: si lavora in locali a cui non si è abituati, con équipes numerose e tempi di prelievo lunghi. Bisogna raddoppiare la vigilanza per prevenire gli errori di asepsi.

MATERIALE NECESSARIO PER IL PRELIEVO

Materiale per il prelievo

E' rappresentato da:

1. Una borsa contenente:

- set chirurgico
- gli altri strumenti
- set di farmaci
- materiali specifici per cuore-polmoni
- copia del protocollo
- scatola con provette per sierologia e colture virali, emocoltura, 3 da emocromo per studio immunologico, 2 sierologiche per cross-match e tipizzazione tissutale, 3 per linfonodi e milza, 2 sierologiche di riserva

SET CHIRURGICO:

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Cestello di metallo piccolo | 3. Pinze vascolari De Backey (n. 3) |
| 2. Manici da bisturi (20-15-11) | 4. Farabeuf (n. 1) |

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| 5. Langeback (n. 1) | 15. Mayo retta (n. 1) |
| 6. Manici per sega di Gigli (n. 2) | 16. Clamp vascolari tot. (n. 2) |
| 7. Fili per sega di Gigli (n. 2) | 17. Clamp vascolari parz. (n. 1) |
| 8. Harrington (n. 1) | 18. Leriche rette (n. 10) |
| 9. Clamp di Heiss (n. 1) | 19. Leriche curve (n. 4) |
| 10. Clamp porta tamponi (n. 1) | 20. Mosquito (n. 2) |
| 11. Clamp serratubi (n. 2) | 21. Backaus |
| 12. Porta aghi De Backey (n. 2) | 22. Tourniquet (n. 2) |
| 13. Metzemaum (n. 2) | 23. Spillone porta ferri (n. 1) |
| 14. Mayo, curva (n. 1) | |

ALTRI STRUMENTI:

1. Finocchietto di misura adeguata
2. Bacinelle sterili (n. 2)
3. Capsule (1 coppia)
4. Altri clamp vascolari, se richiesti
5. Spremisacche (n. 2)

SET DI FARMACI:

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 1. Metil-prednisolone | 7. Sodio Bicarbonato |
| 2. Antibiotico | 8. Calcio Cloruro |
| 3. Isoprenalina | 9. Dopamina |
| 4. Adrenalina* | 10. PGE ₁ * |
| 5. Nitroglicerina | 11. Eparina* |
| 6. Potassio Cloruro | |

* Adrenalina, PGE₁ ed Eparina vanno messe in frigo alla partenza.

MATERIALE SPECIFICO PER CUORE-POLMONI:

1. Due cannule per pneumoplegia
2. Due linee per pneumoplegia
3. Uno stapler bronchiale
4. Due ricariche per stapler

MATERIALE A PERDERE ESSENZIALE:

1. Agocannula n. 14 per cardioplegia
2. Set di sacchetti di plastica sterili
3. Cannule per pneumoplegia
4. Linee per pneumoplegia
5. Stapler
6. Rcariche per stapler

2. Due frigoriferi portatili

FRIGO DA TRASPORTO n. 1 contenente:

1. 3 litri di Soluzione Fisiologica fredda
2. Ghiaccio fino all'orlo
3. 2 flaconi di EPARINA, PGE₁, ADRENALINA

+ **1 sacca con soluzione cardioplegica** (St. Thomas cristalloide 1 litro: * 30 ml/kg di peso del donatore)

FRIGO DA TRASPORTO n. 2 contenente:

1. Eurocollins completa o Celsior 1 litro (soluzione di trasporto)
2. In caso di cuore-polmoni anche:
 - sacca da 3 litri con soluzione pneumoplegica (Eurocollins o Celsior 60 ml per kg di peso del donatore)
 - flacone di Soluzione Fisiologica 250 ml contenente PGE₁ 500 gamma
3. Ghiaccio fino all'orlo

* Preparazione soluzione St. Thomas:

- | | |
|---|---------|
| – Normosol R pH 7,4 | 1000 ml |
| – NaHCO | 20 mEq |
| – Soluzione concentrata: potassio-magnesio-procaina | 20 ml |

TECNICA DEL PRELIEVO DI CUORE

Il prelievo si effettua in “*inflow occlusion*” quando le altre équipes di prelievo hanno finito la preparazione di rene e/o fegato.

Prima delle altre équipes, quando possibile si procede a:

1. Esposizione convenzionale per via sternotomica del cuore

2. Dissezione dei peduncoli vascolari:

- aorta** fino ad oltre il tronco anonimo, posizionamento dell'ago della cardioplegia e passaggio fuori campo della linea cardioplegica all'anestesista che prepara il sistema per somministrare la soluzione cardioplegica (spurgare la linea cardioplegica e connetterla all'ago-cannula posizionato sull'aorta ascendente. Tenere la soluzione al freddo)
- arteria polmonare** e tratto prossimale dei rami
- cava superiore** fino all'anonima circondandola con due lacci n. 2
- cava inferiore**

Al via delle altre équipes si continua con:

3. Eparinizzazione:

- 300 U/kg (3 mg/kg) oppure
- dose standard 30000 U (300 mg)

4. Attendere 2 minuti

5. Chiedere all'anestesista di ritirare le vie venose al cuore

6. Doppia legatura alla vena cava superiore:

- ciò provoca un calo pressorio di 10-15 mmHg

7. **Circondare** con il pollice e l'indice della mano sinistra **la cava inferiore** e, esercitando una trazione craniale, **occluderla con una clamp curva** (in alternativa legarla: sconsigliabile)

8. Lasciare che il cuore si svuoti per 5-6 sistoli, quindi **clampare l'aorta distalmente**

9. Sezione delle vene polmonari destre

10. Sezione della vena cava inferiore, il più lontano possibile dal solco atrio-ventricolare. Non transecare la VCI prima delle vene polmonari perché il ritorno del seno coronarico impedirebbe la visione. Qualora la clamp della VCI slittasse, porre l'aspiratore a perdere nella VCI; **iniziare l'infusione cardioplegica**: 150 ml/min/m² oppure 20 ml/kg fino ad arresto cardiaco oppure dose standard di 500 ml (N.B.: un lieve eccesso non è dannoso)

Scrivere l'ora del clampaggio aortico e comunicarla all'ospedale in cui si effettua il trapianto.

11. Controllare che il ventricolo sinistro non si distenda e che il bulbo aortico sia, invece, ben teso

12. Versare nel sacco pericardico, mentre viene infusa la soluzione cardioplegica, soluzione salina fredda (4°C)

13. Togliere l'ago cardioplegico e **transecare l'aorta** il più distalmente possibile

14. Transecare la vena cava superiore tra i due lacci e completare, se necessario, la transezione della VCI

15. Sezione dell'arteria polmonare destra

16. Esercitando una lieve trazione del cuore verso l'alto, **transecare le vene polmonari sinistre**

17. Transecare l'arteria polmonare sinistra e il legamento arterioso

18. Porre il cuore in un **primo sacchetto** di plastica con soluzione di preservazione fredda in quantità tale che sia completamente sommerso; legare il collo del sacchetto due volte con fettuccia ed amputare l'eccesso. Porre il primo sacchetto in un **secondo sacchetto** con soluzione salina fredda, legare due volte con fettuccia ed amputare l'eccesso. Porre il secondo sacchetto in un **terzo sacchetto**, **chiudere ermeticamente** e riporre il tutto nel frigo portatile, sommergendolo completamente con il ghiaccio.

TECNICA DEL PRELIEVO PER HLHS

Prelievo di cuore in caso di Sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS)

Le variazioni sono finalizzate ad ottenere un graft con un lungo tratto di aorta.

1. Sternotomia mediana, timectomia e pericardiotomia

2. Dissezione di:

- vena cava superiore
- vena cava inferiore
- aorta/arteria polmonare
- arteria anonima
- carotide sn
- succlavia sn
- aorta distale
- rami polmonari

3. Ago della cardioplegia: alternativamente in

- arteria anonima oppure
- aorta ascendente

4. Legatura di:

- a) arteria anonima
- b) carotide sn
- c) succlavia sn
- d) dotto arterioso

5. Eparinizzazione

6. Ritiro delle vie venose

7. Stop ventilazione

8. Legatura di:

- vena cava superiore
- vena cava inferiore (o clamp)

9. Inizia cardioplegia> a) legatura aorta distale

- b) sezione della vena cava inferiore
- c) sezione delle vene polmonari destre

10. Sezione di:

- a) vena cava superiore (tra i due lacci; ricorda l'azygos)
- b) arteria polmonare dx
- c) vene polmonari sn
- d) arteria polmonare sn
- e) aorta distale

11. Conservazione del graft: secondo la tecnica abituale

COMPITI DELL'ANESTESISTA

Prelievi:

1. **Tipizzazione HLA-ABC, DR:** 5-10 ml di sangue in provetta eparinata
2. **Cross-match:** 5 ml di sangue in provetta normale di vetro
3. **Batteriologia:** 1 ml nella provetta da emocoltura
4. **Virologia:** 5 ml nella provetta virologica + 5 ml nella provetta per coltura virale
5. **Eventuali altri prelievi su indicazione specifica**
6. **3 o 4 linfonodi e 2-3 frammenti di milza** divisi in 3 contenitori sterili con soluzione fisiologica, conservati e trasportati a +4°C

Anestesia:

1. **Collaborare** con l'anestesista locale
2. **Ventilare con:**
 - FiO₂ 1.0**
 - Volume corrente 12-15 ml/kg**
 - PEEP 2-5 cm H₂O**
 - FR correlata all'età (adulto 6-12 atti/min)**
3. **Mantenere la pressione arteriosa media tra 70-90 mmHg:**
utilizzando Dopamina e reintegrando la volemia (spesso ridotta nei cerebrolesi) con soluzione salina
4. **Prima della sternotomia** somministrare **ANTIBIOTICO**
5. **Prima dell'espianto**, somministrare **METIL-PREDNISOLONE** (Solu-Medrol) 30 mg/kg e.v.
6. **Prima dell'espianto** somministrare **EPARINA** 300 U/kg (3 mg/kg) e.v.
7. **Appena** somministrata l'eparina, **rimuovere tutti i cateteri venosi al cuore**
8. **Preparare** sacca e spremisacca per la soluzione cardioplegica

COMPITI DEL 2° CHIRURGO

1. Verifica dei materiali prima della partenza
2. **Compilazione** del modulo dati del donatore
3. **Collaborazione** nella valutazione del donatore
4. **Istituzione** del ponte telefonico con il DMCCP (Anestesista)
5. **Istruzione della strumentista** locale circa il tipo di intervento e gli strumenti idonei
6. **Prelievo di linfonodo + milza** (se possibile); da conservare in vasetto con soluzione fisiologica
7. **Assistenza al tavolo operatorio**

COMPITI DELLA STRUMENTISTA

Prima della partenza:

1. Controllo del materiale in dotazione (strumentario, farmaci ecc.)
2. Riempimento dei contenitori con: ghiaccio, sacche di soluzione fisiologica, **cardioplegia**

Nella sede del prelievo a distanza:

3. Preparazione del materiale occorrente a seconda delle disponibilità della sala operatoria ospitante
4. Collaborazione con l'anestesista ed il cardiocirurgo a seconda di necessità immediate, ad esempio:
 - preparazione e controllo della cardioplegia
 - rifornimento di sacche con soluzione fisiologica fredda (da versare nel cavo pericardico durante la cardioplegia)
 - preparazione dei farmaci
 - aspirazione tracheale nel caso di trapianto cuore-polmoni
 - preservazione del graft: sacchetti di plastica, soluzione fisiologica fredda ecc.

Dopo l'espianto:

5. Recupero sollecito del materiale utilizzato
6. Recupero del protocollo

IL TRAPIANTO

ANESTESIA

Procedimento analogo agli altri interventi eccetto:

- 1. Sterilità nelle manovre di induzione** (guanti)

- 2. Disinfezione delle alte vie respiratorie**

- 3. Dopo intubazione tracheale:**
 - lavaggio bronchiale con aspirato per virologia (in provette apposite)
 - escreato bronchiale per coltura (in provette apposite)

- 4. Raccolta urine** (se non è stata già eseguita) sterile per urinocoltura e ricerca CMV

- 5. Evitare l'utilizzo della vena giugulare interna dx** (sarà necessaria per le biopsie)

- 6. Metil-prednisolone (Solu-medrol) 30 mg/kg ev** in bolo (dose massima 1 gr) **all'ingresso in CEC e al declampaggio dell'aorta**

- 7. All'uscita** dalla circolazione extra-corporea **comunque DOPAMINA ed ENOXIMONE in infusione**

TECNICA DI IMPIANTO DEL GRAFT CARDIACO

La tecnica di trapianto cardiaco ortotopico in età pediatrica non si è discostata, inizialmente, dalla tecnica classica descritta da Shumway e Lower. Questa prevedeva l'istituzione del by-pass cardiopolmonare ipotermico con drenaggio bicavale, la rimozione della massa ventricolare con radice delle grandi arterie, il risparmio di adeguate cuffie atriali e, quindi (dopo preparazione del graft mediante incisione congiungente gli orifizi atriali delle vene polmonari ed ampliamento dell'orifizio cavale inferiore in direzione dell'auricola destra), l'impianto del graft stesso mediante anastomosi, in successione, delle cuffie atriali sinistra, destra e delle grandi arterie.

Rispetto alla tecnica classica di Stanford, attualmente viene applicata di routine la modifica apportata dal gruppo di Pittsburgh, vale a dire **l'anastomosi bicavale dell'atrio destro**, mirata all'ottimizzazione degli effetti emodinamici prodotti dal ritmo sinusale del graft sulla funzione della valvola atrioventricolare destra e, in generale, del cuore destro. Detta modifica prevede, in fase di harvesting, il prelievo del graft corredato dell'intera vena cava superiore (possibilmente dalla giunzione delle vene anonime); in fase di rimozione del cuore nativo, la cannulazione rigorosamente bicavale (o cavale superiore e femorale) e la conservazione della cuffia atriale sinistra e di lunghi monconi cavali (superiore ed inferiore), transecati con conservazione delle giunzioni cavo-atriali del ricevente; in fase di impianto, le anastomosi, in successione, atriale sinistra, cavale inferiore, polmonare, aortica e (ad aorta declampata) cavale superiore (quest'ultima in monofilamento riassorbibile, previo adeguato trimming dei monconi prossimale e distale).

Modifiche della tecnica usuale di trapianto e differenze di conduzione del by-pass cardiopolmonare si rendono necessarie per superare le peculiarità anatomiche di alcune cardiopatie congenite (anomalie del sito e dei drenaggi venosi, sindrome del cuore sinistro ipoplasico), i problemi posti da precedenti interventi, le discrepanze di taglia delle strutture anatomiche.

TECNICA DI TRAPIANTO PER SINDROME DEL CUORE SINISTRO IPOPLASICO

La tecnica di trapianto per sindrome del cuore sinistro ipoplasico, descritta da L. Bailey, prevede il prelievo del graft con l'arco aortico e parte dell'aorta toracica discendente, nonché l'intera biforcazione polmonare.

Nel ricevente viene seguita la modifica tecnica di Backer (Ann Thorac Surg 1990; 50:894-8); il by-pass cardiopolmonare viene istituito mediante drenaggio venoso bicavale e incannulazione arteriosa della polmonare che, appena i rami polmonari sono occlusi, assicura la perfusione del dotto. Durante il raffreddamento fino all'ipotermia profonda un clamp viene posto ad occludere la polmonare prossimalmente alla cannula arteriosa e l'aorta ascendente viene legata. Ciò consente, ancora in perfusione, di rimuovere il cuore nativo (mediante transezione della polmonare prossimalmente al clamp, transezione dell'aorta prossimalmente alla legatura e transezione degli atri in maniera convenzionale) e consente (sempre in perfusione), posizionato il graft nel mediastino, di eseguire l'anastomosi delle cuffie atriali sinistre.

A questo punto, occlusi i vasi del collo, la circolazione extracorporea viene arrestata e, rimossa la cannula arteriosa, il dotto viene legato e sezionato verso l'aorta. Transecato il dotto arterioso alla sua inserzione aortica, la concavità dell'arco aortico viene incisa fino all'aorta discendente, ben oltre la sede del dotto. L'impianto del graft (la cui aorta distale ai vasi epiaortici è stata modellata per collimare con la concavità dell'arco aortico e dell'istmo del ricevente e la cui biforcazione polmonare è stata incisa) viene completato eseguendo la ricostruzione dell'arco aortico e ristabilendo la continuità polmonare. Il by-pass cardiopolmonare viene ripristinato riposizionando la cannula arteriosa nel moncone dell'arteria anonima del graft.

Durante il riscaldamento viene eseguita l'anastomosi delle cuffie atriali destre o, in alternativa, delle cave.

MANAGEMENT POST-OPERATORIO

MISURE GENERALI

Il ricevente viene trasferito dalla sala operatoria nella stanza isolata della Terapia Intensiva.

I principi di trattamento nel P. O. immediato di questi pazienti sono gli stessi di qualsiasi paziente che è stato sottoposto a by-pass cardio-polmonare, in più ci sono problematiche legate alla somministrazione di terapia immunosoppressiva, alla diagnosi e trattamento del rigetto, ed al controllo delle infezioni.

1. Reverse isolation (applicata per il tempo necessario):

- maschera, cuffia, camice sterile, lavaggio delle mani per almeno 3'
- 2 infermiere finché non si ha stabilità cardiocircolatoria e generale
- nella stanza non più di 2 persone contemporaneamente
- non sono ammessi i genitori né altre persone che non siano personale medico o paramedico.

2. Ventilazione: se il decorso non è complicato, quando il paziente è stabile, neurologicamente intatto, con buoni valori dei gas arteriosi viene estubato (12-48 ore dopo la chirurgia).

3. Monitorizzazione: ogni 30', finché il paziente non è stabile, vengono monitorati:

- ritmo e frequenza cardiaca
- pressione arteriosa sistemica, sistolica, diastolica e media.
- pressione atriale dx e/o sn
- temperatura corporea centrale e periferica
- polsi arteriosi periferici
- bilancio idrico

Una volta raggiunta la stabilità cardiocircolatoria, la monitorizzazione invasiva viene rimossa, così come i drenaggi pleurici, pericardici e mediastinici.

4. Controllo delle infezioni mediante:

- rimozione, appena possibile, delle vie di monitorizzazione invasiva
- coltura dei cateteri rimossi

emocoltura se temperatura > 38°C

TRATTAMENTO

A. Per le prime 48 ore:

- a) **Dopamina** in infusione a **basse dosi** (diuretiche)
- b) **Antibiotico** (in uso di profilassi per tutti gli interventi di cardiochirurgia convenzionale)
- c) **Enoximone** in infusione

B. Furosemide ad alte dosi: 2 mg/kg die in due dosi e.v. e poi per os

C. Immunodepressori: vedi apposita scheda

D. Profilassi antivirale:

- a) **Acyclovir** (per circa 3 mesi): 400 mg x tre o quattro volte die per os 200 mg x 2 volte die per os nei bambini al di sotto di 10 kg, appena il paziente inizia ad alimentarsi
- b) **Gancyclovir** (quando c'è il sospetto di infezione primaria da CMV): 10 mg/kg/die e.v. per 14-21 giorni e/o
- c) **immunoglobuline specifiche (Cytotect):** 4 ml/kg il giorno 0, 4, 8; 2 ml/kg il giorno 12, 16 (**solo per trattamento malattia da CMV**)

E. Profilassi antifungina

Nystatina sospensione per os per circa 3 mesi

F. Gastroprotettori:

Ranitidina (Zantac): 1-2 mg/kg/die e.v. diviso in 3-4 dosi oppure 2-4 mg/kg/die per os diviso in due dosi durante il trattamento steroideo

G. Ferro, polivitaminici, vit C per os da continuare durante il follow-up

H. Anti-ipertensivi: quando necessario (vedi Appendice 7)

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

1. Per la prima settimana P.O.

Una volta al giorno:

- emocromo completo con formula
- azotemia, creatinina, elettroliti ematici, acido urico
- prove di funzione epatica (transaminasi, bilirubina totale e diretta, gamma GT, fosfatasi alcalina, colinesterasi, CPK, tempo di protrombina, fibrinogeno), **solo per 3 giorni, poi su indicazione.**
- indici di flogosi (VES, PCR)
- emogasanalisi
- ciclosporinemia
- Rx torace
- esame urine ed urinocoltura

Due volte/settimana:

- ecocardiogramma bidimensionale

2. Dal 7° al 21° giorno P.O.

A giorni alterni:

- esami di laboratorio (emocromo con formula, esami di funzione epatica e renale, ciclosporinemia, sottopopolazioni linfocitarie).

Due volte:

- Rx torace
- Ecocardiogramma bidimensionale

Una volta:

- antigenemia + PCR quantitativa per CMV
- PCR quantitativa per Herpes, EBV, Adenovirus, Parvovirus
- Sierologia per Toxoplasma
- tamponi faringeo e nasale

3. Dopo il 14° giorno

- Ecocardiogramma due volte/settimana
- Rx torace su indicazione
- Esami di laboratorio due volte a settimana
- Virologia su indicazione

4. Prima della dimissione:

- biopsia endomiocardica (eventuale)

TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO**1. Ciclosporina A**

Dose iniziale: 10 mg/kg per os in due/tre dosi; il dosaggio viene poi regolato per mantenere livelli ematici di:

200-300 ng/ml nei primi 3 mesi; 150-250 ng/ml dopo il 3° mese (TDX monoclonale).

Vanno monitorati:

- funzione renale (azotemia, creatinina)
- funzione epatica (enzimi, bilirubina)
- uricemia
- pressione arteriosa

Sono segni di tossicità anche:

- iperkaliemia
- ipertricosi
- iperplasia gengivale
- lesioni cutanee simil erpetiche

2. Azatioprina

2 mg/kg die per os in unica somministrazione

Il dosaggio viene modulato in base al numero dei leucociti (non < a 4000)

3. Siero antilinfocitario

profilatticamente per i primi 3-5 giorni P.O.:

Thymoglobuline Merieux: alla dose di 1-1,5 mg/kg nei pazienti <1 anno; 1,5-2 mg/kg da 1 a 8 anni; 2,5 mg/kg > 8 anni diluito in 200 ml di SF in infusione lenta preceduta da steroidi e.v. Viene monitorizzato il numero di linfociti totali mantenendoli > 500/mm³ nei pazienti di età < 1 anno, al di sopra di 300/mm³ nei pazienti tra 1 e 8 anni e al di sopra di 150/mm³ nei pazienti maggiori di 8 anni, **oppure**

ATG Fresenius: 5 mg/kg diluito in 200 ml SF in infusione lenta

4. Antistaminico (Fargan)

0,5 mg/kg e.v. per i primi 2 giorni prima della somministrazione del siero antilinfocitario

5. Metil-prednisolone (Solu-Medrol)

0-30 mg/kg per i primi 2 giorni; poi 125 mg/die prima della somministrazione del siero antilinfocitario poi STOP

6. CellCept

Viene inserito in tempi successivi al 1° mese dal trapianto al posto di Azatioprina e Steroidi per realizzare uno schema a 2 farmaci (Ciclosporina + Cell-Cept).

Dosi: 30-40 mg/kg/die; livelli ematici: 2-3,5 ng/ml (valle).

CICLOSPORINA A

Polipeptide ciclico estratto da un fungo, *Tolypocladium inflatum*, insolubile in acqua ma altamente solubile in molti solventi organici e nei lipidi.

Meccanismo d'azione: il farmaco, legandosi all'immunofillina, forma un complesso che si lega alla calcineurina inibendone l'attività e, in definitiva, la trascrizione dei geni delle citochine responsabili dell'attivazione dei linfociti T. In tale modo si blocca la progressione del ciclo dalla fase G0 a quella G1.

Tale azione è altamente specifica, inibendo selettivamente la proliferazione dei linfociti T dipendente dall'interleukina 2 (IL-2). Sopprime la proliferazione e generazione dei linfociti T citotossici ma non ha effetti sulle sottopopolazioni dei linfociti T suppressor.

Dosaggio: dose iniziale 4 ore prima del trapianto: 5-10 mg/kg come singola dose nel P.O.:

per os: 10 mg/kg in due dosi, poi deve essere modulato in base ai livelli ematici, sino ad avere una dose di mantenimento di 6-8 mg/kg in 2 dosi;

e.v.: 0,1-0,2 mg/kg/ora in infusione continua nei neonati e nei pazienti in cui la somministrazione orale può non essere tollerata o viene scarsamente assorbita.

Preparazione: 25 mg in 50 ml di GI 5%.

Livelli ematici: possono essere misurati con tre diverse tecniche:

a) **cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC):** permette di separare la CyA dai suoi metaboliti

b) **dosaggio radioimmunologico (RIA)**

c) **dosaggio per polarizzazione di fluorescenza (TDx Abbott)**

L'ultima tecnica è la più frequentemente utilizzata nella pratica corrente e misura la CyA immodificata utilizzando anticorpi monoclonali specifici.

Nei primi 3 mesi P.O. sono consigliabili livelli ematici di 200-300 ng/ml (TDx monoclonale), nel periodo successivo livelli ematici più bassi (< 250 ng/ml dopo 1° anno).

Principali effetti collaterali:

1. **Nefrotossicità:** vanno monitorati azotemia creatininemia, acido urico ed elettroliti ematici.

- 2. Ipertricosi e tremori alle mani:** possono migliorare con il proseguio della terapia e con la riduzione del dosaggio.
- 3. Ipertensione arteriosa:** può essere controllata riducendo il dosaggio; altre volte può essere necessaria una adeguata terapia anti-ipertensiva.
- 4. Iperplasia gengivale:** una corretta igiene orale può diminuire generalmente tale rischio. In alcuni casi può essere necessaria una gengivectomia (ripetibile).
- 5. Neurotossicità:** è raro il sopravvento di crisi convulsive generalizzate ed è sempre favorito dall'esistenza di fattori associati: encefalite da CMV, steroidi ad alte dosi, turbe elettrolitiche, ipomagnesemia, sovradosaggio.
- 6. Epatotossicità:** segni di colestasi (aumento della bilirubina) e di citolisi (aumento delle GOT e GPT) si osservano in genere nei primi 2 mesi di trattamento ed in caso di sovradosaggio. Si risolvono diminuendo il dosaggio.

Nota: **Le INTERAZIONI FARMACOLOGICHE sono numerose e vanno attentamente sorvegliate.** Queste sono le principali:

Aumentano i livelli ematici di ciclosporina:

- Eritrocina, claritromicina
- Metoclopramide
- Ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo
- Diltiazem, Verapamil
- Metilprednisolone (ad alte dosi)
- Contraccettivi orali
- Altri da verificare

Riducono i livelli ematici di ciclosporina:

- Barbiturici, fenitoina, carbamazepina
- Rifampicina, isoniazide
- Octreotide (Sandostatina)
- Altri da verificare

AZATIOPRINA

E' una tiopurina, derivata dalla 6-mercaptonuria (6-MP) per aggiunta di un gruppo nitro-imidazolico.

Meccanismo d'azione: interferisce con il metabolismo purinico e quindi con la sintesi degli acidi nucleici. L'azione è prevalentemente sui linfociti T, diminuisce la produzione di IL-2, di cellule citotossiche e di monociti.

Dosaggio: 1-2 mg/kg/die.

La posologia è adattata alla tolleranza ematologica ed il trattamento è interrotto se i GB $< 3500\text{mm}^3$ o le piastrine $< 50.000/\text{mm}^3$.

Effetti collaterali:

- 1. Mielodepressione** con interessamento prevalentemente della serie bianca, più raramente delle piastrine e solo tardivamente della serie rossa.
- 2. Epatotossicità:** aumento della fosfatasi alcalina, delle transaminasi e della bilirubina.

CELLCEPT (Micofenolato Mofetile)

Caratteristiche: è un estere dell'acido micofenolico, potente inibitore dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH). Questo enzima è necessario per la sintesi delle purine indispensabili alla produzione del DNA linfocitario.

Meccanismo di azione: determina quindi una potente e selettiva inibizione della produzione di linfociti T e B.

Dose: 30-40 mg/kg/die in due somministrazioni e comunque per ottenere livelli ematici (valle) compresi tra 2 e 3,5 ng/ml.

La dose per gli adulti è di 2 gr al giorno in due somministrazioni.

Effetti collaterali:

Soprattutto gastrointestinali (dose-dipendenti):

gastralgia e diarrea

Sono anche possibili:

anemia

leucopenia

Ci sono segnalazioni che tendono ad indicare una **maggiore incidenza di infezioni virali**.

SIERO ANTILINFOCITARIO

Preparazioni purificate ottenute dal siero di animali (cavallo, coniglio) immunizzati con linfociti T umani.

Meccanismo d'azione:

L'azione immunosoppressiva degli antisieri è portata dalla frazione IgG delle gamma globuline, che contiene anticorpi diretti contro antigeni di superficie T e B e macrofagi.

Dosaggio:

ATG Fresenius: 5 mg/kg/die diluito in 100-250 ml di SF, infuso lentamente (almeno 4 ore).

Thymoglobuline Merieux: alla dose di 1-1,5 mg/kg nei pazienti <1 anno; 1,5-2 mg/kg da 1 a 8 anni; 2,5 mg/kg > 8 anni diluito in 200 ml di SF in infusione lenta preceduta da steroidi e.v. Viene monitorizzato il numero di linfociti totali mantenendoli > 500/mm³ nei pazienti di età < 1 anno, al di sopra di 300/mm³ nei pazienti tra 1 e 8 anni e al di sopra di 150/mm³ nei pazienti maggiori di 8 anni.

La scelta tra i due farmaci può essere legata a intolleranza nei confronti dell'uno o dell'altro, ma anche a motivi organizzativi e di approvvigionamento.

Effetti collaterali:

- 1. Reazioni anafilattiche:** rash cutanei, ipotensione, distress respiratorio, febbre, tremori
- 2. Trombocitopenia** (se < 50000/mm³ si deve sospendere il trattamento) ed **eritropenia**

Vengono utilizzati in profilassi nei primi 3-7 gg. P.O. e poi nel trattamento di rigetti acuti non rispondenti alla sola terapia steroidea.

Nota: **Prima dell'infusione di siero antilinfocitario deve essere somministrato Metilprednisolone (Solu-Medrol) 125 mg e.v. ed, eventualmente, Fargan e.v. (0,5 mg/kg).**

ALTRI IMMUNOSOPPRESSORI

1. FK 506 (Prograf)

Meccanismo d'azione: simile a quello della ciclosporina A.

Dosaggio: circa 0,3 mg/kg/die e controllo livello ematico (8-10 ng/ml).

Effetti collaterali:

1. Tossicità renale

2. Ipertensione

3. Iperkaliemia

4. Intolleranza al glucosio

Note: Particolarmente efficace nei trapianti d'organi addominali; nei trapianti di cuore e polmoni sembra avere una finestra terapeutica meno ampia della ciclosporina A. Utilizzato, nella nostra esperienza, nel tentativo di controllare rigetti ricorrenti-persistenti o di ridurre eccessivi effetti collaterali di altri schemi immunomodulatori.

2. RAPAMUNE (Rapamicina, Sirolimus)

Isolato dallo *streptomyces hygroscopicus*, è una molecola insolubile in acqua, ma altamente solubile in soluzioni oleose e nei lipidi.

Meccanismo di azione: blocca la proliferazione cellulare interferendo con il segnale post-recettoriale dell'interleuchina-2. Ne deriva il blocco del passaggio dalla fase G1 alla fase S del ciclo dei linfociti T, la cui proliferazione viene inibita. Tale azione si esplica attraverso il legame diretto e l'inibizione di due specifici enzimi-bersaglio denominati TOR₁ e TOR₂ (cioè bersagli della rapamicina: *target of rapamycin*).

Dose: è descritta negli adulti una dose iniziale di 2 mg al giorno in unica somministrazione, se data in associazione con la ciclosporina. Tale dose va aumentata per ottenere livelli ematici (valle) tra 3 e 4 ng/ml.

I livelli devono essere compresi tra 12 e 20 ng/ml quando la ciclosporina fosse sospesa.

Le informazioni sull'uso pediatrico sono ancora limitate .
Si può diluire nel succo di arancia, ma non nel pompelmo.

Effetti collaterali: Iperlipidemia, ipokaliemia, aumento LDH. Disturbi gastrointestinali, anemia, leucopenia, trombocitopenia, artralgie, acne. **Non è nefrotossico.**

Interazioni farmacologiche:

Aumentano la concentrazione:

- Ciclosporina
- Ketoconazolo
- Diltiazem

Diminuiscono la concentrazione:

- Rifampicina
- Anticonvulsivanti
- Rifabutina

3. Fotoferesi

La fotoferesi è una tecnica di immunomodulazione nella quale i linfociti, separati dal sangue, vengono reinfusi dopo esposizione ad un farmaco fotoattivo (8-metossipsoralene) e raggi ultravioletti. Queste cellule reinfuse decedono in una/due settimane dopo aver indotto una risposta autologa soppressiva su cellule non irradiate. I meccanismi con cui ciò avvenga non sono noti.

Tale tecnica si è dimostrata efficace nel ridurre il rigetto in pazienti adulti. In età pediatrica può avere un ruolo importante nella riduzione degli effetti collaterali dei farmaci tradizionali (steroidi in particolare).

4. Anticorpi monoclonali

Basiliximab (Simulect)

E' un anticorpo monoclonale chimerico (murino/umano) che si lega alla porzione CD25 del recettore per l'interleukina 2 (IL-2R) dei linfociti T, con un'affinità simile a quella dell'IL-2 stessa.

Pertanto esso compete con la citochina e inibisce la proliferazione linfocitaria.

La forma farmaceutica è una polvere liofilizzata da utilizzarsi, subito dopo la ricostituzione in soluzione, per infusione endovenosa lenta in SF o GI 5% (50 ml o più in 30-60 minuti).

La dose nei pazienti adulti è di due somministrazioni (giorno 0, dopo l'arrivo in Terapia Intensiva, e giorno 4) di 20 mg ciascuna (dose cumulativa 40 mg).

Nei bambini di peso inferiore a 35 kg si usa una dose cumulativa di 20 mg.

Il suo utilizzo è limitato all'induzione dell'immunosoppressione.

Daclizumab (Zenapax)

E' un altro anticorpo monoclonale umanizzato che blocca la subunità TAC (proteino-solubile) del recettore per l'interleukina 2 sulle cellule T attivate.

TERAPIA DI BASE ALLA DIMISSIONE

1. Ciclosporina: dosaggio modulato in base ai livelli ematici e diviso in due dosi:

- 200-300 ng/ml fino al 3° mese
- 150-250 ng/ml fino al 1° anno
- 100-200 ng/ml dopo il 1° anno

2. Azatioprina: 1,5-2,5 mg/kg*

3. Deltacortene: 0,2-0,5 mg/kg in due dosi (eventuale)*

4. Acyclovir: 200-400 mg x 3 per os per circa tre mesi

5. Nystatina: per circa 1 mese

6. Furosemide: 1 mg/kg per os

7. Vitamine:

Pazienti > 40 kg:

- Protovit rafforzato: 1 cp x 2/die oppure Idroplurivit confetti: 1 x 2/die
- Evion: 1 cp/die
- Lederfolin: 1 cp/die

Pazienti < 40 kg:

- Idroplurivit gocce: 10-20 gocce/die
- Evion: 1/4-1/2 cp/die
- Lederfolin: 1 cp/die

*Se necessari Aza + Deltacortene considerare inserimento di CellCept, al loro posto.

SORVEGLIANZA DEL RIGETTO

1. Segni aspecifici:

- irritabilità
- malessere generale
- inappetenza
- iperpiressia senza causa apparente

2. Alterazioni del ritmo cardiaco:

- incremento della Frequenza Cardiaca
- aritmie
- bradicardia
- presenza di III tono
- blocco seno-atriale o atrio-ventricolare

3. Segni di scompenso cardiaco:

- rantoli all'auscultazione toracica
- epatosplenomegalia
- tachipnea
- vasocostrizione periferica
- oliguria
- edema polmonare e/o versamento pleurico
- cardiomegalia

4. Segni laboratoristici:

- incremento del rapporto helper/suppressor

5. Segni ecocardiografici (vedi Appendice 10):

- ridotta compliance ventricolare sn
- aumentato spessore del SIV e della PP del ventricolo sn
- versamento pericardico
- comparsa o peggioramento di IM
- ridotta funzione sistolica

TRATTAMENTO DEL RIGETTO

Schema di riferimento:

1. Rigetto di grado istologico 3A (secondo i criteri della Working Formulation)

METIL-PREDNISOLONE (Solu-medrol) 20-30 mg/kg/die per 3 gg.

2. Rigetto di grado istologico 3B ed oltre:

SIERO ANTILINFOCITARIO per 5-7 gg.

METIL-PREDNISOLONE (Solu-medrol) 125 mg/die prima della somministrazione del siero

Si possono non trattare rigetti di grado inferiore a 3A: l'eventuale trattamento andrà discusso per ogni caso.

Note:

- a) **L'efficacia del trattamento antirigetto, in caso di rigetto 3B, viene verificato con una nuova biopsia endomiocardica eseguita alla fine del ciclo terapeutico.**
- b) **Ripetuti episodi di rigetto e necessità di terapia steroidea cronica costituiscono indicazione ad iniziare trattamento con CellCept.**

Criteri della *Working Formulation* per la classificazione del rigetto acuto:

Grado

0 = non rigetto

1A = infiltrato linfocitario FOCALE senza danno miocitario

1B = infiltrato linfocitario DIFFUSO ma sparso senza danno miocitario

2 = un solo focus di infiltrato infiammatorio massivo con o senza eosinofili, con distorsione architetturale dei miociti

3A = infiltrato linfocitario MULTIFOCALE, con larghi e aggressivi linfociti con o senza eosinofili

3B = infiltrato infiammatorio DIFFUSO, con larghi linfociti, eosinofili ed a volte neutrofili con danno miocitario

4 = DIFFUSO, aggressivo infiltrato infiammatorio con larghi linfociti e neutrofili. E' presente danno miocitario con necrosi; sono spesso presenti edema, emorragia e vasculite.

PROTOCOLLO BIOPSIE ENDOMIocardICHE

Vengono eseguite in anestesia generale, per puntura transcutanea della vena giugulare interna dx.

Prima della procedura:

- a) consenso scritto dei genitori
- b) eseguire ecocardiogramma per escludere la presenza di versamento pericardico

Al termine della procedura:

- a) profilassi antibiotica in unica somministrazione e.v.

Nelle 2 ore successive alla procedura:

- a) osservazione clinica monitorando temperatura corporea, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria
- b) sorvegliare l'eventuale formazione di ematoma nel punto di ingresso della via venosa
- c) ripetere ecocardiogramma per valutare l'eventuale formazione e/o aumento di versamento pericardico se preesistente alla procedura.

Calendario delle biopsie:

- a) 1^a biopsia: prima della dimissione (eventuale)
- b) **poi annualmente** durante cateterismo cardiaco e coronarografia
- c) **ogni qualvolta esista indicazione** clinico-strumentale incruenta

SORVEGLIANZA INFETTIVOLOGICA

1. DAL 1° AL 3° MESE

1 volta/2 settimane:

- esame microbiologico di tampone faringeo
- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV

2. DAL 3° AL 12° MESE

1 volta/4 settimane:

- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV

1 volta/8 settimane:

- sierologia virale (Toxo, CMV, EBV, Herpes)
- esame microbiologico di tampone faringeo

3. DOPO 1 ANNO

1 volta/6 mesi:

- sierologia virale completa
- esame microbiologico di tampone faringeo

1 volta/3 mesi:

- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV

PROFILASSI DELLE COMPLICANZE INFETTIVE DOPO TRAPIANTO DI CUORE E CUORE POLMONI

L'immunosoppressione espone i pazienti al rischio di una grande varietà di infezioni batteriche, virali, fungine e parassitarie.

Nel post-operatorio immediato:

- a) **trattamento antibiotico con cefalosporine viene eseguito in sala operatoria e poi per 48 ore**
- b) **in tutti i pazienti:** Acyclovir per 3 mesi
- c) **Toxoplasma gondii:** non viene eseguita una profilassi specifica. Sorveglianza virologica
- d) **Citomegalovirus:** vedi apposito capitolo
- e) **Candida:** sospensione di Nystatina ogni 6 ore per 1-3 mesi
- f) **Pneumocistis carinii:** profilassi con Bactrim per 12 mesi (solo nel trapianto polmonare)
- g) **Epstein-Barr:** vedi apposito capitolo

VACCINAZIONI

Ogni programma vaccinale va concluso prima dell'immissione in lista di attesa o sospeso durante la lista di attesa.

Dopo il trapianto:

- Trivalente o bivalente (difterite e tetano +/- pertosse), antipolio (**solo con vaccino Salk**), antiepatite B possono essere eseguite regolarmente in assenza di specifiche controindicazioni (malattia acuta febbrile, episodio di rigetto acuto, convulsioni, reazioni allergiche, terapia con immunoglobuline nelle precedenti 6 settimane).
- Vaccinazioni per morbillo, rosolia, varicella ed altre malattie esantematiche: si possono eseguire in condizioni idonee, ma non sono d'obbligo.
- La vaccinazione anti-influenzale è possibile ed anche il vaccino antipneumococco può essere somministrato.

In linea generale, si possono riprendere le vaccinazioni, se interrotte per trapianto, dopo il 4° mese post-operatorio.

INFEZIONE DA EPSTEIN - BARR

1. Confermato da positività di antigenemia e PCR, da presenza delle IgM e/o aumento del titolo delle VCA.

2. Può essere associato a sviluppo di **disordini linfoproliferativi** che quindi vanno esclusi mediante:

- a) ECO addominale
- b) Rx torace
- c) TAC polmonare con tecnica ad alta risoluzione

3. Trattamento

- a) Acyclovir ad alte dosi
- b) Riduzione della terapia immunosoppressiva
- c) Immunoglobuline aspecifiche
- d) Le modalità di trattamento possono includere il Rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20) e la preparazione di *autologous CTL* (linfociti T citotossici autologhi)

4. Va monitorizzata mediante valutazione periodica quantitativa della **PCR** (riduzione dei parametri di replicazione virale)

INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS

Il Citomegalovirus è un herpes virus che può causare infezione primaria o riattivarsi. Nei pazienti immunocompromessi è associato a significativa morbidità e mortalità.

I tre maggiori pattern di infezione da CMV sono:

- 1. Infezione primaria**
- 2. Riattivazione infezione**
- 3. Superinfezione**

QUADRI CLINICI:

- 1. Sieroconversione in paziente asintomatico**
- 2. Polmonite da CMV** (confermata da emogasanalisi, Rx torace, Tac polmonare, ed eventualmente

Lavaggio Bronco-Alveolare)

3. Retinite (confermata da esame fundus oculi), **gastroenterite**

4. Sindrome da CMV (febbre, leucopenia, elevati test di funzione epatica).

DIAGNOSI:

1. Ricerca di sequenze nucleotidiche citomegalovirali mediante amplificazione in vitro del DNA su sangue e liquido di lavaggio broncoalveolare (**PCR**).

2. Ricerca di antigeni del CMV, mediante anticorpi monoclonali nel sangue, nelle urine, nei tessuti, nell'espettorato.

3. Colture cellulari su sangue, urine, espettorato e liquido di lavaggio broncoalveolare.

4. Sierologia: comparsa di IgM e/o aumento di almeno 4 volte il titolo delle IgG. Nei pazienti immunocompromessi anticorpi IgM specifici possono comparire più tardivamente e, quando presenti, possono persistere per alcuni mesi.

TRATTAMENTO:

Immunoglobuline specifiche (Cytotect):

4 ml/kg nei giorni 0, 4°, 8°

2 ml/kg nei giorni 12° 16°

Gancyclovir:

5-10 mg/kg/die per 14-21 gg.

mantenimento (5 mg/kg), anche a giorni alterni, fino a 3-4 mesi (e.v.)

per os: 30 mg/kg in tre-quattro dosi giornaliere per 3-4 mesi

Note:

1. Le infezioni virali in pazienti immunocompromessi possono predisporre a SUPERINFEZIONI con Pneumocistis, Nocardia, Listeria, miceti, Mycoplasma, ecc.

2. Tutte le infezioni virali rappresentano un forte trigger per il rigetto: una stretta sorveglianza per il rigetto deve sempre accompagnare la diagnosi di infezione virale.

MONITORIZZAZIONE:

La sieroconversione e l'esaurimento della riattivazione vanno monitorizzati attraverso la verifica periodica della **PCR quantitativa** (riduzione dei parametri di replicazione virale).

FOLLOW-UP

DALLA DIMISSIONE E PER UN MESE:

2 volte/settimana:

- visita
- ecg
- ecocardiogramma
- esami di laboratorio (emocromo, azotemia, creatinina, ciclosporina, elettroliti)

1 volta/settimana:

- prove di funzione epatica (transaminasi, bilirubina)
- esame urine

1 volta/2 settimane:

- tampone faringeo
- antigenemia precoce e PCR per CMV

1 volta/mese:

- Rx torace,

DAL 2° AL 3° MESE P.O.

1 volta/settimana:

- visita
- esami di laboratorio (emocromo, azotemia, creatinina, ciclosporina, elettroliti, sottopopolazioni linfocitarie)
- ecg
- ecocardiogramma

1 volta/2 settimane:

- prove di funzione epatica
- assetto lipidico
- tampone faringeo

- antigenemia precoce e PCR per CMV ed EBV

1 volta/mese:

- urinocoltura
- Rx torace

DAL 3° AL 12° MESE:

1 volta/2 settimane:

- visita
- esami di routine (emocromo, azotemia, creatinina, ciclosporina, elettroliti, sottopopolazioni linfocitarie)
- ecg
- ecocardiogramma

1 volta/mese

- antigenemia precoce e PCR per CMV ed EBV

1 volta/3 mesi:

- Rx torace
- profilo lipidico
- sierologia virale (CMV, EBV, herpes, Toxo)
- tampone faringeo (esame microbiologico)

AL 6° MESE

- videat dentista
- controllo stato vaccinale

DOPO 1 ANNO:

1 volta/mese:

- visita
- esami di laboratorio completi (con profilo lipidico)
- ecg ed ecocardiogramma

1 volta/6 mesi:

- sierologia virale
- antigenemia precoce e PCR per CMV ed EBV

ANNUALMENTE

- Esame Holter
- cateterismo cardiaco con coronarografia selettiva e biopsia
- videat dentista
- valutazione del grado di riabilitazione

DOPO 2 ANNI

- Controlli completi ogni 1-3 mesi

LINEE GUIDA PER RICHIESTA DI INTERVENTO NON PROGRAMMATO NEL FOLLOW-UP

NEL PRIMO ANNO

(e per ogni telefonata), nell'ordine:

1. Escludere rigetto acuto (visita, ecocardiografia, Rx torace, prelievo per emocromo con formula, sottopopolazioni linfocitarie, azotemia, creatininemia, transaminasi, ciclosporinemia, emocoltura, antigenemia virale (+/- PCR per CMV ed EBV).

1a. Stabilire eventuale necessità di ricovero (in TIC per segni di scompenso cardiaco, altrimenti in camera singola).

2. Considerare eventuale necessità di BEM (biopsia endomiocardica).

3. Considerare infezione/riattivazione da CMV.

4. Considerare altre infezioni (virali, batteriche, fungine).

5. Considerare altri problemi:

- Tossicità farmacologica
- Ipertensione
- Sindromi linfoproliferative.

DOPO IL PRIMO ANNO

In accordo con il trapiantologo in servizio, è possibile seguire un comportamento “individualizzato” per ogni paziente secondo modalità precedentemente stabilite e che possono anche non richiedere l'immediata convocazione in Ospedale.

AUTOPSIE

Poiché il decorso di ogni paziente trapiantato è differente e assolutamente specifico, l'eventuale decesso di ciascuno di loro rappresenta una opportunità unica di imparare gli effetti sia positivi sia negativi del trapianto e delle terapie croniche ad esso connesse.

Lo scopo dell'autopsia non è quindi solo quello di **stabilire la causa di morte** il più accuratamente possibile, ma anche quello di **verificare eventuali processi intercorrenti**, sia attesi che del tutto ignoti (specie di tipo infettivo).

Le famiglie dei riceventi un trapianto cardiaco e/o polmonare saranno quindi fortemente incoraggiate ad acconsentire all'autopsia nell'eventualità del decesso.

Si ricorda che acconsentire all'autopsia, oltre a rispondere ad una precisa norma di legge, può anche rappresentare nei confronti della collettività un gesto di solidarietà non dissimile da quello di chi acconsente alla donazione di organi.

TRAPIANTO DI POLMONI E DEL COMPLESSO CUORE-POLMONI

N.B. Sono qui riportati solo gli elementi specifici che differenziano questi trapianti da quello cardiaco.

Per il resto si fa riferimento a quanto riportato per il trapianto di cuore.

RICEVENTE

INDICAZIONI

Il trapianto dei polmoni o del complesso cuore-polmoni è indicato in tutti i pazienti ossigeno-dipendenti con patologie polmonari irreversibili, invalidanti in fase terminale, con una aspettativa di vita non superiore ai 18-24 mesi.

Trova indicazione nelle

a) **Patologie del letto vascolare polmonare**

- ipertensione polmonare primitiva
- sindrome di Eisenmenger
- ipertensione polmonare tromboembolica
- cardiopatie con ipertensione polmonare

b) **Patologie delle vie aeree**

- malattie polmonari croniche ostruttive
- deficienza di alfa 1 antitripsina
- fibrosi cistica
- bronchiectasie

c) **Patologie del parenchima polmonare**

- fibrosi polmonare idiopatica
- sarcoidosi
- asbestosi
- ecc.

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Valutazione cardiopolmonare che prevede:

- emogasanalisi arteriosa
- spirometria
- Rx torace
- 12' walking test
- valutazione dell'insufficienza ventricolare dx
- eventuale farmaco-dipendenza

2. Condizioni cliniche ed emodinamiche stabili

3. Nessun sospetto clinico di sepsi

4. Conoscenza dello stato sierologico per CMV ed EBV

5. funzione renale accettabile

videat **nefrologo** ed **eco addome** in tutti i pazienti

6. Normale situazione neurologica

7. Fenotipo normale

come per il cuore

8. Valutazione psicosociale

CRITERI DI ESCLUSIONE

ASSOLUTI

- 1. Infezione grave in fase attiva**
- 2. Persistente incorreggibile acidosi**
- 3. Positività per HbsAg ed HIV**
- 4. Anomalie neurologiche gravi con significative alterazioni eegrafiche**
- 5. Anomalie genetiche**
- 6. Malattie sistemiche gravi**
- 7. Neoplasie**
- 8. Disturbi psichici gravi**
- 9. Aspergilloma con interessamento pleurico o della parete toracica**

RELATIVI

- 10. Infezione da pseudomonas CEPACEA**
- 11. Terapia cortisonica in atto da lungo tempo con segni gravi di cortisonizzazione**
- 12. Diabete mellito insulino-dipendente**
- 13. Pleurectomia**

Gli ultimi 5 punti vanno ricercati soprattutto in pazienti con Fibrosi Cistica

DONATORE

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Compatibilità AB0
2. Compatibilità di taglia, funzione dell'altezza più che del peso
3. Normale rx torace, che deve essere ripetuto ogni 8 ore
4. $PaO_2 > 300$ mmHg con FiO_2 1
5. Normale esame broncoscopico (quando è possibile eseguirlo)
6. Normale aspirato tracheale

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Stato di sepsi o infezione polmonare in fase attiva
2. Presenza di secrezioni grossolanamente purulente dall'aspirato tracheale
3. Positività per HbsAg ed HIV

GIORNO DEL TRAPIANTO

L'attivazione delle procedure è analoga a quella per il trapianto cardiaco e, per quanto qui non specificato, ci si riferisce alla sezione sul trapianto cardiaco.

ANESTESIA

- Ci si riferisce qui esclusivamente a procedure trapiantologiche eseguite con l'uso del by-pass cardio-polmonare.
- A differenza** del trapianto cardiaco è richiesta e preferita **l'intubazione orotracheale**.

PRELIEVO DEL COMPLESSO CUORE-POLMONI DA DONATORE A DISTANZA

FILOSOFIA

- 1. Rimuovere cuore e polmoni in blocco**, senza ledere le strutture ilari polmonari e l'esofago (i nervi non interessano)
- 2. Maneggiare i polmoni delicatamente ed il meno possibile**
- 3. Curare l'emostasi del graft**

ASPETTI ANESTESIOLOGICI

1. Verificare l'assenza di cateteri in vena anonima (andrà sezionata)
2. Somministrare soltanto colloidi per il reintegro della volemia
3. Iniziale infusione di PGE₁
4. Continuare a ventilare anche durante il by-pass cardiopolmonare (CPBP) a frequenza bassa (4-10 atti/min) e con FiO₂ > 40% o con aria
5. Antibiotico prima della sternotomia
6. Metil-prednisolone (Solu-Medrol): 30 mg/kg e.v.
7. Eparina 300 U/kg (= 3 mg/kg)
8. rimuovere tutti i cateteri venosi al cuore, appena somministrata l'eparina
9. preparare sacca e spremisacca per la soluzione cardioplegica e pneumoplegica
- 10. ricordare al chirurgo di somministrare in polmone il bolo di PGE₁**

Prelievi

Come per il trapianto di cuore, più eventuali campioni di aspirato tracheale e/o, direttamente, del moncone tracheale.

TECNICA CHIRURGICA CUORE-POLMONI/POLMONI

Flush technique

- La metodica corrente prevede il prelievo del graft cardiopolmonare durante *inflow occlusion* e dopo somministrazione di soluzione cardioplegiche e pneumoplegiche (*flush technique*)
- La modalità è quella descritta da Vouhé-Dartevelle nel J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 906-10
- Prima delle altre equipe di prelievo, ed in maniera concordata con esse, si procede a:

1. Sternotomia, timectomia, apertura delle pleure, apertura del sacco pericardico. Ispezione dei polmoni e del cuore.

2. Dissezione delle vene cave, dell'azygos che viene doppiamente circondata con lacci, dissezione della vena anonima che viene doppiamente legata e sezionata. Posizionamento di doppio laccio (non legato) su cava superiore a monte dell'azygos.

3. Dissezione della trachea fra cava superiore ed aorta (facilitata da sezione di vene ed arteria anonima). La trachea viene circondata il più in alto possibile.

4. Posizionamento dell'ago cardioplegico sull'aorta ascendente e connessione al sistema di somministrazione della soluzione cardioplegica passato fuori campo dall'anestesista.

5. Posizionamento su borsa di tabacco, della cannula pneumoplegica e sua connessione a sistema di somministrazione della soluzione pneumoplegica passato fuori campo dall'anestesista.

6. Dopo la somministrazione di eparina, al momento concordato con le altre équipes, rimossi eventuali cateteri in cava superiore

- doppia legatura della cava superiore
- si occlude la cava inferiore
- si clampo l'aorta ascendente
- si incide l'auricola sinistra
- si incide la giunzione cavo-atriale inferiore
- si inizia l'infusione della dose di soluzione cardioplegica
- si inizia per gravità l'infusione della dose pneumoplegica e sul rubinetto della via si inietta il bolo

di PGE₁ (500 γ). La dose pneumoplegica è di 60 ml/kg di Eurocollins fredda.

7. Finite le infusioni cardio e pneumoplegiche, si esegue pericardiectomia senza rispetto dei frenici curando l'emostasi dei vasi pericardici.

8. Doppia legatura e sezione dell'azygos, sezione della cava superiore fra le due legature.

9. Deflazione dei polmoni, estubazione della trachea, occlusione della trachea con stapler (2 linee di punti).

10. Sezione della trachea a monte della linea di chiusura.

11. Dissezione del graft cardiopolmonare in senso cefalo-caudale rimanendo a ridosso dell'esofago fino alla carena.

12. Si completa la transezione della cava inferiore insieme al pericardio sopradiaframmatico verso la colonna.

13. Dissezione ed emostasi del ligamento triangolare destro.

14. Incisione del residuo pericardio diaframmatico sinistro fino all'aorta diaframmatica congiungendosi con l'incisione controlaterale.

15. Dissezione ed emostasi del legamento triangolare sinistro.

16. Transezione dell'aorta ascendente.

17. Estrazione del graft.

18. Conservazione del graft in sacchetto di Eurocollins (1 litro).

19. Posizionamento del primo sacchetto in ulteriori due sacchetti e stoccaggio in ghiaccio.

RIMOZIONE DEGLI ORGANI NATIVI DAL RICEVENTE

FILOSOFIA

1. Rimuovere cuore e polmoni senza ledere i nervi frenici, vaghi e ricorrenti.
2. Curare attentamente l'emostasi
3. Preservare il cuore se finalizzato a trapianto “domino”

TECNICA

A. Apertura torace e istituzione CPBP

- Sternotomia mediana, timectomia. Apertura di entrambe le pleure e lisi di eventuali aderenze pleuriche con elettrobisturi. In alternativa, in caso di pregressi interventi, sternobitoracotomia.
- Pericardiotomia longitudinale e pericardiectomia destra antefrenica. Circondare con lacci aorta e cave. Borse di tabacco: aorta ascendente distale e vene cave direttamente, come per Fontan.
- Eparinizzazione. Istituzione di by-pass cardiopolmonare (CPBP) con prime colloide + sangue. Stringere i lacci attorno alle cave. Ipotermia moderata. Clampaggio aortico.

B. Rimozione del cuore

1. In caso di utilizzazione del cuore per trapianto cardiaco “domino”, procedere come per prelievo di cuore (vedi).
2. In caso di non idoneità del cuore a domino, espanto del cuore come nel ricevente di trapianto cardiaco, cioè sezionando:
 - l'aorta, a livello delle commissure della valvola aortica;
 - l'arteria polmonare, nel punto mediano;
 - gli atri, lungo i solchi atrio-ventricolari, lasciando due cuffie atriali e rimuovendo entrambe le auricole. Ciò che resta dell'atrio sinistro viene inciso cranio-caudalmente per 3/4;
 - legatura intrapericardica delle vene polmonari e delle arterie polmonari

C. Apertura di entrambe le pleure e dissezione con elettrobisturi di possibili aderenze pleuriche

D. Pneumonectomia intrapleurica sinistra dopo dissezione e cauterizzazione di ligamento triangolare, doppia legatura e sezione di vene polmonari, doppia legatura e sezione delle arterie polmonari e del ligamento arterioso, doppia chiusura del bronco con stapler e sezione dello stesso.

Mobilizzazione del moncone bronchiale fino alla carena durante gentile trazione. Preparazione retrofrenica sinistra dell'occhiello per polmone sinistro incidendo il pericardio.

E. Pneumonectomia intrapleurica destra (come a sn), doppia legatura e sezione dell'azygos. Mobilizzazione intrapleurica dx del moncone bronchiale dx, della carena e del bronco sinistro con revisione dell'emostasi dei vasi peribronchiali.

F. Sezione intrapericardica, su legatura, dell'arteria polmonare destra; successiva incisione del pericardio fra aorta ascendente e cava superiore creando un "occhiello" per il polmone destro. L'occhiello viene esteso congiungendosi all'incisione sul residuo di atrio sn.

G. Dopo retrazione del tubo tracheale **sezione sopracarenale della trachea ed asportazione della carena** (dopo iodizzazione).

H. il ricevente è pronto all'impianto.

IMPIANTO DEL GRAFT CARDIOPOLMONARE

A. Preparazione del graft

Si prende il graft dal frigo portatile. **Il primo sacchetto** viene decapitato. Con una cocker si prende il **secondo sacchetto** che viene portato sul tavolo sterile e aperto; si gettano la cocker e la forbice e si cambiano i guanti. **Si apre il terzo sacchetto** e si versa il contenuto in un catino; si gettano le pinze, si cambiano i guanti e si porta il graft sul campo operatorio.

Si seziona la trachea del graft subito al di sotto della cocker o della cucitura meccanica che la occlude e si cambiano i guanti. **Si lava la trachea del graft** con soluzione miracolosa, facendo aspirare quest'ultima da fuori campo con due sondini per broncoaspirazione (uno per bronco) che vengono inviate per coltura. **Il graft può essere considerato sterile.**

B. Posizionamento del graft

I polmoni vengono collocati nelle rispettive sedi attraverso gli “occhielli” del sacco pericardico.

N.B.: il polmone destro deve passare sotto il complesso vene cave-atrio destro (= decorso normale di arteria e vene polmonari destre).

C. Protezione del graft

La protezione del cuore e dei polmoni durante l'impianto può essere aumentata da un lavaggio continuo di soluzione fisiologica fredda. A questo scopo una linea può essere inserita nell'auricola atriale sinistra, con la possibilità anche di rimuovere l'aria del versante sinistro del cuore. Il livello della soluzione irrigante deve essere mantenuto al di sotto della bocca tracheale beante, evitandone così la sommersione e la potenziale contaminazione del campo operatorio. Entrambi i polmoni tendono a galleggiare e dovrebbero essere coperti con laparotomiche bagnate.

D. Anastomosi tracheale

Viene effettuata con una sutura continua di prolene 4.0 cominciando dalla parete posteriore. Alternativamente, si può considerare la tecnica usata per le anastomosi di Blalock-Taussig (versante posteriore in continua e anteriore a punti staccati).

Se c'è differenza di calibro fra le due trachee, questa viene fatta collimare lavorando sulle porzioni membranose.

E. Anastomosi aortica

Viene eseguita con una sutura continua di prolene o PDS 4/0.

A seguire: **declampaggio aortico**, vent sinistro transventricolare (in alternativa dalla vena polmonare superiore destra o dall'auricola sn del graft già aperta) e inizio della ventilazione a bassa pressione e bassa FiO₂.

F. Anastomosi atriale destra

L'incisione dell'atrio destro del graft è curvilinea, dalla cava inferiore in direzione dell'auricola, quanto basta per farla collimare con l'apertura della cuffia atriale destra del ricevente.

Nella sutura del versante sinistro dell'atrio del graft, si deve includere l'intero setto atriale del ricevente, comprese tutte le rimanenze dell'atrio sinistro.

Legatura o sutura della cava superiore del graft.

Nel caso che sul ricevente il graft cardiaco sia stato prelevato per “domino” si eseguono le due anastomosi cavali con prolene 5/0 o PDS 5/0.

G. Completamento della procedura

Una volta finite tutte le anastomosi, i lacci attorno alle cave vengono allentati e si aspira tutta l'acqua dalla cavità toracica. Durante il riscaldamento, si effettuano tutte le manovre per rimuovere l'aria residua del cuore.

Il paziente viene ventilato con FiO₂ 40% e PEEP 5 cmH₂O.

Accurata emostasi. Svezamento dal CPBP con infusione di Dopamina o Isoprotenerolo e Teofillina.

Elettrodi atrio-ventricolari. Ulteriore emostasi. Quattro drenaggi. Chiusura del torace.

PRELIEVO DEL GRAFT BIPOLMONARE

Ampia sternotomia mediana; timectomia completa ed ampia apertura del pericardio e delle pleure. Resezione del pericardio anteriore, da ciascun lato, compresi i nervi frenici. Dissezione e controllo di aorta ascendente ed arteria polmonare tronco. Dissezione e controllo dei rami polmonari principali centrali (facoltativo). Inserimento, con tecnica consueta, dell'ago per la cardioplegia in aorta ascendente; confezione di borsa di tabacco per cannulazione polmonare prossimalmente alla biforcazione dell'arteria polmonare (Prolene). Dissezione delle vene cave, che vengono circondate con lacci. Si doppio-legano la vena anonima sinistra e l'arteria anonima (facoltativo). Procedendo tra la vena cava superiore e l'aorta ascendente, si disseca e si circonda, il più in alto possibile, la trachea.

Eparinizzazione sistemica. Cannulazione dell'arteria polmonare. Somministrazione locale (in arteria polmonare) di 500 γ di PGE₁. Doppia legatura della vena cava superiore. Transezione della cava inferiore. Decapitazione dell'auricola sinistra. Clampaggio aortico. Somministrazione contemporanea di cardioplegia (St. Thomas' Hospital, 10-20 ml/kg, a 4 gradi centigradi) e di pneumoplegia (Eurocollins, 60 ml/kg, a 4 gradi centigradi). Divisione della vena cava superiore; doppia legatura e divisione della vena azygos.

Rimozione separata del cuore: lussazione superiore del cuore ed incisione dell'atrio sinistro nel punto medio compreso tra seno coronarico e vene polmonari inferiori, con bisturi da 11. Spostando il cuore verso destra, si continua l'incisione alla base dell'auricola sinistra. Spostamento del cuore verso sinistra. Dissezione del solco interatriale: incisione (con bisturi da 11) dell'atrio sinistro a ridosso del solco interatriale. Lussando il cuore verso l'alto ed a sinistra, si congiungono le incisioni atriali sinistre, facendo attenzione a non danneggiare la vena polmonare inferiore destra. Transezione di aorta ascendente, arteria polmonare tronco (subito al di sotto della biforcazione), vena cava superiore. Completamento dell'incisione atriale sinistra a carico del tetto dell'atrio sinistro, unendo le incisioni laterali e rimanendo ad adeguata distanza dalle vene polmonari superiori. Rimozione del cuore. Deflazione completa dei polmoni e loro retrazione craniale. Incisione (con elettrobisturi) dei legamenti triangolari.

Incisione trasversale del pericardio posteriore al di sotto della cuffia atriale sinistra, facendo attenzione a non ledere l'esofago retrostante. Doppia sutura con stapler della trachea, il più in alto possibile rispetto alla carena; sezione della trachea tra le due linee di sutura.

Distacco del blocco bipolmonare dal mediastino posteriore, procedendo in senso cranio-caudale. Cauterizzazione del cellulare mediastinico a ridosso dell'esofago e dell'aorta discendente, seguendo il

piano di clivaggio individuato, appunto da esofago ed aorta discendente.

A questo punto il blocco bipolmonare viene estratto, viene immerso in soluzione Eurocollins a 4 gradi centigradi ed imbustato per il trasporto. Quest'ultimo viene eseguito in contenitore termico riempito di ghiaccio tritato.

SEPARAZIONE DEL GRAFT BIPOLMONARE

La preparazione dei singoli grafts polmonari viene eseguita dal blocco bipolmonare all'atto dell'impianto.

Si procede a transezione delle arterie polmonari alla loro origine dall'arteria polmonare principale (mediante divisione della biforcazione) ed a transezione verticale della porzione posteriore dell'atrio sinistro del donatore (in modo da assicurare un'abbondante cuffia atriale sinistra intorno alle vene polmonari sia destre, sia sinistre). Transezione di ciascun bronco del donatore due anelli cartilaginei prossimalmente all'origine del bronco lobare superiore omolaterale.

PREPARAZIONE DEL RICEVENTE

Sternobitoracotomia orizzontale al quarto spazio. Timectomia totale. Pericardiotomia longitudinale. Bypass aorto-bicavale (o femoro-femorale) normotermico, a cuore battente. Lisi accurata delle aderenze pleuriche. Dissezione dei peduncoli polmonari destro e sinistro, con controllo separato di arterie e vene polmonari, evitando il più possibile di ledere la vascolarizzazione peribronchiale. Incisione del pericardio a livello delle vene polmonari, bilateralmente; dissezione, a destra, del solco interatriale. Incisione bilaterale del legamento triangolare.

IMPIANTO DEL GRAFT POLMONARE

Pneumonectomia destra extrapericardica: doppia legatura e sezione del primo ramo e del ramo discendente dell'arteria polmonare destra; doppia legatura (il più perifericamente possibile) e sezione delle vene polmonari destre; transezione del bronco destro appena prossimalmente all'emergenza del bronco lobare superiore omolaterale.

Introduzione del graft polmonare destro in cavità pleurica destra. Anastomosi bronchiale con sutura continua di Prolene o PDS, per la parte membranosa ed a punti staccati in Prolene o PDS, per la porzione cartilaginea. Eventuale epiploonoplastica.

Clampaggio centrale dell'arteria polmonare destra del ricevente, suo trimming ed anastomosi termino-terminale all'arteria polmonare del donatore con sutura continua in Prolene o PDS.

Clampaggio dell'atrio sinistro del ricevente, prossimalmente ai monconi delle vene polmonari destre. Rimozione delle legature ed incisione del ponte di tessuto atriale interposto tra i due monconi delle vene polmonari, onde ottenere una cuffia atriale sinistra adeguata. Anastomosi delle cuffie atriali sinistre di donatore e ricevente con sutura continua in monofilamento (Prolene o PDS). Prima del completamento della sutura atriale, si rimuove il clamp dall'arteria polmonare destra (spurgo dell'aria dal circolo del polmone destro trapiantato) e, prima di annodare la sutura stessa, si rimuove anche il clamp atriale sinistro, inducendo sanguinamento retrogrado. Delicata inflazione del polmone destro.

Pneumonectomia sinistra extrapericardica: tempi chirurgici analoghi a quelli della pneumonectomia destra. Divisione del legamento arterioso, onde facilitare il posizionamento del clamp sull'arteria polmonare sinistra.

Impianto del polmone sinistro con modalità analoghe a quanto indicato per l'impianto del polmone destro.

Spurgo dell'aria dalle cavità sinistre attraverso la radice aortica.

Non appena ripristinate normali ventilazione e perfusione ai polmoni trapiantati, il bypass cardiopolmonare viene discontinuato secondo le modalità consuete.

MANAGEMENT POST-OPERATORIO

MISURE GENERALI

Il ricevente viene trasferito dalla camera operatoria alla stanza isolata della Terapia Intensiva dove rimane fino a dimissione. (L'isolamento può essere interrotto).

I principi di trattamento nel P.O. sono gli stessi dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore.

1. Reverse isolation: come per il trapianto di cuore, eccetto che:

- 2 infermiere fino alla mobilizzazione
- doppia busta fino alla dimissione

2. Ventilazione: come per il trapianto di cuore

3. Monitorizzazione: come per il trapianto di cuore

4. Controllo delle infezioni: come per il cuore

TRATTAMENTO

A. Per le prime 48 ore

- Dopamina** in infusione **a basse dosi** (diuretiche)
- Enoximone** in infusione o **Aminofillina** in boli (8 dosi): 6 mg/kg/dose
- PGE in infusione:** iniziando con 0,05 γ /kg/min, riducendo di 0,01 γ /kg/min al giorno fino a sospensione.

B. Immunodepressori: vedi apposita scheda

C. Profilassi antibatterica

- Ceftazidime (GLAZIDIM):** 150 mg/kg/die e.v. in 3 dosi per circa 10 gg.
- Amikacina (BBK8):** 15 mg/kg e.v. in due dosi per circa 10 gg.
- Vancocina:** 10 mg/kg e.v. per quattro dosi per circa 10 gg.

D. Profilassi antifungina

- Fluconazolo (DIFLUCAN):** 6 mg/kg per 3 settimane poi
- Nystatina (MYCOSTATYN):** sospensione per os per circa 3 mesi.

E. Profilassi antivirale

- Immunoglobuline aspecifiche:** 400 mg/kg dose e.v. per i primi 3-4 gg, infuse lentamente.
- Gancyclovir:** 10 mg/kg/die e.v. in 2 somministrazioni diluito in 50 ml di SF in 1 ora di infusione per circa 3 settimane poi
- Acyclovir:** 15 mg/kg per os per circa 3 mesi (da quando sospende Gancyclovir).

F. Profilassi anti-Pneumocistis

- Bactrim (sulfametossazolo):** 30 mg/kg, diviso in due dosi, a giorni alterni, da iniziare dopo la sospensione della profilassi antibiotica e da eseguire per circa 1 anno

G. Furosemide ad alte dosi: 2-3 mg/kg in due dosi e.v. poi per os

H. Gastroprotettori:

- Ranitidina (Zantac):** 1-2 mg/kg/die e.v. diviso in 3-4 dosi oppure 8-10 mg/kg/die per os diviso in due dosi durante il trattamento steroideo

I. Ferro, polivitaminici, vit C: per os fino ad 1 mese post-dimissione dalla ripresa dell'alimentazione.

TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO**1. Ciclosporina A**

Dose iniziale: 6-8 mg/kg per os in due dosi; il dosaggio viene poi regolato per mantenere livelli ematici di:

- 200-300 ng/ml nei primi due mesi
- 100-200 ng/ml dopo il 2° mese (TDX monoclonale)

Vanno monitorati:

- funzione renale (azotemia, creatinina)

- funzione epatica (enzimi, bilirubina)
- uricemia
- pressione arteriosa

Sono segni di tossicità anche

- iperkaliemia
- ipertricosi
- iperplasia gengivale
- lesioni cutanee simil erpetiche

2. Azatioprina

- 2-3 mg/kg die per os in unica somministrazione

Il dosaggio viene modulato in base al numero dei leucociti (non < a 4000)

3. Siero antilinfocitario

profilatticamente per i primi 5 giorni P.O.:

- Thymoglobuline Merieux: 2,5 mg/kg diluito in 250 ml di SF in infusione lenta (vedi apposito capitolo nella sezione del trapianto cardiaco)
- ATG Fresenius: 5 mg/kg diluito in 250 ml SF in infusione lenta

5. Metil-prednisolone

- 20-30 mg/kg per i primi 2 giorni poi
- 125 mg/die per i primi 2 gg. prima della somministrazione del siero antilinfocitario poi 50 mg/die fino a somministrazione del siero antilinfocitario

6. Prednisone per os

- a dosi scalari fino a 0,2-0,3 mg/kg/die dalla sospensione del Metilprednisolone.

SORVEGLIANZA DEL RIGETTO

1. Segni aspecifici

- irritabilità
- malessere generalizzato
- inappetenza
- iperpiressia senza causa apparente

2. Alterata funzione respiratoria

- spirometria: riduzione della FEV₁ e FVC
- emogasanalisi: riduzione della paO₂

3. Segni strumentali

- Rx torace: ipodiafania diffusa e strie reticolari sui due campi polmonari
- TAC ad alta definizione: ispessimento trama interstiziale

4. Segni laboratoristici

Emocromo:

- segni di attivazione linfocitaria
- aumento del rapporto Helper/Suppressor

BAL:

aumentata cellularità in entrambi i polmoni con aumento della componente linfocitaria e/o granulocitaria

Nel TCP il rigetto avviene il più delle volte contemporaneamente per il cuore e per i polmoni. Altre volte il rigetto del polmone può aversi prima o comunque senza il rigetto di cuore. ASSAI RARAMENTE avviene il rigetto di cuore senza il rigetto di polmoni.

SORVEGLIANZA INFETTIVOLOGICA

Per il calendario del Lavaggio Broncoalveolare vedi pagina specifica

1. PER IL 1° MESE P.O.

Settimanalmente:

- esame microbiologico per germi comuni e miceti di tampone faringeo
- esame microbiologico culturale dell'espettorato tracheo-bronchiale
- emocoltura

1 volta/2 settimane:

- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV

2. DAL 1° AL 3° MESE

1 volta/2 settimane:

- esame microbiologico di tampone faringeo
- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV
- esame microbiologico e culturale dell'espettorato tracheo-bronchiale

3. DAL 3° AL 6° MESE

1 volta/mese:

- esame microbiologico di tampone faringeo
- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV
- esame microbiologico culturale dell'espettorato tracheo-bronchiale

1 volta/3 mesi

- sierologia per CMV, Toxo, Herpes, EBV

4. DAL 6° MESE AD 1 ANNO

1 volta/3 mesi:

- sierologia virale completa (CMV, EBV, Toxo, Herpes)
- esame microbiologico di tampone faringeo
- ricerca antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV (ogni mese)
- esame microbiologico culturale dell'espettorato tracheo-bronchiale

5. DOPO 1 ANNO

1 volta/3 mesi:

- sierologia virale completa (CMV, EBV, Toxo, Herpes)
- esame microbiologico di tampone faringeo
- esame microbiologico culturale dell'espettorato tracheo-bronchiale
- antigeni precoci e PCR per CMV ed EBV

TRATTAMENTO DEL RIGETTO

1. Diagnosi strumentale con modesto o assente impegno clinico-funzionale:

Metilprednisolone: 20-30 mg/kg e.v. in uno, due boli/die per 3 giorni poi Prednisone per os a dosi scalari dipendenti dalla terapia e dalla storia clinica precedente

2. Diagnosi clinica con evidente deficit funzionale:

Metilprednisolone: 20-30 mg/kg e.v. in uno, due boli/die per 3 giorni

Siero antilinfocitario per 5-10 gg alle dosi già descritte

Altre modalità di trattamento

Anche per i trapianti polmonari può essere indicato l'uso di altri farmaci o trattamenti immunomodulatori, secondo le modalità già descritte: CellCept, Rapamune, fotoferesi, Simulect ed altri.

FIBROBRONCOSCOPIA, LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE, BIOPSIA TRANSBRONCHIALE

Vengono eseguiti in anestesia generale secondo il seguente calendario:

- 1^a Fibrobroncoscopia in 10^o gg P.O.** finalizzata alla sorveglianza delle anastomosi tracheali
- 2^a Fibrobroncoscopia, 1o BAL e BTB: in 30a giornata P.O.** poi
- MENSILMENTE per i primi 6 mesi** poi al
- 9 mese**
- 12 mese**
- 15 mese**
- 18 mese**
- poi ogni 6 mesi salvo diversa indicazione**

Nei casi in cui non esista una indicazione settoriale precisa circa la scelta del distretto polmonare da esplorare il BAL viene eseguito a livello dei distretti considerati elettivi dalla maggior parte degli autori e cioè il lobo medio e piramide basale a dx e lingua a sn.

Vengono prelevati tre o quattro campioni di liquido per ciascun polmone:

1. Sul **1^o campione** viene effettuato esame **MICROBIOLOGICO** colturale per germi comuni, legionella, miceti, mycoplasma, micobatteri tipici e atipici.
2. Sul **2^o campione** viene effettuato esame **VIROLOGICO**: coltura virale per isolamento del CMV, ricerca di Ag precoci del CMV mediante utilizzo di anticorpi monoclonali e ricerca di genoma virale mediante la tecnica di ibridazione in situ ed amplificazione genica (PCR). Gli esami vengono praticati contemporaneamente anche su sangue.
3. Sul **3^o campione** viene effettuato esame **CITOLOGICO** diretto del citocentrifugato, conta differenziale e ricerca di Pneumocistis, funghi e virus.
4. L'eventuale **4^o campione** viene utilizzato per **STUDI IMMUNOLOGICI**.

L'esecuzione della BTB viene effettuata sotto controllo fluoroscopico in corrispondenza del segmento laterale del lobare inferiore di dx.

In concomitanza di BAL e BTB viene eseguita TAC polmonare ad alta risoluzione per studio dell'interstizio polmonare.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

1. PER LA PRIMA SETTIMANA P.O.

Una volta al giorno:

- emocromo completo con formula
- azotemia e creatinina
- elettroliti ematici
- emogasanalisi arteriosa
- ciclosporinemia
- glicemia
- prove di funzione epatica (per 3 gg. poi su indicazione)
- acido urico
- Rx Torace
- esame urine ed urinocoltura
- coltura **MICROBIOLOGICA** di: tampone nasale, auricolare dx e sn, faringeo ed espettorato
- spirometria (dal 1° giorno dopo l'estubazione)

Dopo una settimana:

- sottopolazioni linfocitarie
- sierologia virale completa
- ricerca colturale per CMV su sangue ed urine
- antigenemia precoce e PCR per CMV

In 7^a giornata BRONCOSCOPIA

2. DAL 7° AL 15° GIORNO P.O.

A giorni alterni

- spirometria (quotidiana)
- emocromo completo con formula
- sottopolazioni linfocitarie

- biochimica completa
- esame urine ed urinocoltura
- emogasanalisi arteriosa
- ciclosporinemia

Una volta a settimana:

- assetto lipidico
- esame **MICROBIOLOGICO** su: tampone faringeo, nasale, auricolare dx e sn, espettorato
- antigenemia precoce e PCR qualitativa o quantitativa (dipende dallo stato precedente) per CMV ed EBV

3. DAL 15°GIORNO FINO A DIMISSIONE**2 volte/settimana**

- emocromo con formula e sottopopolazioni linfocitarie
- biochimica completa
- ciclosporinemia
- spirometria (quotidiana)
- esame urine ed urinocoltura
- emogasanalisi

Una volta a settimana:

- esame **MICROBIOLOGICO** su tampone faringeo, auricolare dx e sn, nasale, espettorato

Una volta ogni due settimane:

- Rx torace
- antigenemia precoce e PCR per CMV ed EBV

Una volta al mese:

- Sierologia virale per CMV, Toxo, Herpes, Epstein-Barr
- TAC ad alta definizione

In 30^a giornata BAL e BTB (vedi pagina specifica).

FOLLOW-UP

1. DALLA DIMISSIONE AL 3° MESE P.O.

Due volte a settimana:

- visita
- esami di laboratorio di routine (emocromo con formula, sottopopolazioni linfocitarie, azotemia, creatinina, uricemia elettroliti, ciclosporinemia, PCR)
- emogasanalisi arteriosa
- spirometria

Una volta a settimana:

- glicemia, assetto lipidico, prove di funzione epatica
- esame urine ed urinocoltura

Una volta ogni due settimane:

- esame **MICROBIOLOGICO** di tampone faringeo, nasale, auricolare dx e sn, espettorato
- Antigenemia e PCR per CMV ed EBV (come già descritto)

Una volta al mese:

- ecocardiogramma
- TAC ad alta definizione
- BAL** (vedi schema)

2. DAL 3° AL 6° MESE P.O.

Una volta a settimana:

- visita
- esami di routine
- emogasanalisi arteriosa
- spirometria

Una volta ogni due settimane:

- assetto lipidico, prove di funzione epatica, glicemia

Una volta al mese:

- TAC ad alta definizione
- antigenemia precoce e PCR per CMV ed EBV
- ecocardiogramma
- BAL**

Una volta ogni tre mesi:

- sierologia virale completa

3. DAL 6° MESE AL PRIMO ANNO**Una volta ogni due settimane:**

- visita
- esami di routine, prove di funzione epatica, glicemia, assetto lipidico
- spirometria

Una volta al mese:

- ecocardiogramma

Una volta ogni 3 mesi:

- antigenemia precoce e PCR per CMVe ed EBV
- sierologia virale completa
- TAC ad alta definizione

4. DOPO 1 ANNO

Una volta al mese:

- visita
- esami di laboratorio completi
- spirometria

Una volta ogni 3 mesi:

- sierologia virale completa
- antigenemia precoce e PCR per CMV ed EBV

Una volta ogni 6 mesi:

- BAL + biopsia transbronchiale
- TAC ad alta definizione

APPENDICI

APPENDICE 1
SERVIZIO PSICOSOCIALE:
“VALUTAZIONE PSICOSOCIALE E MONITORIZZAZIONE PSICOLOGICA
DEL RICEVENTE DI TRAPIANTO CARDIACO E POLMONARE”

Pre-trapianto

Fase 1

Colloquio clinico con i genitori per:

1. valutare le principali caratteristiche personologiche e di coppia in atti e/o pre-esistenti all'evento trapianto;
2. valutare e favorire le capacità di sostegno genitoriale;
3. valutare ed elaborare i principali meccanismi difensivi di fronte all'indicazione di trapianto ed alla successiva comunicazione al figlio;
4. valutare il livello di informazione raggiunta;
5. concordare le indicazioni mediche e psicologiche da dare al figlio.
6. valutazione standardizzata per il paziente e i genitori, concordata con i centri di trapiantologia.

Colloquio con il bambino/adolescente per:

1. valutare il livello di sviluppo raggiunto;
2. valutare le caratteristiche di personalità;
3. valutare il livello di adattamento alla malattia ed alle eventuali ospedalizzazioni;
4. avviare la relazione terapeutica.

5. valutazione standardizzata per il paziente e i genitori, concordata con i centri di trapiantologia.

Riunioni interdisciplinari:

mirate a valutare ed indicare il percorso da intraprendere.

Fase 2

Colloquio con i genitori per:

favorire una prima informazione sul trapianto da dare al proprio figlio.

Colloqui del bambino/adolescente e dei genitori con il medico e lo psicologo per:

1. fornire informazioni dettagliate sul programma terapeutico;
2. permettere la formulazione di quesiti e dubbi sul trapianto da parte del paziente e/o dei suoi genitori.

Colloqui clinici con il bambino/adolescente per:

effettuare la preparazione psicologica al trapianto modulata a seconda dell'età, con utilizzo di tecniche specifiche.

Trapianto

Attesa:

Sostegno psicologico al bambino ed ai genitori dall'arrivo in Ospedale all'entrata in sala operatoria.

Durante ed immediatamente dopo:

1. sostegno psicologico ai genitori;
2. lavoro congiunto con il personale infermieristico e medico.

Degenza in isolamento

1. Sostegno al bambino.
2. Sostegno ai genitori.
3. Lavoro integrato con il personale infermieristico e medico.
4. Riunioni interdisciplinari per valutare e migliorare il livello di risposta ai bisogni del bambino in questa particolare fase.

Periodo post-dimissione (follow-up)

1. Verifica del livello di sviluppo emotivo-cognitivo raggiunto dal paziente (anche con l'ausilio di materiale testistico).
2. Verifica della condizione emotiva/psicologica del bambino/adolescente e della sua famiglia legata all'evento trapianto anche in relazione alla risposta ambientale (scuola, coetanei, eccetera).
3. Verifica delle modalità affettive-educative dei genitori in atti.
4. Lavoro congiunto con gli operatori in special modo in situazioni di rigetto o in presenza di altre eventuali complicanze.
5. Verifica e rilevamento di eventuali problematiche psicologiche in atti nel bambino e nel nucleo familiare. Se necessario, segnalazione ed invio ai servizi territoriali competenti. Il follow-up continua ad essere realizzato dal Servizio Psicosociale.
6. valutazione standardizzata per il paziente e i genitori, concordata con i centri di trapiantologia.
7. Riunioni interdisciplinari.

APPENDICE 2
CONFERENZA MEDICO- CHIRURGICA

Data:

Nome:

D.D.N.:

Indirizzo:

Tel.:

Peso:

Altezza:

GS:

Misure toraciche:

giug-xif.

max circon. tor.

acr. giug.

acr.ultima costa

Diagnosi:

HLA-DR:

CMV status (data):

PAP: Sistolica:

RP: Totali:

Diastolica:

Arteriolari:

Media:

Valutazione infettivologo:

Data:

Valutazione psicologo:

Data:

Note:

TC

TCP

TDP

TSP

Medico curante

Chirurgo

Trapiantologo

APPENDICE 3**Centro di riferimento regionale per il Lazio**

Sede: Laboratorio di Tipizzazione Tissutale,
Ospedale S. Eugenio (Università di Tor Vergata)

Telefono: 06 51002293 (n° breve: 1571)
06 5918935 (fax)

Cell.: 329 8310720 (n° breve: 1572)
333 4429755

E-mail: crrlazio@uniroma2.it

Medici di riferimento: Prof. Domenico Adorno
Dott. Maurizio Valeri
Dott. Nicola Torlone

Centri di riferimento interregionali

NITp – Nord Italia Transplant – (Milano)

Segreteria: 02 55034015

Lab. di tipizzazione tissutale: 02 55034235/4014

Coordinamento: 02 55034237/4238

Fax: 02 55012573

E-mail: info@nitp.org

Airt – Associazione Interregionale Trapianti – (Firenze)

Telefono: 055 4277293/294

E-mail: crrt@ao-careggi.toscana.it

OCST – Organizzazione Centro Sud Trapianti – (Roma)

Telefono: 06 4463186

Fax: 06 4463667

APPENDICE 4**SCHEDA PER IL CENTRO DI COORDINAMENTO**

(Da allegare ai campioni ematici)

Scheda di iscrizione nel Programma Regionale Trapianto di Cuore e Cuore-Polmone

Centro trapianto di riferimento:

Cognome: Nome:

Sesso: M F Data di nascita: Età:

Luogo di nascita: (Prov:....)

Città di residenza:
(Prov:....)

Indirizzo:

Paziente candidato a trapianto di: Cuore Cuore-Polmoni

Peso (kg): Circonferenza toraco-mammillare (cm):

Altezza (cm): Circonferenza margino costale-inf. (cm):

Gruppo etnico: Caucasio Negroide Asiatico Altro

Patologia di base:

Gravidanze: No Sì n° Data:Aborti: No Sì n° Data:Trasfusioni: No Sì n° Data:Pregresso trapianto: No Sì n° Data:**Gruppo AB0** **Rh** Data di iscrizione:

Data di aggiornamento dati:

- Categoria di urgenza:**
- Urgenza assoluta**
 - Urgente da trapiantare < 2 settimane**
 - Urgente da trapiantare < 4 settimane**
 - Lista ordinaria**
 - Temporaneamente sospeso**

Dichiarazione:

Il/ La sottoscritto/a autorizza il Centro trapianti di riferimento a trasmettere i dati relativi alla sua iscrizione in lista di attesa per trapianto di cuore/cuore-polmone al Centro di riferimento per i trapianti e che i suoi dati siano inseriti in un archivio computerizzato regionale e nazionale.

Roma,

Firma del paziente o del tutore:

Data:

Firma del Medico Responsabile

Iscrizione in lista di attesa**Trapianto di polmone**

Centro regionale di riferimento – Regione Lazio

Centro trapianti di riferimento:

Cognome: Nome:

Data di nascita: Sesso: M F

Luogo di nascita: (Prov:.....)

Città di residenza:

(Prov:.....)

Iscrizione al Programma Trapianto di: Polmone singolo Polmone doppio **Dichiarazione:**

Il/ La sottoscritto/a autorizza il Centro trapianti di riferimento a trasmettere i dati relativi alla sua iscrizione in lista di attesa per trapianto di cuore/cuore-polmone al Centro di riferimento per i trapianti e che i suoi dati siano inseriti in un archivio computerizzato regionale e nazionale.

Roma,

Firma del paziente o del tutore

Gruppo etnico: Caucasico Negroide Asiatico Altro

Patologia di base:

Codice:

Peso (kg):

Circonferenza toracico-mammillare (cm):

Altezza (cm):

Circonferenza toracico margino costale (cm):

Distanza acromion – margine costale inferiore (cm):

Distanza acromion-giugulo (cm):

Distanza giugulo-processo xifoideo dello sterno (cm):

Gravidanze: No Sì n° Data:Aborti: No Sì n° Data:

Pregresso trapianto: No Sì n°

Data:

Trasfusioni: No Sì n°

Data:

Tipo:

- Sangue intero
- Emazie congelate
- Emazie lavate
- Emazie filtrate
- Altro

Data ultima trasfusione:

Gruppo AB0**Rh****Categoria di urgenza:**

- Urgenza assoluta**
- Urgente da trapiantare < 2 settimane**
- Urgente da trapiantare < 4 settimane**
- Lista ordinaria**
- Temporaneamente sospeso**

Data:

Firma del Medico compilatore

Firma del Medico responsabile

APPENDICE 5

CHECK LIST PAZIENTE IN LISTA

Dati generali:

- Data immissione in lista di attesa
- Tipo di trapianto
- Telefono
- Altra reperibilità
- Gruppo sanguigno
- Peso
- Altezza
- Diagnosi
- Pregressi interventi toracici
- Altri interventi
- Pregresse trasfusioni:
 - numero
 - complicanze
- Patologie concomitanti
- Terapia attuale
- Allergie accertate

Aggiornamento

Data				
Ultimo cateterismo				
Problemi intercorrenti				
Screening virologico				
Eco addome				
Visita cardiologica				
Valutazione psicologica				
Funzione renale				
Rx Torace				
Colture sangue/urine				
Tamponi				
Routine biochimica				
Prelievo per cross-match				
MOC (eventuale)				

Altro				
-------	--	--	--	--

APPENDICE 6**LEGGE 1 APRILE 1999 n. 91****Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti.**

La Camera dei deputati ed il Senato della Repubblica hanno approvato:

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
PROMULGA

la seguente legge:

Art. 1.**Finalità**

- 1) La presente legge disciplina il prelievo di organi e di tessuti da soggetto di cui sia stata accertata la morte ai sensi della legge 29 dicembre 1993, n.578, e regola le attività di prelievo e di trapianto di tessuti e di espanto e di trapianto di organi.
- 2) Le attività di trapianto di organi e di tessuti ed il coordinamento delle stesse costituiscono obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale. Il procedimento per l'esecuzione dei trapianti è disciplinato secondo modalità tali da assicurare il rispetto dei criteri di trasparenza e di pari opportunità tra i cittadini, prevedendo criteri di accesso alle liste di attesa determinati da parametri clinici ed immunologici.

Art. 2.**Promozione dell'informazione**

- 1) Il Ministro della Sanità, d'intesa con i Ministri della Pubblica Istruzione e dell'Università e Ricerca Scientifica e Tecnologica, sentito il Centro Nazionale per i Trapianti, di cui all'art. 8, in collaborazione con gli enti locali, le scuole, le associazioni di volontariato e quelle di interesse collettivo, le società scientifiche, le aziende unità sanitarie locali, i medici di medicina generale e le strutture sanitarie pubbliche e private, promuove, nel rispetto di una libera e consapevole scelta, iniziative di informazione dirette a diffondere tra i cittadini:
 - a) la conoscenza delle disposizioni della presente legge, nonché della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582;
 - b) la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere

come terapia anche il trapianto di organi;

c) la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

2) Le regioni e le aziende unità sanitarie locali, in collaborazione con i centri regionali o interregionali per i trapianti di cui all'articolo 10 e con i coordinatori locali di cui all'articolo 12, adottano iniziative volte a:

a) diffondere tra i medici di medicina generale e tra i medici delle strutture sanitarie pubbliche e private la conoscenza delle disposizioni della presente legge, nonché della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582;

b) diffondere tra i cittadini una corretta informazione sui trapianti di organi e di tessuti, anche avvalendosi dell'attività svolta dai medici di medicina generale;

c) promuovere nel territorio di competenza l'educazione sanitaria e la crescita culturale in materia di prevenzione primaria, di terapie tradizionali ed alternative e di trapianti.

3) Per le finalità di cui al presente articolo è autorizzata la spesa complessiva di lire 2.000 milioni annue a decorrere dal 1999, di cui lire 1.800 milioni per l'attuazione del comma 1 e lire 200 milioni per l'attuazione del comma 2.

CAPO II

DICHIARAZIONE DI VOLONTA' IN ORDINE AL PRELIEVO DI ORGANI E DI TESSUTI

Art. 3.

Prelievo di organi e di tessuti

1) Il prelievo di organi e di tessuti è consentito secondo le modalità previste dalla presente legge ed è effettuato previo accertamento della morte ai sensi della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582.

2) All'inizio del periodo di osservazione ai fini dell'accertamento di morte ai sensi della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582, i medici delle strutture di cui all'articolo 13 forniscono informazioni sulle opportunità terapeutiche per le persone in attesa di trapianto nonché sulla natura e sulle circostanze del prelievo al coniuge non separato o al convivente *more uxorio* o, in mancanza di questi ultimi, ai genitori ovvero al rappresentante legale.

3) E' vietato il prelievo delle gonadi e dell'encefalo.

4) La manipolazione genetica degli embrioni è vietata anche ai fini del trapianto di organo.

Art. 4.

Dichiarazione di volontà in ordine alla donazione

1) Entro i termini, nelle forme e nei modi stabiliti dalla presente legge e dal decreto del Ministro della Sanità di cui all'articolo 5, comma 1, i cittadini sono tenuti a dichiarare la propria libera volontà in ordine alla donazione di organi e di tessuti del proprio corpo successivamente alla morte, e sono informati che la mancata dichiarazione di volontà è considerata quale assenso alla donazione, secondo quanto stabilito dai commi 4 e 5 del presente articolo.

2) I soggetti cui non sia stata notificata la richiesta di manifestazione della propria volontà in ordine alla donazione di organi e di tessuti, secondo le modalità indicate con il decreto del Ministro della Sanità di cui all'articolo 5, comma 1, sono considerati non donatori.

3) Per i minori di età la dichiarazione di volontà in ordine alla donazione è manifestata dai genitori esercenti la potestà. In caso di non accordo tra i due genitori non è possibile procedere alla manifestazione di disponibilità alla donazione. Non è consentita la manifestazione di volontà in ordine alla donazione di organi per i nati, per i soggetti non aventi la capacità di agire nonché per i minori affidati o ricoverati presso istituti di assistenza pubblici o privati.

4) Fatto salvo quanto previsto dal comma 5, il prelievo di organi e di tessuti successivamente alla dichiarazione di morte è consentito:

- a) nel caso in cui dai dati inseriti nel sistema informativo dei trapianti di cui all'articolo 7 ovvero dai dati registrati sui documenti sanitari personali risulti che il soggetto stesso abbia espresso in vita dichiarazione di volontà favorevole al prelievo;
- b) qualora dai dati inseriti nel sistema informativo dei trapianti di cui all'articolo 7 risulti che il soggetto sia stato informato ai sensi del decreto del Ministro della sanità di cui all'articolo 5, comma 1, e non abbia espresso alcuna volontà.

5) Nei casi previsti dal comma 4, lettera b), il prelievo è consentito salvo che, entro il termine corrispondente al periodo di osservazione ai fini dell'accertamento di morte, di cui all'articolo 4 del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582, sia presentata una dichiarazione autografa di volontà contraria al prelievo del soggetto di cui sia accertata la morte.

6) Il prelievo di organi e di tessuti effettuato in violazione alle disposizioni di cui al presente articolo è punito con la reclusione fino a due anni e con l'interdizione dall'esercizio della professione sanitaria fino a due anni.

Art. 5.

Disposizioni di attuazione delle norme sulla dichiarazione di volontà

- 1) Entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge il Ministro della Sanità, con proprio decreto, disciplina:
 - a) i termini, le forme e le modalità attraverso i quali le aziende unità sanitarie locali sono tenute a notificare ai propri assistiti, secondo le modalità stabilite dalla legge, la richiesta di dichiarare la propria libera volontà in ordine alla donazione di organi e di tessuti del proprio corpo successivamente alla morte, a scopo di trapianto, secondo modalità tali da garantire l'effettiva conoscenza della richiesta da parte di ciascun assistito;
 - b) le modalità attraverso le quali accertare se la richiesta di cui alla lettera a) sia stata effettivamente notificata;
 - c) le modalità attraverso le quali ciascun soggetto di cui alla lettera a) è tenuto a dichiarare la propria volontà in ordine alla donazione di organi e di tessuti successivamente alla morte, prevedendo che la dichiarazione debba essere resa entro novanta giorni dalla data di notifica della richiesta ai sensi della lettera a);
 - d) le modalità attraverso le quali i soggetti che non hanno dichiarato alcuna volontà in ordine alla donazione di organi e di tessuti successivamente alla morte sono sollecitati periodicamente a rendere tale dichiarazione di volontà, anche attraverso l'azione dei medici di medicina generale e degli uffici della pubblica amministrazione nei casi di richiesta dei documenti personali di identità;
 - e) i termini e le modalità attraverso i quali modificare la dichiarazione di volontà resa;
 - f) le modalità di conservazione dei dati relativi ai donatori, ai soggetti che non hanno espresso alcuna volontà e ai non donatori presso le aziende unità sanitarie locali, nonché di registrazione dei medesimi dati sui documenti sanitari personali;
 - g) le modalità di trasmissione dei dati relativi ai donatori, ai soggetti che non hanno espresso alcuna volontà e ai non donatori dalle aziende unità sanitarie locali al Centro Nazionale per i Trapianti, ai centri regionali o interregionali per i trapianti e alle strutture per i prelievi;
 - h) le modalità attraverso le quali i comuni trasmettono alle aziende unità sanitarie locali i dati relativi ai residenti.

2) Alle disposizioni del presente articolo è data attuazione contestualmente alla istituzione della tessera sanitaria di cui all'articolo 59, comma 50, della legge 27 dicembre 1997, n. 449, con modalità tali da non comportare oneri aggiuntivi per il bilancio dello Stato e degli enti di cui agli articoli 25 e 27 della legge 5 agosto 1978, n. 468, e successive modificazioni, rispetto a quelli necessari per la distribuzione della predetta tessera.

3) Con il decreto di cui al comma 1 sono altresì definiti i termini e le modalità della dichiarazione di volontà in ordine alla donazione di organi e di tessuti successivamente alla morte da parte degli stranieri regolarmente presenti sul territorio nazionale nonché degli stranieri che richiedono la cittadinanza.

Art. 6.

Trapianto terapeutico

1) I prelievi di organi e di tessuti disciplinati dalla presente legge sono effettuati esclusivamente a scopo di trapianto terapeutico.

CAPO III

ORGANIZZAZIONE DEI PRELIEVI E DEI TRAPIANTI DI ORGANI E DI TESSUTI

Art. 7.

Principi organizzativi

1) L'organizzazione nazionale dei prelievi e dei trapianti è costituita dal Centro Nazionale per i Trapianti, dalla Consulta tecnica permanente per i trapianti, dai centri regionali o interregionali per i trapianti, dalle strutture per i prelievi, dalle strutture per la conservazione dei tessuti prelevati, dalle strutture per i trapianti e dalle aziende unità sanitarie locali.

2) E' istituito il sistema informativo dei trapianti nell'ambito del sistema informativo sanitario nazionale.

3) Il Ministro della Sanità, entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, con proprio decreto, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentita l'Autorità per l'informatica nella Pubblica Amministrazione, stabilisce gli obiettivi, le funzioni e la struttura del sistema informativo dei trapianti, comprese le modalità del collegamento telematico tra i soggetti di cui al comma 1, nell'ambito delle risorse informatiche e telematiche disponibili per il Servizio Sanitario Nazionale ed

in coerenza con le specifiche tecniche della rete unitaria della pubblica amministrazione.

4) Per l'istituzione del sistema informativo dei trapianti è autorizzata la spesa di lire 1000 milioni annue a decorrere dal 1999.

Art. 8.

Centro Nazionale per i Trapianti

1) E' istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Centro Nazionale per i Trapianti, di seguito denominato "Centro Nazionale".

2) Il Centro Nazionale è composto:

- a) dal direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, con funzioni di presidente;
- b) da un rappresentante per ciascuno dei centri regionali o interregionali per i trapianti, designati dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;
- c) dal direttore generale.

3) I componenti del Centro nazionale sono nominati con decreto del Ministro della Sanità.

4) Il direttore generale è scelto tra i dirigenti di ricerca dell'Istituto Superiore di sanità ovvero tra i medici non dipendenti dall'Istituto in possesso di comprovata esperienza in materia di trapianti ed è assunto con contratto di diritto privato di durata quinquennale. Al rapporto contrattuale si applicano, in quanto compatibili, le disposizioni previste dall'articolo 3 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni.

5) Per lo svolgimento delle proprie funzioni il Centro Nazionale si avvale del personale dell'Istituto Superiore di Sanità.

6) Il Centro Nazionale svolge le seguenti funzioni:

- a) cura, attraverso il sistema informativo dei trapianti, di cui all'articolo 7, la tenuta delle liste delle persone in attesa di trapianto, differenziate per tipologia di trapianto, risultanti dai dati trasmessi dai centri regionali o interregionali per i trapianti, ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle aziende unità sanitarie locali, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità di tali dati 24 ore su 24;
- b) definisce i parametri tecnici ed i criteri per l'inserimento dei dati relativi alle persone in attesa di

- trapianto allo scopo di assicurare l'omogeneità dei dati stessi, con particolare riferimento alla tipologia ed all'urgenza del trapianto richiesto, e di consentire l'individuazione dei riceventi;
- c) individua i criteri per la definizione di protocolli operativi per l'assegnazione degli organi e dei tessuti secondo parametri stabiliti esclusivamente in base alle urgenze ed alle compatibilità risultanti dai dati contenuti nelle liste di cui alla lettera a);
 - d) definisce linee guida rivolte ai centri regionali o interregionali per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale;
 - e) verifica l'applicazione dei criteri e dei parametri di cui alla lettera c) e delle linee guida di cui alla lettera d);
 - f) procede all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale, secondo i criteri stabiliti ai sensi della lettera c);
 - g) definisce criteri omogenei per lo svolgimento dei controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nelle attività di trapianto;
 - h) individua il fabbisogno nazionale di trapianti e stabilisce la soglia minima annuale di attività per ogni struttura per i trapianti e i criteri per una equilibrata distribuzione territoriale delle medesime;
 - i) definisce i parametri per la verifica di qualità e di risultato delle strutture per i trapianti;
 - l) svolge le funzioni attribuite ai centri regionali e interregionali per i tipi di trapianto il cui bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale;
 - m) promuove e coordina i rapporti con le istituzioni estere al fine di facilitare lo scambio di organi.

7) Per l'istituzione del Centro Nazionale è autorizzata la spesa complessiva di lire 740 milioni annue a decorrere dal 1999, di cui lire 240 milioni per la copertura delle spese relative al direttore generale e lire 500 milioni per le spese di funzionamento.

Art. 9.

Consulta tecnica permanente per i trapianti

1) E' istituita la Consulta Tecnica Permanente per i trapianti, di seguito denominata "Consulta". La Consulta è composta dal direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, o da un suo delegato, dal direttore generale del Centro nazionale, dai coordinatori dei centri regionali e interregionali per i trapianti, dai rappresentanti di ciascuna delle regioni che abbia istituito un centro interregionale, da tre clinici esperti in materia di trapianti di organi e di tessuti, di cui almeno uno rianimatore, e da tre esperti delle associazioni nazionali che operano nel settore dei trapianti e della promozione delle donazioni.

2) I componenti della Consulta sono nominati con decreto del Ministro della Sanità per la durata di due anni, rinnovabili alla scadenza.

3) La Consulta predispone gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi e svolge funzioni consultive a favore del Centro nazionale.

4) Per l'istituzione della Consulta è autorizzata la spesa di lire 100 milioni annue a decorrere dal 1999.

Art. 10.

Centri regionali e interregionali

1) Le regioni, qualora non abbiano già provveduto ai sensi della legge 2 dicembre 1975, n. 644, istituiscono un centro regionale per i trapianti ovvero, in associazione tra esse, un centro interregionale per i trapianti, di seguito denominati, rispettivamente, "centro regionale" e "centro interregionale".

2) Il Ministro della Sanità stabilisce con proprio decreto, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, il bacino di utenza minimo, riferito alla popolazione, in corrispondenza del quale le regioni provvedono all'istituzione di centri interregionali.

3) La costituzione ed il funzionamento dei centri interregionali sono disciplinati con convenzioni tra le regioni interessate.

4) Il centro regionale e interregionale ha sede presso una struttura pubblica e si avvale di uno o più laboratori di immunologia per i trapianti per l'espletamento delle attività di tipizzazione tissutale.

5) Qualora entro un anno dalla data di entrata in vigore della presente legge le regioni non abbiano promosso la costituzione dei centri regionali o interregionali il Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro della Sanità, previo invito alle regioni inadempienti a provvedere entro un termine congruo, attiva i poteri sostitutivi.

6) Il centro regionale o interregionale svolge le seguenti funzioni:

a) coordina le attività di raccolta e di trasmissione dei dati relativi alle persone in attesa di trapianto

- nel rispetto dei criteri stabiliti dal Centro nazionale;
- b) coordina le attività di prelievo e i rapporti tra i reparti di rianimazione presenti sul territorio e le strutture per i trapianti, in collaborazione con i coordinatori locali di cui all'articolo 12;
 - c) assicura il controllo sull'esecuzione dei *test* immunologici necessari per il trapianto avvalendosi di uno o più laboratori di immunologia per i trapianti allo scopo di assicurare l'idoneità del donatore;
 - d) procede all'assegnazione degli organi in applicazione dei criteri stabiliti dal Centro nazionale, in base alle priorità risultanti dalle liste delle persone in attesa di trapianto di cui all'articolo 8, comma 6, lettera a);
 - e) assicura il controllo sull'esecuzione dei *test* di compatibilità immunologica nei programmi di trapianto nel territorio di competenza;
 - f) coordina il trasporto dei campioni biologici, delle *équipes* sanitarie e degli organi e dei tessuti nel territorio di competenza;
 - g) cura i rapporti di collaborazione con le autorità sanitarie del territorio di competenza e con le associazioni di volontariato.
- 7) Le regioni esercitano il controllo sulle attività dei centri regionali e interregionali sulla base di apposite linee guida emanate dal Ministro della Sanità.
- 8) Per l'istituzione e il funzionamento dei centri regionali e interregionali è autorizzata la spesa di lire 4.200 milioni annue a decorrere dal 1999.

Art. 11.

Coordinatori dei centri regionali e interregionali

- 1) Le attività dei centri regionali e dei centri interregionali sono coordinate da un coordinatore nominato dalla regione, o d'intesa tra le regioni interessate, per la durata di cinque anni, rinnovabili alla scadenza tra i medici che abbiano acquisito esperienza nel settore dei trapianti.
- 2) Nello svolgimento dei propri compiti, il coordinatore regionale o interregionale è coadiuvato da un comitato regionale o interregionale composto dai responsabili, o loro delegati, delle strutture per i prelievi e per i trapianti presenti nell'area di competenza e da un funzionario amministrativo delle rispettive regioni.

Art. 12.

Coordinatori locali

- 1) Le funzioni di coordinamento delle strutture per i prelievi sono svolte da un medico dell'azienda

sanitaria competente per territorio che abbia maturato esperienza nel settore dei trapianti designato dal direttore generale dell'azienda per un periodo di cinque anni, rinnovabile alla scadenza.

2) I coordinatori locali provvedono, secondo le modalità stabilite dalle regioni:

- a) ad assicurare l'immediata comunicazione dei dati relativi al donatore, tramite il sistema informativo dei trapianti di cui all'articolo 7, al centro regionale o interregionale competente ed al Centro nazionale, al fine dell'assegnazione degli organi;
- b) a coordinare gli atti amministrativi relativi agli interventi di prelievo;
- c) a curare i rapporti con le famiglie dei donatori;
- d) ad organizzare attività di informazione, di educazione e di crescita culturale della popolazione in materia di trapianti nel territorio di competenza.

3) Nell'esercizio dei compiti di cui al comma 2 i coordinatori locali possono avvalersi di collaboratori scelti tra il personale sanitario ed amministrativo.

4) per l'attuazione dell'articolo 11 e del presente articolo è autorizzata la spesa di lire 50 milioni annue a decorrere dal 1999.

Art. 13.

Strutture per i prelievi

1) Il prelievo di organi è effettuato presso le strutture sanitarie accreditate dotate di reparti di rianimazione. L'attività di prelievo di tessuti da soggetto di cui sia stata accertata la morte ai sensi della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582, può essere svolta anche nelle strutture sanitarie accreditate non dotate di impianti di rianimazione.

2) Le regioni, nell'esercizio dei propri poteri di programmazione sanitaria e nell'ambito della riorganizzazione della rete ospedaliera di cui all'articolo 2 della legge 28 dicembre 1995, n. 549, come modificato dall'articolo 1 del decreto-legge 17 maggio 1996, n. 280, convertito, con modificazioni, dalla legge 18 luglio 1996, n. 382, provvedono, ove necessario, all'attivazione o al potenziamento dei dipartimenti di urgenza e di emergenza sul territorio ed al potenziamento dei centri di rianimazione e di neuroranimazione, con particolare riguardo a quelli presso strutture pubbliche accreditate ove, accanto alla rianimazione, sia presente anche un reparto neurochirurgico.

3) I prelievi possono altresì essere eseguiti, su richiesta, presso strutture diverse da quelle di appartenenza del sanitario chiamato ad effettuarli, nel rispetto delle vigenti disposizioni sulla

incompatibilità dell'esercizio dell'attività libero-professionale, a condizione che tali strutture siano idonee ad effettuare l'accertamento della morte, ai sensi della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e del decreto del Ministro della Sanità 22 agosto 1994, n. 582.

Art. 14.

Prelievi

1) Il collegio medico di cui all'articolo 2, comma 5, della legge 29 dicembre 1993, n. 578, nei casi in cui si possa procedere al prelievo di organi, è tenuto alla redazione di un verbale relativo all'accertamento della morte. I sanitari che procedono al prelievo sono tenuti alla redazione di un verbale relativo alle modalità di accertamento della volontà espressa in vita dal soggetto in ordine al prelievo di organi nonché alle modalità di svolgimento del prelievo.

2) I verbali di cui al comma 1 sono trasmessi in copia, a cura del direttore sanitario, entro le settantadue ore successive alle operazioni di prelievo, alla regione nella quale ha avuto luogo il prelievo ed agli osservatori epidemiologici regionali, a fini statistici ed epidemiologici.

3) Gli originali dei verbali di cui al comma 1, con la relativa documentazione clinica, sono custoditi nella struttura sanitaria ove è stato eseguito il prelievo.

4) Il prelievo è effettuato in modo tale da evitare mutilazioni o dissezioni non necessarie. Dopo il prelievo il cadavere è ricomposto con la massima cura.

5) Il Ministro della Sanità, sentita la Consulta di cui all'articolo 9, definisce, con proprio decreto, da emanare entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, i criteri e le modalità per la certificazione dell'idoneità dell'organo prelevato al trapianto.

Art. 15.

Strutture per la conservazione dei tessuti prelevati

1) Le regioni, sentito il centro regionale o interregionale, individuano le strutture sanitarie pubbliche aventi il compito di conservare e distribuire i tessuti prelevati, certificandone l'idoneità e la sicurezza.

2) Le strutture di cui al comma 1 sono tenute a registrare i movimenti in entrata ed in uscita dei tessuti prelevati, inclusa l'importazione, secondo le modalità definite dalle regioni.

Art. 16.

Strutture per i trapianti

1) Le regioni individuano, nell'ambito della programmazione sanitaria, tra le strutture accreditate quelle idonee ad effettuare i trapianti di organi e di tessuti. Con decreto del Ministro della Sanità, sentiti il Consiglio superiore di sanità ed il Centro nazionale, sono definiti i criteri e le modalità per l'individuazione delle strutture di cui al presente articolo, in base ai requisiti previsti dal decreto del Ministro della Sanità 29 gennaio 1992, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 26 del 1° febbraio 1992, nonché gli *standard* minimi di attività per le finalità indicate dal comma 2.

2) Le regioni provvedono ogni due anni alla verifica della qualità e dei risultati delle attività di trapianto di organi e di tessuti svolte dalle strutture di cui al presente articolo revocando l'idoneità a quelle che abbiano svolto nell'arco di un biennio meno del 50% dell'attività minima prevista dagli *standard* di cui al comma 1.

3) Per l'attuazione degli articoli 13 e 15, nonché del presente articolo, è autorizzata la spesa di lire 2.450 milioni annue a decorrere dal 1999.

Art. 17.**Determinazione delle tariffe**

1) Il Ministro della Sanità, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, determina periodicamente la tariffa per le prestazioni di prelievo e di trapianto di organi e di tessuti, prevedendo criteri per la ripartizione della stessa tra le strutture di cui agli articoli 13 e 16, secondo modalità tali da consentire il rimborso delle spese sostenute dal centro regionale o interregionale, nonché il rimborso delle spese aggiuntive relative al trasporto del feretro nel solo ambito del territorio nazionale sostenute dalla struttura nella quale è effettuato il prelievo.

2) Per il rimborso delle spese aggiuntive relative al trasporto del feretro, nei limiti indicati dal comma 1, è autorizzata la spesa di lire 200 milioni annue a decorrere dal 1999.

Art. 18.**Obblighi del personale impegnato in attività di prelievo e di trapianto**

1) I medici che effettuano i prelievi e i medici che effettuano i trapianti devono essere diversi da quelli che accertano la morte.

2) Il personale sanitario ed amministrativo impegnato nelle attività di prelievo e di trapianto è tenuto

a garantire l'anonimato dei dati relativi al donatore ed al ricevente.

CAPO IV

ESPORTAZIONE E IMPORTAZIONE DI ORGANI E DI TESSUTI E TRAPIANTI ALL'ESTERO

Art. 19.

Esportazione e importazione di organi e di tessuti

Omissis

Art. 20.

Trapianti all'estero

Omissis

CAPO V

FORMAZIONE DEL PERSONALE

Art. 21.

Formazione

Omissis

CAPO VI

SANZIONI

Art. 22.

Sanzioni

Omissis

CAPO VII

DISPOSIZIONI TRANSITORIE E FINALI

Art. 23.

Disposizioni transitorie

Omissis

Art. 24.

Disposizioni per le regioni a statuto speciale e per le province autonome di Trento e di Bolzano

Omissis

Art. 25

Copertura finanziaria

Omissis

Art. 26

Verifica sull'attuazione

Omissis

Art. 27

Abrogazioni

Omissis

Art. 28

Entrata in vigore

Omissis

La presente legge, munita del sigillo dello Stato, sarà inserita nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge dello Stato.

Data a Roma, addì 1° aprile 1999

SCALFARO

D'ALEMA *Presidente del Consiglio dei Ministri*

Visto, *il Guardasigilli*: DILIBERTO

Lavori preparatori

Omissis

LEGGE 29 DICEMBRE 1993 n. 578**Norme per l'accertamento e la certificazione di morte**

La Camera dei deputati ed il Senato della Repubblica hanno approvato:

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

PROMULGA

la seguente legge:

Art. 1. Definizione di morte

1. La morte si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo.

Art. 2. Accertamento di morte

1. La morte per arresto cardiaco si intende avvenuta quando la respirazione e la circolazione sono cessate per un intervallo di tempo tale da comportare la perdita irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo e può essere accertata con le modalità definite con decreto emanato dal Ministro della sanità.

2. La morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie si intende avvenuta quando si verifica la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo ed è accertata con le modalità clinico-strumentali definite con decreto emanato dal Ministro della sanità.

3. Il decreto del Ministro della sanità di cui ai commi 1 e 2 è emanato entro quattro mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, previo parere obbligatorio e vincolante del Consiglio superiore di sanità, che deve esprimersi dopo aver sentito le società medico-scientifiche competenti nella materia. I successivi eventuali aggiornamenti e modifiche del citato decreto sono disposti con la medesima procedura.

4. Il decreto del Ministro della sanità di cui al comma 2 definisce le condizioni la cui presenza simultanea determina il momento della morte e definisce il periodo di osservazione durante il quale deve verificarsi il perdurare di tali condizioni, periodo che non può essere inferiore alle sei ore. Il citato decreto deve tener conto delle peculiarità dei soggetti di età inferiore ai cinque anni.

5. L'accertamento della morte dei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie è effettuato da un collegio medico nominato dalla direzione sanitaria, composto da un medico legale o, in mancanza, da un medico di direzione sanitaria o da un anatomo-patologo, da un medico specialista in anestesia e rianimazione e da un medico neurofisiopatologo o, in mancanza, da un neurologo o da un neurochirurgo esperti in elettroencefalografia. I componenti del collegio medico sono dipendenti di strutture sanitarie pubbliche.

6. In ogni struttura sanitaria pubblica, la direzione sanitaria nomina uno o più colleghi medici per l'accertamento della morte dei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie. Ciascun singolo caso deve essere seguito dallo stesso collegio medico.
7. Il collegio medico è tenuto ad esercitare le sue funzioni anche in strutture sanitarie diverse da quella di appartenenza. Le case di cura private devono avvalersi per l'accertamento della morte nel caso di cui al comma 2 dei colleghi medici costituiti nelle strutture sanitarie pubbliche.
8. La partecipazione al collegio medico è obbligatoria e rientra nei doveri di ufficio del nominato.
9. Il collegio medico deve esprimere un giudizio unanime sul momento della morte.

Art. 3. Obblighi per i sanitari nei casi di cessazione di attività cerebrale

1. Quando il medico della struttura sanitaria ritiene che sussistano le condizioni definite dal decreto del Ministro della sanità di cui all'articolo 2, comma 2, deve darne immediata comunicazione alla direzione sanitaria, che è tenuta a convocare prontamente il collegio medico di cui all'articolo 2, comma 5.

Art. 4. Periodo di osservazione dei cadaveri

1. Nei casi in cui l'accertamento di morte non viene effettuato secondo le procedure di cui all'articolo 2, nessun cadavere può essere chiuso in cassa, né essere sottoposto ad autopsia, a trattamenti conservativi, a conservazione in celle frigorifere, né essere inumato, tumulato, cremato prima che siano trascorse ventiquattro ore dal momento del decesso, salvi i casi di decapitazione o di maciullamento.

Art. 5. Sanzioni

1. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, qualora accertino la violazione delle disposizioni di cui all'articolo 2, commi 6, 7 e 8, e all'articolo 4, irrogano la sanzione amministrativa pecuniaria da lire cinquecentomila a lire tre milioni, con le forme e le modalità previste dalla legge 24 novembre 1981, n. 689, senza pregiudizio per l'applicazione delle sanzioni penali qualora il fatto costituisca reato.

Art. 6. Abrogazione di norme

1. E' abrogata ogni disposizione incompatibile o in contrasto con la presente legge.
2. Per quanto non specificamente menzionato nella presente legge e con essa non incompatibile o non in contrasto, rimangono in vigore le norme previste dalla legge 2 dicembre 1975, n. 644.

La presente legge, munita del sigillo dello Stato, sarà inserita nella Raccolta ufficiale degli atti

normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge dello Stato.

Data a Roma, addì 29 dicembre 1993

SCALFARO *Presidente della Repubblica*

CIAMPI *Presidente del Consiglio dei Ministri*

Visto, *il Guardasigilli*: CONSO

NOTE

Avvertenza

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto ai sensi dell'art. 10, comma 3, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Nota all'art. 5

La legge n. 689/1981 reca: "Modifiche al sistema penale".

Note all'art. 6

La legge n. 644/1975 reca: "Disciplina dei prelievi di parte di cadavere a scopo di trapianto terapeutico e norme sul prelievo dell'ipofisi da cadavere a scopo di produzione di estratti per uso terapeutico".

DECRETO 22 AGOSTO 1994 n. 582**Regolamento recante le modalità per l'accertamento e la certificazione di morte****IL MINISTRO DELLA SANITÀ'**

Vista la legge 29 dicembre 1993, n. 578, contenente: "Norme per l'accertamento e la classificazione di morte";

Visto in particolare l'art. 2 della predetta legge che prevede che le modalità per l'accertamento della morte e le condizioni la cui presenza simultanea determina il momento della morte sono definite con decreto del Ministro della sanità, previo parere obbligatorio e vincolante del Consiglio superiore di sanità, che si esprime dopo aver sentito le società medico-scientifiche competenti nella materia;

Visto il parere che il Consiglio superiore di sanità ha espresso sullo schema di decreto nella seduta del 13 aprile 1994, dopo aver sentito le società medico-scientifiche competenti nella materia;

Udito il parere del Consiglio di Stato espresso nell'adunanza generale dei 27 luglio 1994;

Ritenuto di provvedere in conformità ai predetti pareri;

Visto l'art. 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400;

Vista la comunicazione in data 22 agosto 1994 al Presidente del Consiglio dei Ministri a norma dell'art. 17, comma 3, della citata legge n. 400 del 1988;

ADOTTA

il seguente regolamento:

Art. 1. Accertamento della morte per arresto cardiaco

1. In conformità all'art. 2, comma 1, della legge 29 dicembre 1993, n. 578, l'accertamento della morte per arresto cardiaco può essere effettuato da un medico con il rilievo grafico continuo dell'elettrocardiogramma protratto per non meno di 20 minuti primi.

Art. 2. Condizioni che inducono all'accertamento della morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie

1. Nei soggetti affetti da lesioni encefaliche sottoposti a misure rianimatorie, salvo i casi particolari di cui al comma 2, le condizioni che, ai sensi dell'art. 3 della legge 29 dicembre 1993, n. 578, impongono al medico della struttura sanitaria di dare immediata comunicazione alla direzione

sanitaria dell'esistenza di un caso di morte per cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo, sono:

- a) stato di incoscienza;
- b) assenza di riflessi del tronco e di respiro spontaneo;
- c) silenzio elettrico cerebrale.

2. L'iter diagnostico-terapeutico, finalizzato anche alla certezza della diagnosi eziopatogenetica, deve prevedere, nelle sottoelencate situazioni particolari, l'esecuzione di ulteriori indagini complementari atte ad evidenziare l'esistenza di flusso ematico cerebrale:

- a) bambini di età inferiore a 1 anno;
- b) presenza di fattori concomitanti (farmaci depressori del sistema nervoso centrale, ipotermia, alterazioni endocrinometaboliche, ipotensione sistemica depressa) di grado tale da interferire sul quadro clinico complessivo. In alternativa al rilievo del flusso ematico cerebrale l'iter può essere procrastinato fino all'avvenuta normalizzazione delle situazioni predette;
- c) situazioni che non consentono una diagnosi eziopatogenetica certa o che impediscono l'esecuzione dei riflessi del tronco o dell'elettroencefalogramma (EEG).

3. Nel caso in cui il flusso ematico cerebrale valutato per i motivi di cui al precedente comma risulti assente, il medico della struttura sanitaria è tenuto a dare immediata comunicazione alla direzione sanitaria ai sensi dell'art. 3 della legge 29 dicembre 1993, n. 578.

Art. 3. Accertamento della morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie

1. Nei soggetti di cui all'art. 2 la morte è accertata quando sia riscontrata, per il periodo di osservazione previsto dall'art. 4, la contemporanea presenza delle seguenti condizioni:

- a) stato di incoscienza;
- b) assenza di riflesso corneale, riflesso fotomotore, riflesso oculocefalico e oculo vestibolare, reazioni a stimoli dolorifici portati nel territorio d'innervazione del trigemino, riflesso carotideo e respirazione spontanea dopo sospensione della ventilazione artificiale fino al raggiungimento di ipercapnia accertata da 60 mmHg con pH ematico minore di 7,40;
- c) silenzio elettrico cerebrale, documentato da EEG eseguito secondo le modalità tecniche riportate nell'allegato 1;
- d) assenza di flusso cerebrale preventivamente documentata nelle situazioni particolari previste dal comma 2 dell'art. 2.

2. I riflessi spinali, spontanei o provocati, non hanno rilevanza alcuna ai fini dell'accertamento della morte, essendo essi compatibili con la condizione di cessazione irreversibile di tutte le funzioni encefaliche.

3. Nel neonato l'accertamento della morte di cui al presente articolo può essere eseguito solo se la nascita è avvenuta dopo la 38^a settimana di gestazione e comunque dopo una settimana di vita extrauterina.

Art. 4. Periodo di osservazione

1. La durata dell'osservazione ai fini dell'accertamento della morte deve essere non inferiore a:

- a) sei ore per gli adulti e i bambini in età superiore a cinque anni;
- b) dodici ore per i bambini di età compresa tra uno e cinque anni;
- c) ventiquattro ore nei bambini di età inferiore a un anno.

2. In tutti i casi di danno cerebrale anossico il periodo di osservazione non può iniziare prima di 24 ore dal momento dell'insulto anossico.

3. La simultaneità delle condizioni di cui al comma 1 dell'art. 3 — o, nei casi di cui al punto c) del comma 2 dell'art. 2, di tutte quelle esplorabili — deve essere rilevata dal collegio medico per almeno tre volte, all'inizio, a metà e alla fine del periodo di osservazione. La verifica di assenza di flusso non va ripetuta.

4. Il momento della morte coincide con l'inizio dell'esistenza simultanea delle condizioni di cui al comma 3.

Art. 5. Arresto cardiaco irreversibile durante il periodo di osservazione

1. Qualora, durante il periodo di osservazione di cui all'art. 4, si verifichi la cessazione del battito cardiaco, l'accertamento della morte può essere effettuato con le modalità di cui all'art. 1.

Art. 6. Certificazione di morte

1. Le modalità relative alla visita del medico necroscopo e la connessa certificazione di morte in caso di arresto cardiaco accertato secondo quanto previsto dall'art. 1, seguono le disposizioni contenute negli articoli 4, 8 e 9 del regolamento di polizia mortuaria approvato con decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285. Nel caso nel quale il rilievo elettrocardiografico sia stato eseguito da un medico necroscopo, egli provvederà direttamente alla compilazione del certificato di morte.

2. L'accertamento della morte eseguito con le modalità indicate negli articoli 3 e 4 esclude ogni ulteriore accertamento previsto dall'art. 141 del regio decreto 9 luglio 1939, n. 1238, sull'ordinamento dello stato civile, e dagli articoli 4, 8 e 9 del regolamento di polizia mortuaria approvato con decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285.

4. L'obbligo della compilazione del certificato di morte previsto dall'art. 141 del regio decreto 9 luglio 1939, n. 1238, sull'ordinamento dello stato civile, compete, in qualità di medico necroscopo, al

componente medico legale o, in mancanza, a chi lo sostituisce nel collegio di cui all'art. 2, comma 5, della legge 29 dicembre 1993, n. 578.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Roma, 22 agosto 1994

Il Ministro: COSTA

Visto, il Guardasigilli: BIONDI

Registrato alla Corte dei Conti il 12 ottobre 1994

Registro n. 1 Sanità, foglio n. 281

ALLEGATO 1

1. Parametri strumentali

Nell'accertamento della condizione di cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo, in concomitanza con i parametri clinici riportati in art. 3, deve essere evidenziata la presenza di silenzio elettrico cerebrale definito come "assenza di attività elettrica di origine cerebrale spontanea e provocata, di ampiezza superiore a 2 microVolts su qualsiasi regione del capo per una durata continuativa di 30 minuti".

2. Metodologia strumentale

La condizione di silenzio elettrico cerebrale deve essere accertata con la seguente metodologia:

- utilizzazione di almeno 8 elettrodi posti simmetricamente sullo scalpo, secondo il Sistema 10-20 Internazionale, in modo da esplorare tutte le aree cerebrali (Fp2, C4,T4, O2, Fp1, C3,T3, O1);
- le derivazioni possono essere bipolari con distanza interelettrodica non inferiore a 10 cm e/o monopolari (con elettrodi di riferimento biauricolari);
- le impedenze elettrodiche devono essere comprese tra 0,1 e 10 KOhms;
- l'amplificazione deve essere di 2 microVolts/mm e la calibrazione con deflessione positiva o negativa di 5 mm per un segnale di 10 microVolts;
- nel corso della registrazione vanno utilizzate almeno due costanti di tempo (di 0,1 e di 0,3 sec.);
- durante l'esame va ripetutamente valutata la reattività nel tracciato elettroencefalografico a vari tipi

di stimolazione sensoriale (acustiche, nocicettive);

- la durata di ciascuna seduta di registrazione elettroencefalografica deve essere di almeno 30 minuti;
- le registrazioni elettroencefalografiche vanno effettuate su carta, al momento della determinazione della condizione di cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo e ripetute a metà ed alla fine del periodo di osservazione.

3. Accorgimenti tecnici

Poiché artefatti provenienti dall'ambiente di registrazione e/o dal paziente in esame possono essere responsabili di attività ritmica, pseudoritmica o sporadica che si riflette su ogni elettrodo registrante posto sullo scalpo, occorre, su di un totale di non meno 8 canali di registrazione, dedicare:

- un canale di registrazione all'elettrocardiogramma;
- un canale di registrazione all'attività bioelettrica derivata da regioni extracefaliche (es. sul dorso della mano).

Qualora sia necessario sospendere momentaneamente il funzionamento degli apparati di rianimazione e di monitoraggio.

In caso siano presenti abbondanti artefatti muscolari che possano mascherare l'attività cerebrale sottostante, o simularla creando quindi problemi di interpretazione, si consiglia di ripetere la registrazione dopo somministrazione di farmaci che bloccano la funzionalità della placca neuromuscolare (es. Succinilcolina 20-40 mg i.v.).

4. Personale addetto

L'esecuzione delle indagini elettroencefalografiche deve essere effettuata da tecnici di neurofisiopatologia sotto supervisione medica.

In mancanza di tale figura professionale, in via transitoria e ad esaurimento e sempre sotto supervisione medica, l'esecuzione degli esami può essere affidata a tecnici ed infermieri professionali adeguatamente formati a svolgere tali mansioni.

NOTE

Avvertenza

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto ai sensi dell'art. 10, comma 3, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Note alle premesse

Il testo dell'art. 2 della legge n. 578/1993 è il seguente:

“Art. 2 (Accertamento di morte)

1. La morte per arresto cardiaco si intende avvenuta quando la respirazione e la circolazione sono cessate per un intervallo di tempo tale da comportare la perdita irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo e può essere accertata con le modalità definite con decreto emanato dal Ministro della Sanità.
2. La morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie si intende avvenuta quando si verifica la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo ed è accertata con le modalità clinico-strumentali definite con decreto emanato dal Ministro della sanità.
3. Il decreto del Ministro della sanità di cui ai commi 1 e 2 è emanato entro quattro mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, previo parere obbligatorio e vincolante del Consiglio superiore di sanità, che deve esprimersi dopo aver sentito le società medico-scientifiche competenti nella materia. I successivi eventuali aggiornamenti e modifiche del citato decreto sono disposti con la medesima procedura.
4. Il decreto del Ministro della sanità di cui al comma 2 definisce le condizioni la cui presenza simultanea determina il momento della morte e definisce il periodo di osservazione durante il quale deve verificarsi il perdurare di tali condizioni, periodo che non può essere inferiore alle sei ore. Il citato decreto deve tener conto delle peculiarità dei soggetti di età inferiore ai cinque anni.
5. L'accertamento della morte dei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie è effettuato da un collegio medico nominato dalla direzione sanitaria, composto da un medico legale o, in mancanza, da un medico di direzione sanitaria o da un anatomico-patologo, da un medico specialista in anestesia e rianimazione e da un medico neurofisiopatologo o, in mancanza, da un neurologo o da un neurochirurgo esperti in elettroencefalografia. I componenti del collegio medico sono dipendenti di strutture sanitarie pubbliche.
6. In ogni struttura sanitaria pubblica, la direzione sanitaria nomina uno o più colleghi medici per l'accertamento della morte dei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie. Ciascun singolo caso deve essere seguito dallo stesso collegio medico.
7. Il collegio medico è tenuto ad esercitare le sue funzioni anche in strutture sanitarie diverse da quella di appartenenza. Le case di cura private devono avvalersi per l'accertamento della morte nel caso di cui al comma 2 dei colleghi medici costituiti nelle strutture sanitarie pubbliche.
8. La partecipazione al collegio medico è obbligatoria e rientra nei doveri di ufficio del nominato.
9. Il collegio medico deve esprimere un giudizio unanime sul momento della morte”.

Il comma 3 dell'art. 17 della legge n. 400/1988 (Disciplina dell'attività di Governo e ordinamento della Presidenza del Consiglio dei Ministri) prevede che con decreto ministeriale possano essere

adottati regolamenti nelle materie di competenza dei Ministro o di autorità sottordinate al Ministro, quando la legge espressamente conferisca tale potere. Tali regolamenti, per materie di competenza di più Ministri, possono essere adottati con decreti interministeriali, ferma restando la necessità di apposita autorizzazione da parte della legge. I regolamenti ministeriali ed interministeriali non possono dettare norme contrarie a quelle dei regolamenti emanati dal Governo. Essi debbono essere comunicati al Presidente del Consiglio dei Ministri prima della loro emanazione. Il comma 4 dello stesso articolo stabilisce che gli anzidetti regolamenti debbano recare la denominazione di “regolamento”, siano adottati previo parere del Consiglio di Stato, sottoposti al visto ed alla registrazione della Corte dei conti e pubblicati nella *Gazzetta Ufficiale*.

Nota all'art. 1

Per il testo dell'art. 2 della legge n. 578/1993 si veda in nota alle premesse.

Nota all'art. 2

Il testo dell'art. 3 della legge n. 578/1993 è il seguente:

“Art. 3 (Obblighi per i sanitari nei casi di cessazione di attività cerebrale).

1. Quando il medico della struttura sanitaria ritiene che sussistano le condizioni definite dal decreto del Ministro della sanità di cui all'art. 2, comma 2, deve darne immediata comunicazione alla direzione sanitaria, che è tenuta a convocare, prontamente il collegio medico di cui all'art. 2, comma 5”.

Note all'art. 6

Gli articoli 4, 8 e 9 del regolamento di polizia mortuaria, approvato con D.P.R. n. 285/1990, sono così formulati:

“Art. 4

1. Le funzioni di medico necroscopo di cui all'art. 141 del regio decreto 9 luglio 1939, n. 1238, sull'ordinamento dello stato civile, sono esercitate da un medico nominato dalla unità sanitaria locale competente.

2. Negli ospedali la funzione di medico necroscopo è svolta dal direttore sanitario o da un medico da lui delegato.

3. I medici necroscopi dipendono per tale attività dal coordinatore sanitario dell'unità sanitaria locale che ha provveduto alla loro nomina ed a lui riferiscono sull'espletamento del servizio, anche in relazione a quanto previsto dall'art. 365 del codice penale.

4. Il medico necroscopo ha il compito di accertare la morte, redigendo l'apposito certificato previsto dal citato art. 141.

5. La visita del medico necroscopo deve sempre essere effettuata non prima di 15 ore dal decesso, salvo i casi previsti dagli articoli 8, 9 e 10, e comunque non dopo le trenta ore”.

“Art. 8

1. Nessun cadavere può essere chiuso in cassa, né essere sottoposto ad autopsia, a trattamenti conservativi, a conservazione in celle frigorifere, né essere inumato, tumulato, cremato, prima che siano trascorse 24 ore dal momento del decesso, salvo i casi di decapitazione o di maciullamento e salvo quelli nei quali il medico necroscopo avrà accertato la morte anche mediante l'ausilio di elettrocardiografo, la cui registrazione deve avere una durata non inferiore a 20 minuti primi, fatte salve le disposizioni di cui alla legge 2 dicembre 1975, n. 644, e successive modificazioni”.

“Art. 9

1. Nei casi di morte improvvisa ed in quelli in cui si abbiano dubbi di morte apparente, l'osservazione deve essere protratta fino a 48 ore, salvo che il medico necroscopo non accerti la morte nei modi previsti dall'art. 8”.

Il testo dell'art. 141 del R.D. n. 1238/1939 (Ordinamento dello stato civile) è il seguente:

“Art. 141 - Non si dà sepoltura se non precede l'autorizzazione dell'ufficiale dello stato civile da rilasciare in carta non bollata e senza spesa.

L'ufficiale dello stato civile non può accordarla se non sono trascorse ventiquattro ore dalla morte salvi i casi espressi nei regolamenti speciali, e dopo che egli si è accertato della morte medesima per mezzo di un medico necroscopo o di un altro delegato sanitario, il quale deve rilasciare un certificato della visita fatta. Tale certificato si allega al registro degli atti di morte”.

Per il testo dell'art. 2 della legge n. 578/1993 si veda in nota alle premesse.

APPENDICE 7
“BIG HEART SYNDROME”

Nei casi in cui si preveda una **grande discrepanza di gittata cardiaca tra prima e dopo il trapianto**, quali, ad esempio:

- differenza di peso tra donatore e ricevente fino ad un rapporto di 5:1;
- ricevente in attesa di trapianto in Terapia Intensiva (grave bassa portata cronica);
- donatore vivente (procedura “domino”) o nel nostro Ospedale (basso tempo di ischemia);

Sono indicati:

- protezione barbiturica dopo induzione dell'anestesia (Gardenale in dose dipendente da età e peso);
- sedazione e ventilazione per le prime 48 ore post-operatorie;
- utilizzo aggressivo di vasodilatatori, Ca-antagonisti e β -bloccanti allo scopo di impedire ogni possibile crisi ipertensiva.

APPENDICE 8

SEGNALAZIONE DI POTENZIALE DONATORE AL NOSTRO CENTRO

(Da compilarsi per ogni offerta ricevuta)

DATA :

ORA:

Segnalazione proveniente da: SIT NIT AIRT CCST Altri

Sede del donatore: Peso Altezza gruppo sanguigno

Organi disponibili: cuore cuore-polmoni 2 polmoni 1 polmone

Condizioni cliniche del donatore:
.....

Causa del decesso:

Stato degli organi:
.....

Ora richiesta per il prelievo:

Potenziale ricevente (nome + tipo di trapianto):
.....
.....

ACCETTAZIONE DEFINITIVA: SI NO DATA: ORA:

Persone e telefoni di riferimento: C. Coordinamento:
.....

Osp. Donatore:

Trasporti:

Altri:

NOTE:.....



Firma del Medico che ha ricevuto la segnalazione

APPENDICE 9
PROTOCOLLO ECOCARDIOGRAFICO NEL
PAZIENTE PORTATORE DI TRAPIANTO CARDIACO

M-Mode

Dimensioni del ventricolo sinistro:

- diametro telediastolico
- diametro telesistolico
- setto
- parete posteriore in M-Mode
- massa ventricolare
- massa/volume

Indici di cinesi ventricolare:

- frazione di accorciamento (FS)
- frazione di eiezione (EF)

Indici di contrattilità ventricolare sinistra:

- stress telesistolico
- rapporto Vcfc/stress telesistolico
- rapporto FS/stress telesistolico

B-Mode

Dimensioni del ventricolo sinistro:

- volume telediastolico
- volume telesistolico
- massa ventricolare
- massa/volume

Indici di cinesi ventricolare:

- frazione di eiezione

Doppler

Valutazione della funzione diastolica:

- flusso transmitralico

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI

- 1) G. Catena, M. Averardi, F. Parisi, C. Zacchè, F. Guzzon. *Trattamento post-operatorio nei bambini cardiopatici*. Recent Advances in Anaesthesia, Intensive Care and Pain Therapy. Trieste, settembre 1986. Volume Abstract: 38
- 2) F. Colistro, F. Parisi, D. Pileggi, G. Giannone, P. Ciaffi, G. Catena, I. Giambini, C. Squitieri, R. Boldrini, G. Bonito. *Alcuni parametri umorali e citologici in soggetto sottoposto a trapianto cardiaco in età infantile*. 36° Congresso Nazionale AIPaC, Ancona, maggio 1986. Atti: 139
- 3) R. M. Di Donato, F. Parisi, M. Bevilacqua, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco nell'infanzia*. Simposio interdisciplinare verso il cuore artificiale. Padova, novembre 1986. Atti, Soc. Ed. Imprimatur, Padova: 1-10
- 4) F. Parisi, M. Bevilacqua, R. M. Di Donato, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco ad un anno di vita*. Archivio di chirurgia toracica e cardiovascolare 1986; 8, suppl. 1: 3 (abstr.)
- 5) C. Squitieri, F. Parisi, R. Di Donato, M. Bevilacqua, C. Marcelletti. *Heart transplantation in infancy*. J Heart Transpl 1986; 5(5): Abstract n. 55
- 6) P. Di Carlo, C. Marcelletti, F. Parisi, P. Ciaffi, A. Zerella, C. Giannone, P. Balloni. *Aspetti immuno-ematologici nel trapianto cardiaco in età pediatrica*. Quad March Med 1987; 5: 217-19
- 7) F. Parisi, R. M. Di Donato, M. Bevilacqua, C. Marcelletti. *Presente e futuro del trapianto cardiaco nel neonato e nella prima infanzia*. Atti dei VII Incontri Cardiologici Italo-Monegaschi, Bordighera, maggio 1987; attualità in tema di Cardiopatia Ischemica, a cura di G. Reforzo, Ed. Esagraph Italia srl: 239-45
- 8) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, G. Catena, C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica*. Atti dell'Accademia Lancisiana di Roma 1987-88; 32(1): 76-84
- 9) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, G. Catena e C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica*. Volume Cardiologia '87, Librex S.p.A. Ed., Milano: 571-76

- 9) M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, F. Parisi C. Squitieri, B. Marino, C. Marcelletti. *Studio del volume e della massa ventricolare sinistra mediante ecocardiografia bidimensionale in 2 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco sotto i 2 anni di età*. *Cardiologia* 1988; 33, suppl. al n. 12: 142
- 10) G. Catena, F. Parisi, E. Rossi. *Trapianto cardiaco pediatrico: problemi anestesiologici*. *Cuore e Anestesia*, V Simposio Nazionale, Roma 17-19 novembre 1988. Atti, CIC Ed. Internazionali, Roma: 115-21
- 11) M. G. Gagliardi, L. Ballerini, B. Marino, F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua. *Diagnosi e quadro clinico delle miocarditi in età pediatrica: screening di 30 pazienti con diagnosi di cardiomiopatia dilatativa*. *Cardiologia* 1988; 12, suppl. 2: 108
- 12) M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, B. Marino, L. Ballerini, F. Parisi, S. Grazioli, C. Marcelletti. *Il trapianto di cuore: indicazioni e controindicazioni nel bambino*. *Cuore e Anestesia*, V Simposio Nazionale, Roma, 17-19 novembre 1988. Atti, CIC Edizioni Internazionali, Roma: 143-48
- 13) A. Gianviti, F. Parisi, M. Bevilacqua, C. Bosman, G. Rizzoni. *Miocardipatia dilatativa primitiva grave e nefropatia in due bambini*. IV Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia Pediatrica. Bari, 3-5 novembre 1988. Volume Abstracts: 62
- 14) M. Kanakriyeh, C. Mullins, F. Parisi, E. Petry, L. Bailey. *Late hemodynamic results after orthotopic heart transplantation in early infancy*. *Circulation Supplement 2* 1988; 78(4): II-294, abstr. 1171
- 15) F. Parisi, E. Rossi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, C. Marcelletti, G. Catena. *Heart transplantation in infants and children: perioperative management*. III Meeting of European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists, Lyon (France), Giugno 1988. Abstr. C24, Ed. Lab. Jansen, Boulogne, France
- 16) L. Ballerini, F. Parisi, M. Bevilacqua, R. Di Donato, A. Cifarelli, U. Vairo, C. Bosman. *Transvascular endomyocardial biopsy in infants and children*. 3rd World Congress of Pediatric Cardiology, Bangkok (Thailand), Nov. 26-Dec. 1 1989, Abstract Book, 87
- 17) M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, F. Parisi, C. Squitieri, R. Di Donato, B. Marino, L. Ballerini, P. Ragonese, C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica: il punto di vista del cardiologo*. G

Ital Cardiol 1989; 19: 973-77

18) M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, F. Parisi, L. Ballerini, B. Marino, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Endomyocardial biopsy in children*. European Heart Journal 1989; 10 (Abstract supplement): 107, Abstr. 529

19) M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, P. Di Renzi, F. Parisi, L. Ballerini, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Indicazioni e controindicazioni al trapianto cardiaco nel bambino*. La Chir Thorac 1989; 42(1): 14-17

20) M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, C. Squitieri, F. Parisi, R. Di Donato, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco in età pediatrica*. Cardiologia 1989; 12, suppl. 2: 13, com. 36

21) M. Kanakriyeh, C. Mullins, F. Parisi, E. Petry, L. Bailey. *Late hemodynamic results after orthotopic heart transplantation in early infancy*. Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1989; 18: 232-36

22) C. Marcelletti, F. Iorio, C. Squitieri, F. Parisi, M. G. Gagliardi, E. Rossi, M. Bevilacqua. *Postoperative care of pediatric patients undergoing cardiac transplantation*. In Perspectives in pediatric cardiology, Vol. 2: Pediatric cardiac surgery, Part 2. Eds. G. Grupi, L. Parenzan, R.H. Anderson. Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY 1989: 308-10

23) R. Martin, F. Parisi, J. Robinson, L. Bailey. *Anaesthetic management of neonatal cardiac transplantation*. J Cardiothor Anesth 1989; 3(4): 465-69

24) F. Parisi, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, C. Squitieri, G. Catena, C. Marcelletti e L. Ballerini. *Il trapianto cardiaco in età neonatale e nel bambino*. Volume Cardiologia '89, Librex S.p.A. Ed., Milano: 588-92

25) F. Parisi, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, C. Squitieri, G. Catena, C. Marcelletti e L. Ballerini. *Trapianto cardiaco pediatrico*. G Ital Cardiol 1989; 19, suppl. 1: 46-7

26) F. Parisi, G. La Vigna, D. Costa, S. Picardo, G. Catena. *"Multiorgan failure" nel trapianto cardiaco pediatrico*. 4o Incontro di Chirurghi e Anestesisti Rianimatori di Cardiocirurgia, Bormio, 2-4 marzo 1989, Ed. Iris Cremascoli: 283-86

- 27) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, S. Leibovich, G. Catena, C. Marcelletti. *Monitoraggio del rigetto nel trapianto cardiaco in età pediatrica*. Abstract XVIII Congresso Nazionale ANMIRS, Roma, 30 novembre-2 dicembre 1989: 103-4
- 28) F. Parisi, C. Squitieri, R. Di Donato, M.G. Gagliardi, G. Catena, C. Marcelletti. *Heart Transplantation (HT) in infants and children*. International Teach-in for promoting scientific basis of cardiology, Rome, Oct. 1989: 23-5
- 29) E. Bertini, S. Bosman, M. Bevilacqua, E. Ricci, M.G. Gagliardi, F. Parisi, C. Dionisi-Vici, S. Servidei and L. Ballerini. *Cardiomyopathy and multicore myopathy with accumulation of intermediate filaments*. Eur J Pediatr 1990; 149: 856-58
- 30) M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, F. Parisi, D. Parretti Di Iulio, C. Marcelletti. *Dilated cardiomyopathy caused by acute myocarditis in the pediatric age groups: evolution of myocardial damage in a group of potential heart transplant candidates*. 2nd Loma Linda International Conference on Pediatric Heart Transplantation. Abstract Book, March 11 1990: Abstract presentation
- 31) C. Marcelletti, F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, R. Di Donato, M. G. Gagliardi, G. Catena. *Expected and unexpected complications*. Loma Linda International Conference on Pediatric Heart Transplantation. Abstract Book, Day 1. Loma Linda University and Sandoz Pharm. Corp. Editors 1990
- 32) C. Marcelletti, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M. G. Gagliardi, F. Parisi. *Trapianto cardiaco in età pediatrica (la situazione italiana)*. Il pediatra e i trapianti d'organo: indicazioni ed assistenza, Bergamo, settembre 1990. Abstracts Book, Ed. CHS srl: 12-3
- 33) F. Parisi, R. Di Donato, C. Squitieri, M. Bevilacqua, L. Ballerini, G. Catena, C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica e neonatale*. In *Il trapianto cardiaco ortotopico* (B. Marino, G.P. Piccoli), Cap. 36. Ed. Masson, Milano, 1990: 397-401
- 34) F. Parisi, R. Di Donato, C. Squitieri, M. Bevilacqua, L. Ballerini, G. Catena, C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica e neonatale: protocolli di condotta*. In *Il trapianto cardiaco ortotopico* (B. Marino, G.P. Piccoli), Cap. 36. Ed. Masson, Milano, 1990: 402-13

- 35) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, S. Leibovich, G. Catena, C. Marcelletti. *Monitoraggio del rigetto nel trapianto cardiaco in età pediatrica*. *Impegno Ospedaliero* 1990; 6: 109-10
- 36) F. Parisi, C. Squitieri, R. Di Donato, M.G. Gagliardi, M. Bevilacqua, G. Catena, C. Marcelletti. *Heart transplantation in infants: postoperative management*. In *Intensive and Critical Care Medicine*, Eds. D. Aochi, K. Amaha, and T. Takeshita. Excerpta Medica 1990, Elsevier Science Publishers: 961
- 37) M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, G. Rinelli, F. Parisi, D. Parretti di Iulio, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Graft growth in pediatric heart transplantation*. *European Heart Journal* 1991; 12 (Abstract supplement): 149, Abstr. 850
- 38) G. Biondi, S. Mignani, F. Parisi, C. Marcelletti. *Psycho-motor and effective development comparison before and after the heart transplantation in pediatric age*. *European Heart Psychology* Editor M. Johnston, M. Herbert, and J. Marteau, published by the British Psychological Society, Leicester 1991: 18-9
- 39) L. Buckert, S. Nehlsen-Cannarella, F. Parisi, E. Rose, J. Le Bidois and M. Yacoub. *Workshop: immunology and pharmacology in the real world*. *J Heart Lung Transplant* 1991, suppl. to Vol. 10; 838-40
- 40) J. Emery, J. Johnston, J. Meraphy, F. Parisi. *Initiating the pediatric heart transplantation process*. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10(5), part 2: 802-7
- 41) M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, B. Marino, F. Parisi, S. Picardo, R. Passariello, C. Marcelletti. *Miocardite acuta versus cardiomiopatia dilatativa in età pediatrica: tipizzazione tissutale mediante Risonanza Magnetica Nucleare*. In *Il trapianto oggi*, a cura di A. Vegeto e L. Berardinelli, Monduzzi Editore, Bologna, 1991: 491-94
- 42) M. G. Gagliardi, D. Parretti Di Iulio, C. Camesasca F. Parisi, C. Marcelletti, M. Bevilacqua. *Trattamento della miocardite acuta in età pediatrica mediante terapia immunosoppressiva*. *G Ital Cardiol* 1991; 21, suppl. 2: 47, Abstr. P65
- 43) C. Marcelletti, F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M. G. Gagliardi, G. Catena. *Trapianto cuore-polmoni in età pediatrica: esperienza preliminare*. *G Ital Cardiol* 1991; 21, suppl. 2: 17, abstr.

C48

44) F. Parisi, M. Bevilacqua, A. Carotti, M.G. Gagliardi, C. Squitieri, G. Catena, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco nel bambino*. In Heart Surgery 1991, Ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma, 1991: 481-89

45) F. Parisi, C. Marcelletti. *Heart transplantation in children: expected and unexpected acquisitions*. Current issues in thoracic organ transplantation, Essen (Germany), Sept. 1991. Abstract Book. Ed. Initiativkreis Ruhrgebiet. 63

46) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, G. Catena, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco nel bambino*. *Cardiologia* 1991; 36(12): 937-43

47) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, A. Carotti, G. Catena, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco nel bambino: le inattese acquisizioni fisiopatologiche*. In Conoscere e curare il cuore '91, ed. Pierluigi Prati. Edizioni Ciba Geigy, Firenze, marzo 1991, 313-19

48) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, G. Catena, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco in età pediatrica*. In Il trapianto oggi, a cura di A. Vegeto e L. Berardinelli, Monduzzi Editore, Bologna, 1991: 491-94

49) M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, F. Parisi, S. Giannico, C. Marcelletti. *La biopsia endomiocardica in età pediatrica*. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 963-68

50) G. Gentile, L. Dello Strologo, M. Mignozzi, F. Parisi, C. Marcelletti, P. Martino, G. Rizzoni. *Infezioni virali in bambini con trapianto di rene e di cuore*. In Patologia Virale emergente nell'infanzia (G. Melino, R. Calì, E. Guzzanti). *Clin Ter* 1992; 140: 137-47

51) F. Parisi. *Problemi immunologici nel paziente trapiantato*. In CARACT 1992, Sirmione, 2-3 ottobre 1992. Atti: 56

52) F. Parisi, R. Orsetti. *Criteri di selezione del donatore multiorgano e tecniche di mantenimento*. In Anestesia e Rianimazione: test per gli esami di idoneità ai concorsi ospedalieri, di R. Orsetti e G. Colini Baldeschi, III edizione, Cap. 52, Verduci Editore, Roma, 1992: 731-42

- 53) F. Parisi, C. Squitieri, M.G. Gagliardi, P. D'Argenio, S. Bottero, G. Catena, C. Marcelletti. *Il trapianto cuore-polmoni in età pediatrica*. La Chir Thorac 1992; 45: 52-5
- 54) F. Parisi, C. Squitieri, M.G. Gagliardi, P. D'Argenio, S. Bottero, G. Catena, C. Marcelletti. *Il trapianto cuore-polmoni in età pediatrica*. In Atti del XXII Corso Nazionale di Aggiornamento in Anestesia e Rianimazione, Milano 7-9 maggio 1992, Libreria CUEM Scientifica, 129-33
- 55) A.D. Abbattista, C. Squitieri, F. Parisi and C. Marcelletti. *Cardiac xenotransplants: an option we cannot afford to ignore*. Il Cuore 1993; 4: 329-33
- 56) A.D. Abbattista, C. Squitieri, F. Parisi and C. Marcelletti. *Xenotrapianto cardiaco in cardiocirurgia pediatrica: progetto di ricerca o necessità?* Giornale Italiano di Cardiologia 1993; 23, suppl. 2: 34
- 57) G. Biondi, S. Mignani, A. Rossi, F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Evaluation of relation emotional conditions in families with children who received heart transplants*. Abstract book of the 1993 Meeting in Vienna of the Working Group for the Psycho-social Problems in Pediatric Cardiology (The Association of European Pediatric Cardiologists)
- 58) A. Calzolari, A. Turchetta, F. Felici, G. Cama, F. Parisi, M. Bevilacqua, F. Drago, A. Colabianchi and C. Marcelletti. *Exercise tolerance after cardiac transplant*. Pediatric Exercise Science 1993; 5: 95
- 59) M.P. Cicini, F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, M.G. Gagliardi, M.G. Realacci, G. Catena, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco in età pediatrica: sette anni di esperienza*. G Ital Cardiol 1993; 23, suppl. 2: 35
- 60) P. D'Argenio, P. Martino, M.G. Gagliardi, F. Parisi, C. Marcelletti, L. Elia. *Endocardite batterica nel trapianto di cuore: descrizione di un caso in età pediatrica*. Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie 1993; 45 (10-11): 1092-94
- 61) L. Elia, P. D'Argenio, F. Parisi, C. Squitieri, M.G. Realacci, M.P. Cicini, C. Marcelletti. *Infezioni nei trapianti di cuore e cuore-polmoni: esperienza pediatrica*. Giornale di malattie Infettive e Parassitarie 1993; 45(6): 754-60

- 62) S. Malena, G. Fariello e il Gruppo Trapianti (M. Bevilacqua, S. Bottero, M. Caniglia, G. Catena, M.P. Cicini, P. D'Argenio, M.G. Gagliardi, V. Lucidi, C. Marcelletti, F. Parisi, M. G. Realacci, A. Rossi, C. Squitieri, A. Turchetta, P. Vezzoli). *Alterazioni linfoproliferative polmonari dopo trapianto d'organo*. Atti 14° Congresso Nazionale di Radiologia Pediatrica, Milano, 5-6 novembre 1993: 149
- 63) C. Marcelletti, F. Parisi, M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, C. Squitieri. *Trapianto cardiaco nel bambino*. In Qualità della vita nel cardiopatico operato, Publiem srl, Agrate Brianza (MI), settembre 1993: 68-77
- 64) F. Parisi, M.G. Realacci, M.P. Cicini, C. Squitieri, D. Di Carlo, C. Marcelletti. *Trapianto cardiaco pediatrico: intervento palliativo o correttivo?* G Ital Cardiol 1993; 23, suppl. 2: 36
- 65) F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, G. Testa, C. Marcelletti, G. Catena. *Complicanze neurologiche dopo trapianto cardiaco pediatrico*. In Terapia Intensiva Pediatrica. III Convegno Internazionale, Padova, 10-12 giugno 1993. Atti editi da *Fondazione Salus Pueri* e Dipartimento del Bambino, Università di Padova
- 66) F. Parisi, C. Squitieri, G. Catena, C. Marcelletti. *Heart-lung transplant: pediatric problems*. In Heart Surgery '93, Ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma 1993: 305-06
- 67) F. Parisi, C. Squitieri, P. D'Argenio, G. Catena, C. Marcelletti. *Early experience with pediatric heart-lung transplantation*. 2nd Loma Linda International Conference on Pediatric Heart Transplantation, 1993. Abstract Book: Poster presentation
- 68) F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Il trapianto cuore-polmoni in età pediatrica*. In Il Trapianto di polmoni e cuore-polmoni: situazione attuale, Pavia, 5 giugno 1992. Atti, Edizioni COMET, Pavia, 1993: 21-8
- 69) G. Biondi, A. Rossi, P. Tabarini, V. Lucidi, M. Castro, F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Critical analysis of psychological intervention in Heart-Lung Transplantation. Description of difficulties encountered*. 19th European Cystic Fibrosis Conference. Paris, May 29-June 3 1994. Abstract Book: abstr. 156
- 70) G. Biondi, A. Rossi, F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Evaluation of relational emotional condition in families with a children who received heart transplant. Follow-up at three, six and*

twelve months. 8th Conference of the European Health Psychology Society. Alicante, 13-15 luglio 1994. Abstract Book: 228

71) G. Biondi, P. Tabarini, A. Rossi, V. Lucidi, M. Castro, F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti. *The therapeutic proposal for multi-transplant of organs in adolescents with cystic fibrosis: fears, fantasy, reality*. Abstract. 23rd International Congress of Applied Psychology, Madrid, July 17-22 1994

72) M.P. Cicini, C. Marcelletti e il Team Trapianti (M. Bevilacqua, S. Bottero, M. Caniglia, P. D'Argenio, V. Lucidi, S. Malena, F. Parisi, M.G. Realacci, A. Rossi, C. Squitieri, A. Turchetta, P. Vezzoli). *Problemi clinici nel trapianto di cuore e cuore-polmoni in età pediatrica*. Rays 1994; 19(3): 366-77

73) M.P. Cicini, F. Parisi, C. Squitieri, M. Bevilacqua, C. Marcelletti. *Ritrapianto cardiaco: è giustificato in età pediatrica?*. G Ital Cardiol 1994; 24: 1575-80

74) F. Parisi, D. Costa, S. Leibovich, G. Testa, G. Catena. *Neonati anencefali e diagnosi di morte cerebrale*. In Recenti acquisizioni in Anestesia e Rianimazione pediatrica, Ospedale Bambino Gesù, Roma, 4 giugno 1994. Volume Abstract

75) F. Parisi, C. Marcelletti. *Il trapianto cuore-polmoni in età pediatrica*. In Diagnosi e trattamento delle malattie respiratorie in età pediatrica, Editore Scialia, Roma, 1994: 357-69

76) P. Vezzoli, A. Kofler, A. Carlesi, P. Leone, S. Rosati con ringraziamento al Team Trapianti (M. Bevilacqua, S. Bottero, M. Caniglia, P. D'Argenio, V. Lucidi, S. Malena, F. Parisi, M.G. Realacci, A. Rossi, C. Squitieri, A. Turchetta). *Il trapianto cuore-polmoni in età pediatrica: linee-guida di intervento riabilitativo*. Bollettino ARIR 1994; 3(1): 14-6

77) A.D. Abbattista, M.P. Cicini, A. Carotti, S. Leibovich and F. Parisi (for the Transplant Team). *Rare indications to pediatric and neonatal heart transplantation*. In Heart Surgery 1995, Ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma, 560

78) R. Boldrini, P. Francalanci, F. Parisi, M. Caniglia, M. P. Cicini, C. Squitieri, C. Bosman. *Linfoma mediastinico di tipo B in una ragazza trapiantata di cuore-polmone deceduta per encefalite toxoplasmica*. Pathologica 1995; 87 (4): 420

- 79) S. Bottero, M.P. Cicini A. Turchetta, F. Parisi, V. Lucidi and M. Caniglia (for the Transplant Team). *Serial bronchoalveolar lavage in patients with Cystic Fibrosis post-heart-lung transplantation*. In Heart Surgery 1995, Ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma, 558-59
- 80) M.P. Cicini, C. Squitieri, P. D'Argenio, M.G. Realacci and F. Parisi (for the Transplant Team). *Methotrexate in pediatric heart transplantation*. In Heart Surgery 1995, Ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma: 560
- 81) F. Parisi. *Impact of acute and chronic rejection on long-term results in pediatric cardiac transplantation*. International Meeting "Acute Cardiac allograft rejection: new insights", Milano, 17-19 settembre 1995. Abstract Book: 25
- 82) F. Parisi. *Overview of late complications in pediatric heart transplantation*. In Ten years of heart transplantation in Italy, Padova (Italy), Nov. 19-21 1995. Atti
- 83) F. Parisi, M. Caniglia, S. Malena, S. Bottero, M.P. Cicini and C. Marcelletti (for the Transplant Team). *Lymphoproliferative disorders after pediatric heart and heart-lung transplantation*. In Heart Surgery 1995, ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma, 1995: 561-62
- 84) F. Parisi, C. Squitieri, M.P. Cicini, A.D. Abbattista, C. Marcelletti e il Gruppo Trapianti. *Trapianto cardiaco in età pediatrica*. XXIII Congresso Nazionale della SITO (Società Italiana Trapianti d'Organo), Bari, 21-23 settembre 1995. In Stato attuale dei trapianti d'organo e di tessuto in Italia, Wichtig Editore, Milano 1995: 741-44
- 85) F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti and G. Catena (for the Transplant Team). *Pediatric heart transplantation and the "Big heart syndrome"*. In Heart Surgery 1995, Ed. Luigi C. D'Alessandro, CESI Editrice, Roma, 1995: 563
- 86) A.D. Abbattista, M.P. Cicini, C. Squitieri, F. Parisi. *Trapianto cardiaco pediatrico in pazienti con Fontan in fallimento*. G Ital Cardiol 1996; 26, suppl. 2: 43, P84
- 87) P. Caione, C. Marcelletti, G. Rizzoni, F. Parisi, N. Capozza, C. Squitieri, P. Bagolan, L. Dello Strologo, e S. Malena. *Trapianto combinato cuore-rene in età pediatrica*. Minerva Pediatr 1996; 48: 451-5

- 88) R. De Maria, L. Minoli, M. Parolini, G. Gavazzeni, M. Gentile, P. Grossi, U. Livi, F. Parisi, R. Utili on behalf of the Italian Study Group on Infections in Heart Transplantation. *Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 124-35
- 89) F. Felici, A. Turchetta, F. Parisi, A. Calzolari, C. Marcelletti. *Children's exercise capability after orthotopic heart transplant*. Int J Sports Cardiology 1996; 5: 61-6
- 90) F. Parisi, M. Averardi, E. Rossi, M.P. Cicini, A. Carotti, M. Di Capua, G. Catena. *Danno cerebrale dopo trapianto cardiaco pediatrico*. Anestesia Cardiotoracica e Circolazione Extracorporea 1996; 1: 52-4
- 91) F. Parisi, M.P. Cicini, C. Squitieri, A.D. Abbattista, G. Catena. *Ri-trapianto cardiaco e polmonare per rigetto cronico: esperienza con pazienti pediatrici*. G Ital Cardiol 1996; 26, suppl. 2: 43, P85
- 92) F. Parisi, M.P. Cicini, C. Squitieri, A.D. Abbattista, G. Catena and the Transplant Team. *Heart and Lung re-transplantation for chronic rejection: experience with pediatric patients*. Pediatric Nephrology 1996; 10(4): C83
- 93) F. Parisi e C. Squitieri. *Il trapianto di cuore e di polmoni in età pediatrica: stato attuale*. In Attualità in Pediatria, Editeam Gruppo Editoriale, 1996: 219-32
- 94) F. Parisi, C. Squitieri, M.P. Cicini, V. Lucidi, C. Marcelletti. *Il trapianto polmonare nella fibrosi cistica*. 4° Congresso Nazionale Fibrosi Cistica, Milano 15-16 marzo 1996. Atti: 88
- 95) F. Parisi, C. Squitieri, V. Lucidi, A.D. Abbattista, M.P. Cicini, C. Marcelletti and the Transplant Team. *Organ transplantation in Cystic Fibrosis*. Israel Journal of Medical Sciences 1996; 32 (Supplement): S245
- 96) F. Parisi, C. Squitieri, V. Lucidi, M.P. Cicini, A.D. Abbattista, G. Catena and the Transplant Team. *Successful double lung re-transplantation in heart-lung recipient affected by Cystic Fibrosis*. Israel Journal of Medical Sciences 1996; 32 (Supplement): S245
- 97) F. Parisi, C. Squitieri, C. Marcelletti. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica: l'eredità di Baby*

Fae. G Ital Cardiol 1996; 26: 353-5 (Editoriale)

98) E. Pastore, A. Calzolari, F. Parisi, U. Giordano, A. Turchetta, P. Ragonese, C. Marcelletti. *Tolleranza allo sforzo e VO₂ massimo al Treadmill in bambini e adolescenti sottoposti a trapianto cardiaco*. G Ital Cardiol 1996; 26, suppl. 2: 43, P83

99) A.D. Abbattista, A. Carotti, M.P. Cicini, C. Squitieri and F. Parisi. *Ten years of pediatric heart transplantation at Bambino Gesù Hospital: unusual and debated indications*. Third Loma Linda International Conference on Pediatric Heart and Lung Transplantation, Loma Linda (California), Jan. 22-24 1997. Abstract Book – Poster

100) A.D. Abbattista, F. Vigevano, G. Catena and F. Parisi. *Anencephalic neonates and diagnosis of death*. Transplantation Proceedings 29, 3634-3635 (1997)

101) G. Biondi, A. Rossi, P. Tabarini, C. De Ranieri, F. Parisi, C. Squitieri, and C. Marcelletti. *Children and adolescents undergone heart transplantation: preliminary investigation about predictive elements of quality of life*. 3rd Loma Linda International Conference on Pediatric Heart and Lung Transplantation. Loma Linda (California), Jan 22-24 1997, Abstract Book. Poster

102) M.P. Cicini, A.D. Abbattista, A. Carotti, F. Esu, C. Squitieri, and F. Parisi. *Intermediate and long-term results after pediatric heart transplantation: incidence and role of pre-transplant diagnosis*. 8th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Budapest, Sept. 2-6 1997. Abstract Book, 68, n. 104

103) M.P. Cicini, P. Francalanci, A. D. Abbattista, P. D'Argenio, C. Squitieri, and F. Parisi. *Pediatric heart transplantation in myocarditis: results and long-term follow-up*. 3rd Loma Linda International Conference on Pediatric Heart and Lung Transplantation. Loma Linda, Jan. 22-24 1997.- Abstract Book: Poster

104) M.C Matteucci, L. Dello Strologo, F. Parisi, et al. *Combined heart and kidney transplantation in a child: will we need it more in the future?* Transplantation 1997; 63(10): 1531-33

105) M.C Matteucci, L. Dello Strologo, F. Parisi, C. Squitieri, E. Mazzerà, P. Caione, N. Capozza, A. Carotti, G. Rizzoni. *Trapianto combinato cuore-rene in due pazienti pediatrici. Strategia per le doppie insufficienze d'organo*. Atti XXIV Congresso Nazionale SITO, Roma, 2-4 ottobre 1997.

- 106) S. Nappo, V. Lucidi, A. Carotti, C. Squitieri, F. Parisi. *Trapianto polmonare in età pediatrica: esperienza in 12 pazienti*. Atti XXIV Congresso Nazionale SITO, Roma, 2-4 ottobre 1997.
- 107) F. Parisi. *La preparazione al trapianto e la peculiarità del paziente FC nella pratica anestesiológica*. 5° Congresso Nazionale Fibrosi Cistica, Mondello (Palermo), 17-19 aprile 1997. Atti: 13
- 108) F. Parisi, A.D. Abbattista, A. Carotti, S. Nappo, C. Squitieri, G. Catena. *Enteropatia proteino-disperdente (PLE) post-Fontan: quale trattamento?* G Ital Cardiol 1997; 27, suppl. 3: 40
- 109) F. Parisi, A.D. Abbattista, M.P. Cicini, A. Carotti, C. Squitieri, G. Catena. *Ten years' follow-up with pediatric heart transplantation*. 3rd Loma Linda International Conference on Pediatric Heart and Lung Transplantation, Loma Linda (California), Jan. 22-24, 1997. Abstract Book
- 110) F. Parisi, C. Squitieri, R. Di Donato, G. Catena. *Trapianto polmonare e distribuzione degli organi in Italia*. Atti XXIV Congresso Nazionale SITO, Roma, 2-4 ottobre 1997, G3
- 111) F. Parisi, C. Squitieri e il Transplant Team. *Il trapianto cardiaco in età pediatrica: 11 anni di esperienza*. *Pediatria oggi medica e chirurgica* 1997; 17(4): 79-88
- 112) A. Rossi, F. Parisi, C. Squitieri M.P. Cicini, A.D. Abbattista, V. Lucidi and G. Biondi. *Pulmonary re-transplantation in Cystic Fibrosis*. 3rd Loma Linda International Conference on Pediatric Heart and Lung Transplantation. Loma Linda (California), Jan. 22-24, 1997. Abstract Book: Poster
- 113) B. Camponeschi, L. Mancina, P. Orlandi, F. Parisi, A.D. Abbattista e P. Rossi. *Detection of T cell expansions with restricted T cell receptor V gene usage in heart-lung transplant recipients*. International Congress "Lung Transplantation", Paris (France), sept. 10-11 1998
- 114) L. Mancina, B. Camponeschi, F. Parisi, G. Vinciguerra and P. Rossi. *The allospecific T cell receptor repertoire in human mixed lymphocyte cultures is conserved and oligoclonally restricted*. 3rd International Conference on New Trends in Clinical and Experimental Immunosuppression. Geneva (Switzerland), Feb. 12-15, 1998

- 115) F. Parisi, A.D. Abbattista, C. Squitieri, G. Vinciguerra, G. La Vigna, R. Di Donato and G. Catena. *Twelve years of Cyclosporine in pediatric heart transplantation: What is the future?* Transpl Proc, 30, 1967-68 (1998)
- 116) F. Parisi, A. Carotti, F. Esu, A.D. Abbattista, M.P. Cicini, C. Squitieri. *Intermediate and long-term results after pediatric heart transplantation: incidence and role of pre-transplant diagnosis.* Transpl Int 1998; 11, suppl. 1: S 493-S 498
- 117) F. Parisi, G. La Vigna, L. Di Chiara, G. Catena e il Gruppo Trapianti. *I trapianti in età pediatrica.* Minerva Anestesiologica 1998; 64; suppl. 1, 9; 673-677
- 118) F. Parisi, C. Squitieri, A. Carotti, G. Catena. *Trapianto cardiaco in prima giornata con cuore proveniente da donatore anencefalo.* Congresso della Società Italiana di Terapia Intensiva – S.I.T.I. '98 – APICE, Trieste '98, pagine 133-137
- 119) L.L.Mertens, D.J. Hagler, C. Canter, S. Goldberg, **F. Parisi**, E. Pahl, J.L. Wilkinson, M. Gewillig. *The outcome of heart transplantation for protein-losing enteropathy after the Fontan operation.* XXXIV Annual General Meeting of the European Association for Pediatric Cardiology-Association Européenne pour la Cardiologie Pédiatrique, May 19-22 1999, Sofia, Bulgaria.
- 120) L.L.Mertens, D.J. Hagler, C. Canter, S. Goldberg, **F. Parisi**, E. Pahl, J.L. Wilkinson, M. Gewillig. *The outcome of heart transplantation for protein-losing enteropathy after the Fontan operation.* Circulation 1999; 100: I-602 (3173)
- 121) F. Parisi. *The adventure of life and organ transplantation.* VI European Congress of Psychology, Rome (Italy), July 4-9 1999. Abstract Book
- 122) F. Parisi. *Immuno-Trapiantologia pediatrica.* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 1999; 13 (2): 47-51.
- 123) F. Parisi. *Pediatric heart transplantation: overview of late complications.* In Heart Transplantation in Italy. Eds. U. Livi, G. Thiene, D. Casarotto. Masson, Milano-Parigi, Barcellona, 1999.
- 124) F. Parisi. *Lo scompenso cardiaco acuto nel bambino: i limiti del Cardiologo e il ruolo del Rianimatore.* 1° Congresso Nazionale “Rianimazione Pediatrica e Trapianti d’Organo”, Bergamo

(Italia), 22-24 aprile 1999.

125) F. Parisi, A.D. Abbattista, M.P. Cicini, A. Carotti, C. Squitieri, G. Catena. *Ten year follow-up with pediatric transplantation*. J Heart Lung Transplant J. Heart Lung Transplant 1999; 18: 275-77.

126) F. Parisi, A. Carotti, P. D'Argenio, S. Bottero, A. Turchetta, V. Lucidi, A. Rossi. *La gestione post-operatoria del trapianto polmonare in età pediatrica*. 1° Congresso Nazionale "Rianimazione Pediatrica e Trapianti d'Organo", Bergamo (Italia), 22-24 aprile 1999.

127) F. Parisi, I. Saponara, A. D. Abbattista, G. Di Liso. *Plasma homocysteine and graft rejection after pediatric heart transplantation*. 9th ESOT Congress, Oslo (Norway), June 19-24 1999. Abstract Book: N° 26

128) F. Parisi, C. Squitieri, A. Carotti, D. Di Carlo, M.G. Gagliardi. *Heart transplantation on the first day of life from an anencephalic donor*. *Pediatr Transplantation* 1999; 3: 150-1.

129) F. Parisi, C. Squitieri, L. Di Chiara, G. La Vigna, G. Catena e R.M. Di Donato. *Il trapianto cuore-polmoni l'esperienza del Bambin Gesù*. 1° Congresso Nazionale "Rianimazione Pediatrica e Trapianti d'Organo", Bergamo (Italia), 22-24 aprile 1999.

130) A. Rossi, F. Parisi, C. Squitieri, A. D. Abbattista, G. Biondi. *Pulmonary re-transplantation in cystic fibrosis: the case report of B*. VI European Congress of Psychology, Rome (Italy), July 4-9 1999. Abstract Book

131) P. Tabarini, A. Rossi, C. De Ranieri, G. Biondi. *Psychological support and transplantation: the long road from waiting list to follow-up* VI European Congress of Psychology, Rome (Italy), July 4-9 1999. Abstract Book

132) G. Testa, E. Rossi, M. Averardi, S. Leibovich, E. Iannace, G. Catena e F. Parisi. *L'anestesia nel paziente pediatrico sottoposto a trapianto di polmoni*. 1° Congresso Nazionale "Rianimazione Pediatrica e Trapianti d'Organo", Bergamo (Italia), 22-24 aprile 1999.

133) G. Biondi, A. Rossi, P. Tabarini, C. De Ranieri, F. Parisi, C. Squitieri. *The role of psychological intervention in pediatric heart and heart-lung transplantation and quality of life after transplantation: which are the differences in the psychological condition?* *Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl.

2): 63

134) P. Cambiaso, A. Grossi, P. Borrelli, F. Parisi. *Auxological follow-up of children with heart transplantation*. *Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl. 2): 101

135) P. D'Argenio, A. Turchetta, A. Carotti, D. Caione, S. Livadiotti, P. Rossi, F. Parisi. *EBV morbidity in pediatric lung transplantation*. *Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl. 2): 143

136) L. Dello Strologo, F. Parisi, C. Pontesilli, A. Pastore, G. Federici, G. Rizzoni. *Long-term renal function in heart transplanted pediatric patients*. *Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl. 2): 99

137) R.M. Di Donato, C. Squitieri, A. Carotti, D. Di Carlo, M.G. Gagliardi, and F. Parisi. *Pediatric heart transplantation: improved results*. *Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl. 2): 47

138) R. M. Di Donato, D. Di Carlo, C. Squitieri, A. Carotti, G. Catena, and F. Parisi. *Pediatric heart transplantation: changing indications and improved results*. XVIII International Congress of the Transplantation Society, Rome (Italy), August 27- September 1, 2000. Abstract Book

139) P. Grossi, C. Farina, R. Fiocchi, D. Dalla Gasperina on behalf of the Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients (F. Parisi et al.). *Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients – A multicenter retrospective study*. *Transplantation* 2000; 70: 112-6

140) S. Kost- Byerly, R. Parpaglioni, G. Capogna, M. Averardi, and F. Parisi. *Pregnancy after heart-lung transplantation: literature review and a case report*. *Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl. 2): 128

141) V. Lucidi, F. Parisi, C. Squitieri, A. Carotti, T. Salerno, S. Bella, M. Castro. *Pediatric Lung Transplantation: are Cystic Fibrosis patients at higher risk of complications?* *European Respiratory Journal* 2000; 16, Suppl. 31: 123 s (P913)

142) F. Parisi. *Advances in pediatric transplantation: heart and lung*. XVIII International Congress of the Transplantation Society, Rome (Italy), August 27- September 1, 2000. Abstract Book

143) F. Parisi, A. Carotti, C. Squitieri, P. D'Argenio, L. Ballerini, E. Rossi, G. Catena. *Protein-losing*

Enteropathy after Fontan Operation successfully treated with heart transplantation. Pediatric Transplantation 2000; 4 (Suppl. 2): 128

144) F. Parisi, S. Kost-Byerly, I. Saponara, R. M. Di Donato, G. Di Liso. *Elevated plasma homocysteine concentrations after pediatric heart transplantation. Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1): S235-S239

145) E. Pastore, A. Turchetta, A. Calzolari, U. Giordano, C. Squitieri, F. Parisi. *Cardiorespiratory functional assessment after pediatric heart transplantation. Pediatric Transplantation* 2000; 4 (Suppl. 2): 47

146) R. M. Di Donato, D. Di Carlo, C. Squitieri, A. Carotti, G. Catena, and F. Parisi. *Pediatric heart transplantation: changing indications and improved results. Transplant Proc* 2001; 33: 1595

147) A. Grossi, P. Cambiaso, P. Borrelli, G. Catena, P. D'Argenio, and F. Parisi. *Auxological follow-up of children with heart transplantation. ESOT-ETCO Congress, Lisboa (Portugal), October 6-11 2001. Abstract Book*

148) F. Parisi. *Advances in pediatric transplantation: heart and lung. Transplant Proc* 2001; 33: 1725-1726

149) F. Parisi. *Anaesthesia issues in pediatric cardiac transplantation. 11th European Congress of Anesthesiology, Florence (Italy), June 5-9, 2001. Abstract Book*

150) F. Parisi, H.M. Danesi, F. Esu, S. Martin. *Pediatric transplant program and organ shortage. ESOT-ETCO Congress, Lisboa (Portugal), October 6-11 2001. Abstract Book*

151) F. Parisi, A. Grossi, L. Dello Strologo, P. D'Argenio, L. Di Chiara, A. Carotti. *Impact of immunosuppression in pediatric heart transplantation. International Congress "A Transplant Odyssey – The future is here". Istanbul (Turkey) 20-23 Aug. 2001. Abstract Book*

152) E. Pastore, A. Turchetta, L. Attias, A. Calzolari, U. Giordano, C. Squitieri, F. Parisi. *Cardiorespiratory functional assessment after pediatric heart transplantation. Pediatric Transplantation* 2001; 5: 425-429.