**GHID DE PRACTICĂ MEDICALĂ**

**în transplantul de piele**

**2024**

**Cuprins**

[**1. INTRODUCERE** 3](#_Toc96605971)

[**2. NOȚIUNI DE BAZĂ LEGATE DE CONTEXTUL CLINIC ÎN CARE INTERVINE TRANSPLANTUL DE PIELE** 17](#_Toc96605972)

[**3. INDICAȚII DE TRANSPLANT** 28](#_Toc96605973)

[**4. EVALUAREA PRE-TRANSPLANT A PACIENTULUI** 30](#_Toc96605974)

[**5. CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT, DE ALOCARE A GREFEI ȘI PRIORITIZARE** 32](#_Toc96605975)

[**6. ASPECTE LEGATE DE DONATOR** 34](#_Toc96605976)

[**7. TIPURI DE TRANSPLANT** 36](#_Toc96605977)

[**8. ASPECTE TEHNICE SPECIFICE TRANSPLANTULUI DE PIELE** 40](#_Toc96605978)

[**9. CONDUITA POST-TRANSPLANT (MONITORIZAREA, IMUNOSUPRESIA, PROFILAXIA ȘI MANAGEMENTUL REJETULUI, MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR POST-TRANSPLANT)** 49](#_Toc96605979)

[**10. BIBLIOGRAFIE** 52](#_Toc96605980)

**1. INTRODUCERE**

Medicina modernă a reușit, datorită tehnologiei și cercetărilor de înalt nivel, să utilizeze structuri ale corpului uman în moduri extrem de variate. Această folosire a țesuturilor și celulelor umane de la un individ la altul ridică totodată o serie de chestiuni legate de siguranță, calitate și eficacitate, alături de chestiuni de etică și deontologie profesională, care trebuie să fie reglementate și standardizate, astfel încât să se prevină orice devieri de natură să aducă lezări la siguranța pacientului, la drepturile fundamentale ale omului sau ale normelor morale și profesionale de practică medicală.

În general, se consideră că transplantul de țesuturi, spre deosebire de cel de organe, are mai degrabă rolul de a îmbunătăți calitatea vieții și nu de a salva viața; în cazul transplantului de piele situația capătă o nuanțare diferită. În ciuda faptului că alogrefele tegumentare transplantate la pacienții cu arsuri extensive nu reprezintă decât o soluție temporară de acoperire a defectelor cutanate apărute în urma exciziei chirurgicale a escarelor postcombustionale, utilizarea lor poate fi considerată ca având un rol major în creșterea șansei de supraviețuire a acestor pacienți.

**SCOP**

Scopul prezentului ghid este de a oferi informații științifice solide și pertinente, de a ajuta la buna înțelegere a contextului legat de transplantul de piele, a rolului jucat de acesta ca instrument terapeutic și de a furniza detalii legate de standardele minime de calitate și siguranță în acest domeniu. Toate etapele procesului de transplant tegumentar (găsirea și evaluarea donatorilor, recoltarea, prelucrarea, transportul și stocarea pielii, utilizarea acesteia la primitor și urmărirea post-transplant etc.) trebuie să aibă loc în condiții care să poată asigura practic reducerea la minimum a riscului de transmitere a unor boli, în special a celor infecțioase, de la donator către primitor/primitori, și trebuie, deasemenea, să respecte principiile etice legate de demnitatea umană și drepturile omului, în ceea ce privește actul voluntar al donării și modul ulterior de utilizare a țesuturilor pentru ameliorarea stării de sănătate a persoanelor bolnave.

**GRUP ȚINTĂ**

Materialul este destinat tuturor profesioniștilor implicați în transplantul de piele, în diferitele stadii ale acestuia: găsirea și evaluarea donatorilor, recoltarea, prelucrarea, transportul și stocarea pielii, utilizarea acesteia la primitor și urmărirea post-transplant.

**METODOLOGIE**

Prezentul ghid a fost elaborat in cadrul proiectului SIPOCA 696 „Imbunatațirea procesului de reglementare in domeniul transplantului” COD SMIS 129166, si, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizie la Comisia pentru verificarea si recepția calitativă și cantitativă a livrabilelor, instituită prin Ordinul Ministrului Sanatatii nr. 312/09.02.2021. Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul grupului de experți din cadrul Workshop-ului regional „*Particularități privind elaborarea protocoalelor și standardizarea ghidurilor de practică medicală în domeniul transplantului de os tendon, piele, cornee și fertilizare in vitro și embriotransfer*” organizat in perioada 14 – 16.01.2022 la Iasi. Ghidul a fost dezbătut și agreat prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și al formulării. Coordonatorul a luat în considerare și a încorporat, după caz, comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site și au redactat versiunea finală a ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic se va înțelege medicul de specialitate chirurgie plastică, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

În România nu a fost elaborat până în prezent nici un document oficial specific legat de transplantul alogen de piele, aceasta este prima versiune a unui ghid de specialitate referitor la acest subiect. De altfel, nici la nivel internațional nu există documente sau materiale scrise oficiale, elaborate de foruri științifice de specialitate, care să fie dedicate strict și exclusiv acestui tip de transplant.

În cadrul celei mai recente ediții a *Ghidului european de practică clinică pentru îngrijirea arsurilor* (versiunea 4 din 2017) elaborat de Asociația Europeană de Arsuri (EBA), se precizează doar faptul că unul din criteriile care trebuie îndeplinite de un centru de arsuri aflat în cadrul unui spital este cel de a avea în structură, sau măcar de a avea acces, la o bancă de piele. Pe de altă parte, *Ghidul de practică pentru îngrijirea arsurilor,* publicat în 2016 de Societatea Internațională de Arsuri (ISBI) face referire la faptul că excizia precoce îmbunătățește supraviețuirea, extinderea acesteia trebuind să fie corelată cu disponibilitatea de autogrefe și/sau alogrefe tegumentare, astfel încât plaga să fie închisă imediat după excizie. Atunci când nu există suficiente rezerve pentru autogrefe, pot fi utilizați o serie de substituenți tegumentari, alogrefa umană de piele fiind prima opțiune menționată. Se menționează posibilitatea folosirii alogrefelor tegumentare atât în formă crioprezervată, ceea ce reprezintă o acoperire temporară de calitate, până la apariția rejecției, cât și în stare proaspătă, ceea ce îi conferă un grad mai crescut de viabilitate pentru o perioadă mai lungă de timp (câteva săptămâni), dar are un grad mai redus de utilizare. Alte opțiuni pentru conservarea tegumentului uman menționate în documentul citat sunt cele cu tegument neviabil, liofilizat sau prezervat în glicerol, care acționează precum un pansament biologic, și mai puțin ca o grefă vascularizată.

Singurul ghid care prezintă o abordare mai detaliată a transplantului de piele, în contextul reglementărilor și normelor internaționale generale referitoare la transplantul de piele și țesuturi este *Ghidul privind calitatea și siguranța țesuturilor și celulelor pentru utilizare umană* (ediția a 4-a din 2019), publicat de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale (EDQM) din cadrul Consiliului Europei. Acest document explică atât importanța, rolul și indicațiile transplantului de piele, abordând totodată și detalii tehnice legate de procesul de identificare, selectare și testare a donatorului, de recoltare și stocare, precum și de eliberare și urmărire ulterioară a grefelor, în contextul respectării cât mai stricte a normelor de siguranță sanitară.

## **PRINCIPII**

*Ghidul de practică medicală în transplantul piele* a fost redactat pe baza dovezilor actuale care descriu managementul pacienților transplantați și a recomandărilor de bună practică medicală din literatura de specialitate.

Orice ghid de practică medicală, indiferent de specialitatea sau patologia căruia îi este dedicat, are, ca element fundamental în elaborare, principiul medicinei bazate pe dovezi, absolut indispensabil pentru a putea oferi îngrijiri medicale de calitate în secolul XXI.

În elaborarea prezentului document, o premieră în literatura de specialitate din țara noastră, s-a ținut seama de principiile fundamentale legate de dezvoltarea unui ghid de practică medicală[45],[9],[22]. Au fost stabilite inițial principalele chestiuni care trebuiau abordate și clarificate, ținându-se cont de documentația existentă în prezent și de normativele în vigoare la nivel național cu privire la subiectul aflat în discuție. Punctul de plecare a fost nevoia unor definiții clare referitoare la modul corect de obținere și prelucrare a pielii de la donatori, precum și la indicațiile de utilizare și condițiile optime privind stocarea în vederea unei utilizări la distanță, toate etapele trebuind să se desfășoare în spiritul respectării siguranței și a încadrării în principiile etice legate de donare, prelucrare și utilizare a țesuturilor umane.

În continuare s-a procedat la o căutare și analiză a literaturii de specialitate referitoare la transplant în general, și la transplantul de piele în particular, atât în ceea ce privește cele mai recente dovezi științifice legare de indicațiile de utilizare și rezultatele folosirii alogrefelor tegumentare pentru tratarea diferitelor situații clinice (în special pentru arsurile extensive), precum și studii ce detaliază din punct de vedere tehnic și administrativ organizarea unei bănci de piele, dar și procesul de donare și utilizare a alogrefelor, din momentul identificării donatorului și până la încheierea perioadei de urmărire postoperatorie.

Prima etapă a căutării, efectuată în *PubMed*, *Web of Science şi Cochrane Library*, a urmărit identificarea de studii clinice controlate, randomizate și de analize sistematice ale literaturii, însă nu au fost identificate astfel de materiale, din cauza situației speciale legate de necesitatea intervenției terapeutice rapide în cazul arsurilor extensive. Literatura de specialitate legată de transplantul de alogrefe tegumentare și bănci de piele este alcătuită din studii retrospective observaționale, studii de tip caz-control, serii de cazuri și prezentări de cazuri clinice, precum și din materiale de tip *review* și capitole din tratate de specialitate (de exemplu: Herndon, D. N. (2018), *Total burn care*, Edinburgh: Saunders Elsevier, 5th edition) care analizează și discută progresele științifice raportate până la un anumit moment de timp.

Fiind vorba de o primă versiune a *Ghidului românesc privind transplantul de țesuturi*, cercetarea literaturii s-a făcut pe o perioadă de timp mai amplă, cuprinzând predominant articole și tratate publicate în ultima decadă, fiind totuși menționate, acolo unde situația nu a suferit modificări consistente, și lucrări cu o vechime mai mare. Această situație se aplică în special în cazul descrierii istoricului și evoluției în timp a unor soluții terapeutice sau a unor tehnici chirurgicale. Toate informațiile din literatură au fost de asemenea coroborate și cu experiența clinică legată de practică medicală curentă în domeniu și cu opinia cooronatorului, în calitate de expert.

**DATA REVIZIEI**

Acest ghid clinic va fi revizuit anual sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

**NIVELUL DE EVIDENȚĂ**

Ținând cont de toate elemente prezentate anterior, și utilizând ca sistem de referință consensul GRADE[23], putem concluziona că nivelul de evidență al recomandărilor prezentului ghid se încadrează predominant în clasele II b și III, completate cu recomandări ale grupurilor de experți la nivel internațional, încadrabile în clasa IV. Până în prezent, nu există publicații în literatură care să poată justifica formularea unor recomandări încadrabile în clasa I de evidență (studii clinice randomizate, analize sistematice sau metaanalize).

Terminologia utilizată este cea utilizată în mod curent în literatura internațională de specialitate (a se vedea Bibliografia), și este în concordanță cu cea stabilită la nivel național în legislația specifică de transplant, și mai ales, cu cea menționată în mod specific în cadrul Legii nr. 2/1998 privind prelevarea și transplantul de țesuturi și organe umane și al OMS nr. 1242 din 12 iunie 2007 pentru aprobarea Standardelor privind selecția și evaluarea donatorului de țesuturi și/sau celule de origine umană, sistemele de alertă și procedurile de urgență, calificarea personalului din băncile de țesuturi și celule de origine umană, sistemul de calitate, importul și exportul de țesuturi și/sau celule de origine umană, relațiile între băncile de țesuturi și celule de origine umană și terțe părți și a Procedurilor de verificare a standardelor echivalente în materie de calitate și de siguranță ale țesuturilor și/sau celulelor de origine umană importate, modificat și completat prin OMS nr. 1257 din 30 octombrie 2017.

**LEGISLAȚIE NAȚIONALĂ**

* Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată;
* Legea 46/2003 privind drepturile pacientului
* Titlul VI „Efectuarea prelevării şi transplantului de organe” din Legea 95/2006
* Legea nr. 2/1998 privind prelevarea și transplantul de țesuturi și organe umane
* ORDIN nr. 1046 din 4 iulie 2019 pentru modificarea anexei nr. 3 la Ordinul ministrului sănătății nr. 1.170/2014 privind aprobarea modelelor de formulare pentru aplicarea prevederilor titlului VI din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății
* Legea 588/2004 pentru aprobarea Ordonanţei Guvernului nr. 79/2004 privind înfiinţarea Agenţiei Naţionale de Transplant;
* Ordonanţa 79/2004 privind înfiinţarea Agenţiei Naţionale de Transplant;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 183/2005 privind aprobarea Regulamentului de organizare şi funcţionare, a organigramei, a componenţei Consiliului ştiinţific al Agenţiei Naţionale de Transplant, precum şi atribuţiile directorului adjunct strategie-management al Agenţiei Naţionale de Transplant;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1527/2014 privind normele metodologice de aplicare a titlului VI “Efectuarea prelevării şi transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană în scop terapeutic” din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1170/2014 privind aprobarea modelelor de formulare pentru aplicarea prevederilor titlului VI din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 860/2013 pentru aprobarea criteriilor de acreditare în domeniul transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 477/2009 privind înfiinţarea Registrului Naţional de Transplant, desemnarea persoanelor responsabile cu gestionarea datelor din Registrul Naţional de Transplant din cadrul unităţilor sanitare acreditate pentru efectuarea de transplant de organe, ţesuturi şi celule de origine umană în scop terapeutic şi stabilirea datelor necesare înregistrării unei persoane pentru atribuirea codului unic de înregistrare la Agenţia Naţională de Transplant;
* Ordinul Ministrul Sănătăţii nr. 855/2017 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prelevarea de organe, ţesuturi şi celule de origine umană de la donatorii vii şi/sau decedaţi;
* Ordinul Ministrul Sănătăţii nr. 1597/2006 pentru numirea membrilor comisiilor de avizare a donării de la donatorul viu;
* Ordinul Ministrul Sănătăţii nr. 1076/2006 pentru aprobarea Regulamentului de organizare şi funcţionare a comisiei de avizare a donării de la donatorul viu;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1246/2012 privind desemnarea persoanelor responsabile cu identificarea şi declararea potenţialilor donatori de organe şi/sau ţesuturi şi/sau celule aflaţi în moarte cerebrală;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1763/2007 privind stabilirea cerinţelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea şi trasabilitatea ţesuturilor şi celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum şi notificarea incidentelor adverse severe şi a reacţiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1242/2007 pentru aprobarea Standardelor privind selecţia şi evaluarea donatorului de ţesuturi şi/sau celule de origine umană, sistemele de alertă şi procedurile de urgenţă, calificarea personalului din băncile de ţesuturi şi celule de origine umană, sistemul de calitate, importul şi exportul de ţesuturi şi/sau celule de origine umană, relaţiile între băncile de ţesuturi şi celule de origine umană şi terţe părţi şi a Procedurilor de verificare a standardelor echivalente în materie de calitate şi de siguranţă ale ţesuturilor şi/sau celulelor de origine umană importate;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1077/2006 pentru aprobarea Normelor privind stabilirea standardului de instruire profesională a persoanei desemnate pentru asigurarea calităţii ţesuturilor şi/sau celulelor umane procesate şi/sau utilizate în scop terapeutic;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 1155/2014 pentru aprobarea Normelor privind aplicarea la nivel naţional a unui sistem rapid de alertă în domeniul transplantului de organe, ţesuturi şi celule de origine umană;
* Ordinul Ministerul Sănătăţii nr. 613/2014 pentru aprobarea procedurilor de informare în vederea realizării schimbului de organe umane destinate transplantului între România şi celelalte state membre ale Uniunii Europene;
* LEGEA Nr. 104/2003 din 27 martie 2003 \*\*\* Republicată, privind manipularea cadavrelor umane şi prelevarea organelor şi ţesuturilor de la cadavre în vederea transplantului;
* Hotărârea Guvern nr. 451/2004 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Legii nr. 104/2003 privind manipularea cadavrelor umane şi prelevarea organelor şi ţesuturilor de la cadavre în vederea transplantului;

**LEGISLAȚIE EUROPEANĂ ÎN DOMENIUL TRANSPLANTULUI ȘI ALTE GHIDURI ȘI RECOMANDĂRI ALE INSTITUȚIILOR EUROPENE ȘI INTERNAȚIONALE ÎN DOMENIU**

* REGULAMENTUL (CE) NR. 1394/2007 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN I AL CONSILIULUI din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată s,i de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004
* DIRECTIVA 2004/23/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane
* Council of Europe (1997) Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: [the Oviedo] Convention on Human Rights and Biomedicine
* Council of Europe (2002) Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on transplantation of organs and tissues of human origin
* Council of Europe Committee of Ministers Resolution (78) 29 on harmonisation of legislations of member states relating to removal, grafting and transplantation of human substances
* World Health Organization (2010), WHO Guiding Principles on human cell, tissue and organ transplantation
* The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism (2018),
* Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council aş regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells
* DIRECTIVA 2012/39/UE A COMISIEI din 26 noiembrie 2012 de modificare a Directivei 2006/17/CE în ceea ce privește anumite cerințe tehnice pentru testarea țesuturilor și a celulelor umane
* DIRECTIVA 2010/45/UE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranță referitoare la organele umane destinate transplantului
* DIRECTIVA DE PUNERE ÎN APLICARE 2012/25/UE A COMISIEI din 9 octombrie 2012 de stabilire a procedurilor de informare pentru schimbul, între statele membre, de organe umane destinate transplantulu
* Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application (4th edition), European Directorate for the Quality of Medicines &HealthCare (EDQM), Strasbourg 2019
* The Convention against Trafficking în Human Organs and its Explanatory Report,
* The Convention on action against trafficking în human beings and its Explanatory Report (European Treaty Series, No. 197),
* Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin (European Treaty Series #186),
* European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin (European Treaty Series #026),
* Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (European Treaty Series #005)
* Recommendation CM/Rec(2020)6 on establishing harmonised measures for the protection of haematopoietic progenitor cell donors
* Recommendation CM/Rec(2020)4 on the quality and safety of organs for transplantation
* Recommendation CM/Rec(2020)5 on the quality and safety of tissues and cells for human application
* Recommendation No (2006) 16 of the Committee of Ministers to member states on quality improvement programmes for organ donation
* Recommendation No (2006) 15 of the Committee of Ministers to member states on the background, functions and responsibilities of a Naţional Transplant Organisation (NTO)
* Recommendation No (2005) 11 of the Committee of Ministers to member states on the role and training of professionals responsible for organ donation (transplant “donor co-ordinators”)
* Recommendation No (2004) 19 of the Committee of Ministers to member states on criteria for the authorisation of organ transplantation facilities
* Recommendation No (2004) 8 of the Committee of Ministers to member states on autologous cord blood banks and its explanatory memorandum
* Recommendation No (2004) 7 of the Committee of Ministers to member states on organ trafficking
* Recommendation 1611 (2003) on Trafficking în organs în Europe
* Recommendation No (2003) 12 of the Committee of Ministers to member states on organ donor registers
* Recommendation No (2003) 10 of the Committee of Ministers to member states on xenotransplantation and its explanatory memorandum
* Recommendation No (2001) 5 of the Committee of Ministers to member states on the management of organ transplant waiting lists
* Recommendation No (98) 2 of the Committee of Ministers to member states on provision of haematopoietic progenitor cells
* Recommendation No (97) 16 of the Committee of Ministers to member states on liver transplantation from living related donors
* Recommendation No (97) 15 of the Committee of Ministers to member states on xenotransplantation
* Recommendation No (94) 1 of the Committee of Ministers to member states on human tissue banks
* Resolution CM/Res(2017)2 on establishing procedures for the management of patients having received an organ transplant abroad upon return to their home country to receive follow-up care
* Resolution CM/Res(2017)1 on principles for the selection, evaluation, donation and follow-up of the non-resident living organ donors
* Resolution CM/Res(2015)11 on establishing harmonised naţional living donor registries with a view to facilitating internaţional data sharing and its Explanatory Memorandum
* Resolution CM/Res(2015)10 on the role and training of critical care professionals în deceased donation
* Resolution CM/Res(2013)56 on the development and optimisation of live kidney donation programmes and its Explanatory memorandum
* Resolution CM/Res(2013)55 on establishing procedures for the collection and dissemination of data on transplantation activities outside a domestic transplantation system
* Resolution CM/Res(2008)6 on transplantation of kidneys from living donors who are not genetically related to the recipient
* Resolution CM/Res(2008)4 on adult-to-adult living donor liver transplantation
* Resolution CM/Res(78) 29 on harmonisation of legislations of member states relating to removal, grafting and transplantation of human substances
* Directive 2012/25/EU on laying down information procedures for the exchange, between Member States, of human organs intended for transplantation
* Directive 2010/53/EU on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation
* Directive 2015/565 amending Directive 2006/86/EC aş regards certain technical requirements for the coding of human tissues and cells
* Directive 2015/566 implementing Directive 2004/23/EC aş regards the procedures for verifying the equivalent standards of quality and safety of imported tissues and cells
* Directive 2012/39/EU amending Directive 2006/17/EU aş regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells
* Directive 2006/86/EC on traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
* Directive 2006/17/EC on technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells
* Directive 2004/23/EC on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
* Regulation (EC) No. 1394/2007 on advanced therapy medicinal products
* Global Observatory on Donation & Transplantation (GODT)
* United Nations Resolution 71/322: Strengthening and promoting effective measures and internaţional cooperation on organ donation and transplantation to prevent and combat trafficking în persons for the purpose of organ removal and trafficking în human organs
* United Nations Resolution 73/189: Strengthening and promoting effective measures and internaţional cooperation on organ donation and transplantation to prevent and combat trafficking în persons for the purpose of organ removal and trafficking în human organs
* 63rd World Health Assembly, Resolution WHA63.22 on human organ and tissue transplantation
* WHO guiding principles on human cell, tissue and organ transplantation, aş endorsed by the 63rd WHA, May 2010, Resolution WHA63.22
* Third WHO Global Consultation Executive Summary
* Third WHO Global Consultation Note from the Secretariat
* Aide - Mémoire on key safety requirements for essential minimally processed human cells and tissues for transplantation
* Aide-Memoire: Access to safe and effective cells and tissues for transplantation
* Global Glossary
* The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism.
* Madrid Resolution on organ Donation and Transplantation
* Report of the Madrid Consultation Part 1
* Part 2: Reports From the Working Groups
* Barcelona Principles on the use of human donated tissue for ocular transplantation, research, and future technologies

**ABREVIERI ȘI ACRONIME**

|  |  |
| --- | --- |
| Ag | Antigen |
| AgHBc | Antigenul central al hepatitei B |
| AgHBs | Antigenul de suprafață pentru hepatita B |
| ANT | Agenția Națională de Transplant |
| CD4+/CD8+ | Limfocite T pozitive pentru glicoproteinele-receptor CD4/CD8 (*cluster of differentiation*) |
| CUIT | Cod unic de identificare a țesutului |
| DZ | Diabet zaharat |
| EBA | Asociația Europeană de Arsuri (*European Burn Association*) |
| FDA | Administrația Americană pentru Alimente și Medicamente (Food and Drug Administration) |
| GPA | Alogrefe tegumentare prezervate în glicerol/glicerolizate (glycerol preserved allografts) |
| HIV | Virusul imunodeficienței umane |
| HLA | Antigenele leucocitare umane |
| IAS | Incident advers sever |
| IgG/M | Imunoglobulina G/M |
| ISBI | Societatea Internațională de Arsuri (*Internaţional Society for Burn Injuries*) |
| RCP | Resuscitare cardio-pulmonară |
| MHC | Complexul major de histocompatibilitate |
| NAT | Testul acidului nucleic |
| NET/TEN | Necroza epidermică toxică (*Toxic Epidermal Necrolysis*) |
| NK | Limfocite *natural killer* |
| RAS | Reacție adversă severă |
| RNT | Registrul național de transplant |
| s.a. | Suprafața arsă (exprimată în procente, raportat la suprafața corporală totală) |
| s.c. | Suprafață corporală |
| VHB | Virusul hepatitic B |
| VHC | Virusul hepatitic C |

**GLOSAR**

|  |  |
| --- | --- |
| Donator | subiectul în viaţa sau subiectul în stare de moarte cerebrală care, în scop terapeutic, donează ștesuturi şi/sau organe umane. |
| Primitor | subiectul care beneficiază de realizarea unui transplant |
| Prelevare | recoltarea de ţesuturi şi/sau organe umane sănătoase, morfologic şi funcţional, în vederea realizării unui transplant |
| Transplant | Activitatea medicală complexă care, în scop terapeutic, înlocuieşte ţesuturi şi/sau organe umane compromise, morfologic şi funcţional, din corpul unui subiect uman cu alte structuri similare, dovedite ca fiind sănătoase, recoltate de la un alt subiect uman. |
| Procurare | procesul prin care țesuturile sau celulele umane devin disponibile pentru procesare |
| Procesare | totalitatea operațiunilor legate de recepționarea/identificarea, prepararea, controlul biologic și validarea obligatorii prin lege, conservarea și ambalarea țesuturilor și celulelor destinate utilizării terapeutice umane |
| Stocare | păstrarea alogrefelor tegumentare în condiții corespunzătoare, controlate, până la momentul distribuției |
| Carantină | statusul celulelor sau țesuturilor prelevate, în așteptarea deciziei privind acceptarea sau respingerea lor pentru utilizarea terapeutică umană |
| Distribuție | eliberarea din stoc, transportul și livrarea de țesuturi sau celule destinate utilizării terapeutice umane |
| Trasabilitate | ansamblul informațiilor și al măsurilor, documentate și înregistrate, care permit:  1. stabilirea legăturilor între donator și banca de țesuturi producătoare, pe de o parte, și primitor și unitatea sanitară acreditată care utilizează țesuturile sau celulele, pe de altă parte;  2. urmărirea și identificarea țesuturilor sau celulelor pe parcursul fiecărei etape, de la procurare, procesare, control și conservare până la distribuția la primitor sau până la distrugerea lor;  3. identificarea tuturor datelor relevante legate de produsele terapeutice anexe și materialele care vin în contact, în timpul procesării, cu țesuturile și celulele umane |
| Incident advers sever | orice eveniment inoportun legat de procurarea, controlul, procesarea, conservarea și distribuția de țesuturi și celule umane, susceptibil de a transmite o boală contagioasă, de a provoca decesul sau condiții amenințătoare pentru viață, de a produce o invaliditate sau o incapacitate la primitori ori de a provoca sau prelungi spitalizarea ori morbiditatea |
| Reacție adversă severă | o reacție neprevăzută, inclusiv o boală contagioasă, amenințătoare pentru viață, la donator sau la primitor, asociată cu procurarea ori cu utilizarea terapeutică umană de țesuturi sau celule, care este mortală ori pune viața în pericol, care determină o invaliditate sau o incapacitate, provoacă ori prelungește spitalizarea sau morbiditatea |
| Bancă de țesuturi/piele | o unitate medicală specializată și individualizată, secție a unui spital sau a altei instituții sanitare publice ori private, care este acreditată pentru activități de prelevare, procesare, control biologic, validare, conservare, stocare și distribuție de țesuturi și celule umane/tegument uman |
| Utilizare alogenică | țesuturi prelevate de la o persoană și utilizate terapeutic pentru altă persoană |

**2. NOȚIUNI DE BAZĂ LEGATE DE CONTEXTUL CLINIC ÎN CARE INTERVINE TRANSPLANTUL DE PIELE**

**2.1 Tegumentul**

Tegumentul este cel mai mare și mai greu organ al corpului, cântărind aproximativ 15-20% din greutatea corporală a fiecărui individ (ca valoare absolută putând varia între 3,5 kg și10 kg), având o suprafață medie de 1,8 – 2 m2 la adult. Tegumentul este cel mai important organ imun și este constituit din epiderm, responsabil de bariera mecanică și microbiană și derm, ce asigură rezistența mecanică, forța și elasticitatea, sub care se află țesutul celular subcutanat (paniculul adipos)[48]. Stratul bazal al epidermului este ferm atașat de derm printr-o rețea complexă alcătuită din fibre de colagen de tip IV și VII, printre altele. Când această rețea devine nefuncțională, apar tulburări importante, cum este cazul în afecțiuni ca epidermoliza buloasă și necroza epidermică toxică (NET).

Funcțiile tegumentului sunt complexe și deosebit de importante pentru echilibrul organismului și pentru buna desfășurare a tuturor proceselor fiziologice ale acestuia. Cea mai importantă este funcția de protecție, care oferă o barieră fizică (mecanică) împotriva agresiunilor mediului extern cu care pielea intră în contact, termice sau mecanice (frecare), precum și protecție împotriva agresiunilor bacteriene și controlul homeostaziei apei și a substanțelor solubile. Pielea este totodată și o barieră chimică, prin stratul de melanină care previne deteriorarea ADN-ului celular sub acțiunea nocivă a radiațiilor UV și îl conservă, de pH-ul acid şi sebumul care împiedică proliferarea bacteriană și fungică la nivel tegumentar. Nu în ultimul rând, protecția se referă la bariera biologică (imunologică) asigurată de celulele Langerhans și macrofagele dermice.

Funcția de termoreglare asigură menținerea constată a temperaturii corporale și adaptarea la variațiile înregistrate de temperatura ambientală, prin scăderea sau creșterea producției de transpirație. Păstrarea temperaturii corporale este asigurată și datorită existenței unor anexe ale pielii, cum este cazul firelor de păr, precum și a stratului adipos subcutanat. Acesta din urmă reprezintă în același timp și o formă importantă de stocare a energiei sub formă de grăsime.

Funcția senzorială se referă la sensibilitatea cutanată, asigurată de corpusculii Meissner, celule Merkel, corpusculii Krause, corpusculii Pacini, corpusculi Ruffini și terminaţiile nervoase libere, care reglează interacțiunea corpului cu obiectele care îl înconjoară.

Funcţia metabolică se referă în primul rând la sinteza vitaminei D3, cu rol fundamental în metabolismul calciului și formarea adecvată a țesutului osos. Pielea poate de asemenea să contribuie la eliminarea excesului de microelemente prin sudoare (acid lactic, săruri și metaboliţi azotaţi etc.). În același timp, are și rol secretor prin glandele sebacee holocrine și glandele sudoripare apocrine, și rol în osmoreglare, cu menținerea echilibrului hidro-electrolitic şi proteic, asigurând presiunea osmotică constantă prin controlul tegumentar al pierderilor de apă, ioni, proteine.

Alte funcții ale pielii: funcția regenerativă și reparatorie, prin acțiunea keratinocitelor care constituie o sursă bogată de factori chemotactici și de creștere, esențiali pentru modelarea răspunsului imun și vindecarea rănilor; funcții psihologice, sociale, sexuale (prin producerea de către glandele sudoripare apocrine și a altor glande tegumentare a feromonilor), permiterea mișcării și creșterii organismului etc.

În momentul în care un mecanism patologic (agresiune termică, chimică, electrică, afectarea vascularizației și troficității locale etc.) întrerupe continuitatea acestui strat protector și îl distruge pe suprafețe variabile, organismul rămâne expus diferitelor tipuri de agresiune ale mediului extern, concomitent fiind perturbate și celelalte procese imune, metabolice și de alte tipuri care se desfășoară în mod obișnuit la nivelul tegumentului indemn. Apar pierderi lichidiene importante, imediate, atât direct cât și prin evaporare, situație care poate merge până la stare de șoc hipovolemic, dacă suprafața afectată este mare (așa cum se întâmplă în cazul arsurilor extensive). Odată cu lichidele, survin și pierderi proteice substanțiale, cu modificarea presiunii coloid osmotice și apariția edemului. În același timp, contaminarea microbiană a zonelor neprotejate de piele se poate transforma în infecție sistemică și chiar sepsis, iar țesuturile subiacente pot prezenta semne de deshidratare care pot duce ulterior până la moarte celulară și aprofundarea leziunilor.

**2.2 Arsura**

Arsura reprezintă cel mai sever tip de traumatism pe care îl poate suferi o ființă umană, fiind o urgență medico-chirurgicală. Leziunile de arsură au potențial invalidant semnificativ, costuri ridicate de îngrijire și un impact psiho-social considerabil, ale cărui consecințe se pot constata după ani sau chiar decenii de la momentul accidentului, dacă este vorba de copii.

Arsura se definește că leziunea suferită de tegument și țesuturile subiacente în urma expunerii la temperaturi ridicate sau la alte forțe fizice sau substanțe chimice care au ca efect degajarea de căldură. Este vorba de o patologie complexă, cu afectare atât locală cât și sistemică, ce necesită adesea tratament de lungă durată și îngrijiri specializate realizate în cadrul unor structuri medicale dotate cu aparatură specifică de ultimă generație. Tratamentul pacienților arși se face în cadrul unor echipe multidisciplinare, care, în afară de chirurgul plastician, trebuie să cuprindă și anestezist specializat în terapia intensivă și reanimarea pacientului ars, fiziokinetoterapeut, psiholog, personal mediu special instruit, asistent social, precum și posibilitatea de acces la alte specialități medicale.

Statistica Organizației Mondiale a Sănătății din 2018[30] arată că arsurile produc 180.000 de morți anual, iar cele care nu se soldează cu deces sunt o cauză majoră de morbiditate. Astfel, supraviețuitorii arsurilor au nevoie de perioade lungi de spitalizare și se confruntă cu desfigurare și dizabilitate, ceea ce atrage după sine stigmatizare și neacceptare din partea comunității în care pacientul este nevoit să se întoarcă odată cu încercarea de revenire la viața de dinainte de accident.

Arsurile se află în topul cauzelor pentru DALY (anii de viață ajustați în funcție de incapacitate) în țările în curs de dezvoltare și aproape jumătate din cazurile totale de arsuri dintr-o populație se produc la copil. În ceea ce privește impactul economic, în anul 2000, în SUA s-au cheltuit mai mult de 211 milioane de dolari pentru îngrijirile directe ale copiilor cu arsuri, iar în 2007, în Norvegia s-au cheltuit mai mult de 10,5 milioane de euro pentru managementul spitalicesc al arsurilor.

Profunzimea unei arsuri se exprimă în grade, în funcție de structurile morfologice afectate. Evaluarea se face în practica clinică pe baza aspectului plăgii arse.

• Arsura superficială, epidermică, de gradul I: interesează numai epidermul și se însoțește de eritem, edem, durere, fără formare de flictene. Nu necesită tratament decât dacă afectează o suprafaţă întinsă a corpului şi se asociază cu simptome generale. Leziunile locale se remit spontan în 3-5 zile, fără să lase semne permanente, ci doar hiperpigmentare tranzitorie, iar situația tipică este arsura solară.

• Arsura parţială superficială (dermică superficială, gradul IIA): interesează epidermul şi dermul superficial, papilar, cu formarea de flictene (vezicule) cu conţinut serocitrin; membrana bazală a epidermului nu este distrusă în totalitate, rămânând rezerve epiteliale de la acest nivel și de la cel al anexelor pielii care favorizează vindecarea spontană; dermul este roz, umed, foarte dureros, cu puls capilar prezent, sensibil la vitropresiune; apare și edemul lezional și perilezional. Vindecarea spontană survine în 7-14 zile, fără cicatrici permanente, dar cu posibile modificări de pigmentare.

• Arsura parţială profundă (dermică profundă, gradul IIB): interesează epidermul şi dermul superficial şi profund, reticular, membrana bazală fiind distrusă în totalitate, la fel și capilarele de la acest nivel, ceea ce are drept consecință un puls capilar întârziat sau absent. Aspectul este de flictene (vezicule) cu conţinut serocitrin, posibil și cu elemente sangvine, după debridarea cărora se observă derm roz-albicios, umed, dureros la un nivel mai redus față de arsură parțială superficială; are loc parțial și coagularea terminațiilor nervoase cu diminuarea sensibilității. Vindecarea se produce într-un interval de 14-21 zile sau mai mult, pe baza rezervelor epiteliate de la nivelul glandelor sebacee și foliculilor piloși, situate profund în hipoderm și prin granulare, contracția plăgii și epitelizare marginală, cu formarea de cicatrici definitive. Acest tip de arsură are indicaţie de grefare pe zone funcţionale sau când sunt implicate suprafețe extinse, pentru a preveni formarea de cicatrice hipertrofice retractile cu impact asupra bunei funcționări a respectivelor regiuni.

• Arsura totală („toată grosimea dermului”, gradul III): interesează epidermul şi tot dermul, cu distrugerea plexurilor vasculare și coagularea terminațiilor nervoase, și se prezintă ca o escară albă sau alb-cenușie, avasculară, insensibilă, inițial nedureroasă prin comparație cu arsurile de grad I-II. Nu se vindecă spontan, cu excepția cazurilor care interesează suprafețe foarte mici, când are loc închiderea prin epitelizare marginală în timp îndelungat. În rest, are întotdeauna indicaţie chirurgicală și lasă cicatrici definitive.

• Arsură de gradul IV – carbonizarea, se referă la distrugerea în totalitate a epidermului și dermului, și în plus a structurilor subdermice: fascie, muşchi, tendoane, nervi, vase, structuri osteoarticulare. Etiologia acestor arsuri foarte profunde este flacăra sau curentul electric, și sunt grevate de un risc crescut de pierdere a segmentului afectat (amputaţii). Necesită tratament chirurgical de urgenţă, prin practicarea inciziilor de degajare/ decompresiune, urmate în alt timp operator de excizia escarei postcombustionale și grefare.

Tratamentul arsurilor are o componentă sistemică și una locală, ghidate de mecanismele etiologice și fiziopatologice ale arsurii, care descriu atât modificări locale la nivelul plăgii arse și în zonele aflate în imediata vecinătate, dar și modificări sistemice la distanță, date de efectul mediatorilor inflamatori descărcați permanent în circulație de la nivelul plăgii arse.

Tratamentul sistemic se referă în principal la suplinirea pierderilor lichidiene care se instaurează imediat după pierderea protecției oferite de piele, prin administrare intravenoasă a cantităților necesare de lichide și electroliți, precum și de proteine, prevenirea complicațiilor septice, terapia durerii, suportul nutrițional și imunologic. Tratamentul local are în vedere îngrijirea corespunzătoare a plăgii arse, în vederea închiderii definitive cât mai rapide a defectelor tegumentare apărute în urma arsurii. Pentru arsuri afectând suprafețe limitate, sau în cazul unor profunzimi intermediare, tratamentul conservator care are drept efect epitelizarea spontană este o soluție terapeutică viabilă. Atunci când suprafața arsă este mare, ca și pentru zonele de arsură profundă sau toată grosimea, trebuie să se intervină chirurgical, pentru a îndepărta escara postcombustională, singurul tratament etiologic capabil să întrerupă cascada inflamatorie. Soluția de acoperire este prin transplant de piele – autogrefe, recoltate din zone anatomice ale aceleiași persoane, care nu au fost afectate de arsură. Supravieţuirea pacienţilor cu arsuri extensive a fost net ameliorată de tehnicile de excizie și grefare precoce[31], introduse pe scară largă după 1970, operație care se practică sub anestezie generală. În cazul arsurilor ce nu depăşesc 50-60% din suprafaţa corpului, acoperirea tegumentară poate fi de la început realizată prin autogrefare, aceasta reprezentând soluția optimă. Au fost dezvoltate o serie de tehnici cu ajutorul cărora suprafața de piele recoltată cu ajutorul electrodermatomului este ulterior expandată în proporții care merg de la 1:1,5 până la 1:9, cu ajutorul unor tehnici de expandare a autogrefei, dezvoltate de Tanner[49] și Meek[37] în anii 1950-1965, cea din urmă fiind reluată și perfecționată după 1990[39].



**Fig.1 Dermatom și skin graft mesher pentru microgrefele Meek**

  

**Fig. 2 Microgrefe prelucrate prin tehnica Meek**

Problemele tehnice cele mai serioase şi deciziile cele mai dificile privesc situaţia extremă a arsurilor predominant profunde, ce depăşesc 60% din suprafaţa corpului, când rezerva de tegument indemn ce poate fi folosită ca zonă donatoare este în mod evident depăşită de amploarea leziunilor, şocul postarsură este sever, pronosticul vital este rezervat şi depinde în mod cert de precocitatea tratamentului chirurgical. În aceste situaţii este absolut necesară utilizarea unor tehnici de acoperire tegumentară temporară.

**2.3 Transplantul de piele**

Tegumentul uman a fost primul țesut uman transplantat, atât ca autogrefă, cât și ca alogrefă. Prima utilizare a unui transplant de piele sub formă de autogrefă a fost descrisă de Reverdin în anul 1871, moment care a însemnat apariția în arsenalul terapeutic chirurgical a unei soluții simple și ușor de realizat pentru închiderea defectelor tegumentare. A urmat o perioadă de ajustări ale tehnicilor de recoltare și de grefare, dar în acea perioadă grefele tegumentare nu puteau fi utilizate decât pentru acoperirea unor suprafețe de mici dimensiuni, de exemplu a unor leziuni ulcerate.

Un deceniu mai târziu a fost raportată de către Girdner prima utilizare de alogrefe cutanate pentru acoperirea plăgilor arse. Încercările de stocare a tegumentului recoltat de la donatori au început să se realizeze abia la începutul secolului XX, Wentscher publicând în 1903 prima prezervare a tegumentului recoltat, acesta fiind refrigerat timp de până la 14 zile. După alte trei decenii, a fost raportată prima utilizare a alogrefelor pentru tratamentul arsurilor extensive la copil (Bettman, 1938). În același timp, s-au făcut importante progrese tehnice legate de modalitatea de recoltare a grefelor de piele, atât pentru utilizare autologă, cât și ca alogrefe. Dacă la început recoltarea se făcea cu diferite tipuri de cuțite și lame, în 1939 Padgett a inventat primul dermatom mecanic, iar din 1948 fost dezvoltat și perfecționat dermatomul electric Brown, ale cărui principii de design și funcționare există și la aparatele folosite în prezent. Acesta a fost momentul în care chirurgul plastician putea să recolteze pielea într-un mod mai uniform, de pe suprafețe extinse, permițând totodată vindecarea optimă a zonelor donatoare.

În 1949 a fost înființată prima bancă de piele în cadrul unui spital militar al Marinei Statelor Unite, moment care a marcat începutul cercetărilor legate de modul optim de recoltare, transport, stocare și utilizare ulterioară a alogrefelor cutanate. În afară de refrigerare, au fost introduse metode de păstrare prin crioprezervare simplă sau prin imersia prealabilă în soluție de glicerol, care a demonstrat formarea cu o rată mai scăzută a cristalelor de gheață în țesuturile congelate. Cercetările au pus în evidență și proprietățile de pansament biologic ale alogrefelor, din punct de vedere mecanic și fiziologic. A fost deasemenea constatat beneficiul utilizării de alogrefe pentru a reduce incidența infecțiilor bacteriene locale și pentru a stimula granularea și neovascularizarea patului de grefare.

Începând cu 1971 au început să apară băncile de piele în cadrul spitalelor civile, acestea fiind cel mai frecvent asociate acelor instituții spitalicești în care existau și centre de arsuri cu experiență și cazuistică importantă. Tot acest parcurs a condus la concluzia, valabilă până în prezent, că alogrefele tegumentare continuă să fie o modalitate foarte bună, considerată ideală de o parte din specialiști, pentru acoperirea temporată a leziunilor extensive sau excizate cu defecte cutanate și de părți moi, în special în cazurile în care nu există disponibilitate suficientă pentru transplant tegumentar autolog, sau când se intenționează per primam o acoperire temporară în vederea unei mai bune pregătiri a patului de grefare pentru acoperirea ulterioară definitivă.

Acoperirea tegumentară temporară favorizează vindecarea arsurilor parțiale (pansament biologic) și acoperirea temporară a plăgilor profunde (arsuri excizate, traumatisme complexe cu pierdere de părți moi) până la momentul autogrefarii. Scopul acoperirii tegumentare temporare este favorizarea vindecării plăgii și prevenirea infecției și a pierderilor tisulare suplimentare până la momentul la care acoperirea tegumentară definitivă este tehnic posibilă.

În prezent, alogrefele sunt, în marea majoritatea a centrelor de arsuri, resursa terapeutică cea mai frecvent utilizată în practică, pentru acoperirea temporară a zonelor excizate, în cazul arsurilor extensive. Alogrefele proaspete şi cele crioprezervate sunt ţesuturi vii, care se integrează şi se vascularizează; în următoarele 2-4 săptămâni, acestea suferă procesul natural de respingere a ţesuturilor non-self. În cazul particular al arsurii, tratamentul imunosupresor menit să contracareze fenomenul de respingere nu este nici necesar, nici logic, deoarece alogrefele trebuie îndepărtate progresiv şi înlocuite cu autogrefe cutanate (singura modalitate de închidere definitivă a plăgii). Pe măsură ce starea pacientului se ameliorează şi zonele donatoare proprii se vindecă sau devin abordabile, se procedează la înlocuirea alogrefelor cu autogrefe, de preferat înaintea instalării reacţiei de respingere. Alogrefele conservate în glicerol 85% (GPA) sunt frecvent utilizate ca pansament biologic, atât în arsuri masive excizate cât şi în arsuri parţiale neexcizate, în special la copil. GPA aderă la plagă dar nu se vascularizează, fiind progresiv îndepărtate pe măsură ce se produce vindecarea subiacentă în arsurile parţiale sau sunt înlocuite cu autogrefe în arsurile totale.

**Avantajele alogrefei cutanate:**

• structura bilaminată identică cu tegumentul distrus.

• revascularizare posibilă în cazul alogrefelor proaspete și crioprezervate (integrare a alogrefei).

• prezența structurilor dermice, care pregătesc patul receptor pentru autogrefare (esențial în cazul arsurilor toată grosimea, extensive, excizate suprafascial).

**Dezavantaje și limite ale alogrefei**:

• rejecție la 2-4 săptămâni (soluție temporară de acoperire, care trebuie înlocuită progresiv cu autogrefe sau, în cazurile extreme ale arsurilor toată grosimea ce depășesc 80% s.c., cu ajutorul culturilor celulare/migrogrefelor Meek).

• dificil de obţinut.

• necesita costuri de recoltare, testare, stocare.

• risc de contaminare (mult diminuat în cazul alogrefei prezervate în glicerol 85%).

**Proprietățile benefice ale alogrefei cutanate**:

• previne desicarea patului receptor.

• promovează dezvoltarea patului dermic.

• reduce pierderile lichidiene prin evaporare.

• reduce pierderile de căldură și deci consumul metabolic.

• limitează proliferarea bacteriană.

• previne pierderile exsudative de proteine și pierderile de eritrocite.

• reduce durerea și disconfortul pacientului.

• favorizează reabilitarea precoce.

• protejează structurile subdermice expuse (tendoane, vase, nervi).

• favorizează vindecarea în cazul arsurilor parțiale neexcizate (pansament biologic).

**2.4 Donarea de piele**

Donarea de piele poate fi făcută atât de către donatori în viață, cât și de către persoane decedate care au consimțit când se aflau în viață pentru donarea de organe și țesuturi, inclusiv piele, sau ai căror reprezentanți legali și-au exprimat acordul pentru donare după confirmarea morții cerebrale sau a morții prin insuficiență circulatorie.

Pielea prelevată de la donatorii cadavru este în general prelucrată în vederea stocării la banca de piele și a utilizării ulterioare, atunci când se fac solicitări de la clinicile unde sunt tratați pacienții cu arsuri extensive.

În cazul donatorilor în viață, există două situații diferite care pot duce la donarea de piele:

* persoanele înrudite sau apropiate de un pacient cu arsuri extensive, care doresc să doneze pentru a ajuta la tratamentul marelui ars și a-i îmbunătăți șansele de supraviețuire, atunci când nu există rezerve suficiente de alogrefe tegumentare la banca de piele, când banca de piele, din diferite considerente, nu mai este funcțională, sau acolo unde nu există nici o bancă de piele. În acest caz, donarea se face în mod explicit pentru un anumit primitor, iar alogrefele urmează a fi utilizate în stare proaspătă, refrigerate, după prealabila evaluare a stării de sănătate a donatorului și analizele serologice și microbiologice care se impun (detaliate la capitolul 6), pentru respectarea criteriilor de calitate și siguranță pentru primitor.
* persoanele care sunt supuse unor intervenții chirurgicale de remodelare corporală, de tipul abdominoplastie, mastopexie, brahioplastie etc., pot opta ca excesul de tegument care este îndepărtat în timpul operației să fie donat pentru utilizare ulterioară la alți pacienți. Acest tip de donare de piele este însă grevat de o serie de dificultăți tehnice care se referă la faptul că, spre deosebire de pielea recoltată de la donatorul cadavru sau de cea donată special pentru un pacient cu arsuri extensive, care este piele liberă despicată, după remodelarea corporală se obține piele cu toată grosimea și țesut adipos subcutanat, care nu poate fi utilizată ca atare, trebuind să fie degresată, eventual îndepărtându-se și ceva din grosimea stratului dermic. Indicația de utilizare a pielii donate în acest context poate fi mai degrabă pentru defecte cutanate cronice, dar limitate ca suprafață (vezi capitolul 3), sau pentru prelucrare ulterioară prin dezepidermizare și eliminarea componentei celulare de la nivelul dermului, în vederea obținerii de matrice dermice acelulare (acest mod de folosire fiind condiționat de existența unui laborator specializat în cadrul băncii de piele care să poată realiza aceste manevre din punct de vedere tehnic, oferind garanții legate de calitatea produsului final). Indicațiile mai detaliate privind situațiile clinice în care se recomandă utilizarea matricei dermice acelulare sunt prezentare în capitolul 7.

**2.5 Noțiuni generale despre imunologia transplantului de piele**

După ce alogrefa tegumentară este utilizată pentru acoperirea defectelor rezultate în urma exciziei plăgilor arse la primitor, celulele dendritice dermice și celulele Langerhans migrează în sistemul limfatic al primitorului, prezentând antigene către limfocitele T (CD4+ și CD8+)[6]. Acestea sunt activate pe trei căi distincte de recunoaștere a aloantigenelor: calea directă, calea indirectă și cea semidirectă, oricare dintre acestea putând fi suficientă pentru declanșarea răspunsului citotoxic mediat de limfocitele T și pentru inițierea respingerii acute a alogrefei tegumentare.

În răspunsul imun sunt de asemenea implicate și celulele NK și limfocitele B, care, în final, ajung să distrugă celulele provenite de la donator, limfocitele B fiind probabil implicate, printr-un mecanism indirect de activare, și în fenomenul de respingere cronică a grefei[18].

**2.6 Respingerea (rejetul) alogrefei tegumentare**

Spre deosebire de transplantul de organe, alogrefa tegumentară are numai o durată limitată de viață după transplantarea la primitor. Atunci când sistemul imunitar al acestuia recunoaște aloantigenele din tegumentul provenit de la donator, apare răspunsul imun ce are ca punct final distrugerea celulară și respingerea grefei. Se consideră că respingerea este completă atunci când alogrefele au fost lizate sau când devin maro la culoare, au un aspect uscat, și pot fi îndepărtate ușor asemenea unor cruste[40].

Prezența componentei celulare, și în special a celulelor Langerhans din structura epidermului, reprezintă elementul declanșator, invariabil, al reacției de inflamație acută, care antrenează respingerea alogrefei tegumentare datorată răspunsului imun, ceea ce înseamnă liza/necroza acesteia. Durata de viață a alogrefelor tegumentare, așa cum este raportată în literatură[56], este în general de 2-3 săptămâni, și doar în cazuri excepționale mai mult. Progresele făcute în domeniul terapiei intensive a marelui ars, și în special al nutriției individualizate, pot deasemenea să influențeze durata de supraviețuire a alogrefelor tegumentare. Cu toate acestea, acest interval de timp este suficient pentru a permite reutilizarea zonelor donatoare de autogrefe, care ajung la reepitelizare și sunt pregătite pentru o nouă recoltare care va restrânge suprafața de defect tegumentar la pacienții cu arsuri extensive. Dacă totuși, încă nu există resurse pentru autogrefe, se poate face o nouă intervenție de acoperire cu alogrefe, valorificând astfel proprietățile de barieră ale acestora, precum și rolul de favorizare în formarea unui pat de granulație favorabil pentru autogrefarea ulterioară.

Toate încercările de tratamente imunosupresoare sistemice, realizate folosindu-se exemplele imunosupresiei post-transplant utilizate în cazul transplantului de organ, au avut rezultate modeste legate de prelungirea duratei de viață a alogrefelor, întreruperea tratamentului ducând aproape invariabil la continuarea cascadei imunologice și la respingerea alogrefei în câteva zile. Au existat studii care au pus în evidență o creștere a durata de viață a alogrefelor prin tratamentul preliminar, local, al alogrefelor cu agenți imunosupresori (corticoizi)[61], ca modalitate de a reduce capacitatea celulelor Langerhans și celulelor dendritice de a stimula răspunsul imun al primitorului prin activarea limfocitelor T.

Singurele cazuri de reușită și de supraviețuire pe termen lung a alogrefelor în absența imunosupresiei a fost în cazul transplantului de la un individ identic din punct de vedere genetic, mai exact atunci când donatorul și primitorul erau gemeni identici, cu potrivire adevărată de HLA[43]. Altfel, chiar și în situația existenței unei înrudiri genetice între donator și primitor, apare respingerea acută a alogrefei, pe care imunosupresia o poate doar întârzia. Cu toate acestea, sunt extrem de rare în practica curentă situațiile în care să existe legătură genetică între donatorul și primitorul de piele.

**3. INDICAȚII DE TRANSPLANT**

Transplantul tegumentar alogenic este necesar în acele cazuri în care capacitatea de a acoperi defectele tegumentare cu autogrefe este depășită, situație întâlnită în principal la pacienții care au suferit arsuri extensive parțial profunde sau toată grosimea dermului, cu interesare a peste 60% din suprafața corporală totală.

Pentru acești pacienți, alogrefele tegumentare acționează ca un pansament temporar, care permit în primul rând îndepărtarea escarei postcombustionale și oferă o soluție de acoperire care pregătește patul de grefare pentru acoperirea ulterioară definitivă cu autogrefe, atunci când acestea vor deveni din nou disponibile prin reepitelizarea zonelor donatoare de la nivelul cărora s-a practicat deja o recoltare.

**Principalele beneficii ale utilizării alogrefelor sunt reprezentate de:**

* Controlul eficient al pierderilor lichidiene și proteice de la nivelul plăgilor lipsite de protecția tegumentară, menținerea homeostaziei pacientului prin reducerea pierderilor de căldură;
* Modularea stării hipermetabolice și îmbunătățirea ulterioară a stării nutriționale a pacientului;
* Creșterea răspunsului imunologic;
* Prevenirea infecțiilor și pregătirea patului de grefare, care ajunge să fie într-o formă mai bună pentru vindecare în momentul autogrefării,
* reducerea cicatrizării,
* controlul local al durerii,
* acoperire biologică de bună calitate până la vindecarea zonelor donatoare de unde să se poată recolta din nou autogrefe pentru închiderea definitivă.

Ținând cont de toate aceste elemente, se poate considera că pielea de la donatori este un element critic (și care poate salva vieți în unele cazuri) pentru tratamentul pacienților cu arsuri grave, după escarotomie.

O altă indicație de utilizare a alogrefelor cutanate, destinată tot pacienților cu arsuri extensive, este tehnica sandwich/Alexander[3], în care autogrefele care au fost expandate în raport mare (1:6-1:9) sunt protejate de vătămare mecanică, de deshidratare ori de infecție prin aplicarea unui strat de alogrefă, ce poate fi îndepărtată de la nivelul zonei grefate după un interval de 7-10 zile.



**Fig. 3 Reprodus după Alexander JW, MacMillan BG, Law E, Kittur DS. Treatment of severe burns with widely meshed skin autograft and meshed skin alograft overlay. J Trauma. 1981 Jun;21(6):433-8.**

Pe de altă parte, se consideră că alogrefele cutanate reprezintă un pansament biologic excelent pentru tratamentul altor tipuri de defecte tegumentare de mai mică extindere ca suprafață, precum ulcere venoase, escare de decubit, ulcere diabetice, plăgi chirurgicale, tulburări cutanate exfoliative precum necroza epidermică toxică (sindromul Lyell) și boli congenitale cu epidermoliză tegumentară. În aceste cazuri, alogrefele cutanate favorizează reepitelizarea și formarea de țesut de granulație, scurtează perioada de vindecare, asigură controlul durerii și protejează structurile importante (cum ar fi tendoane, os, cartilaj)[59]. Sunt de asemenea utilizate ca substituenți tegumentari care integrează componenta dermică în patul plăgii, conducând astfel la o vindecare mai fiziologică. Sursa pentru aceste alogrefe este reprezentată de piele recoltată de la donatorii de organe, pacienți aflați în moarte cerebrală sau moarte determinată de insuficiența circulatorie, menținuți în condiții fiziologice până la finalizarea prelevării tuturor organelor și țesuturilor pentru care s-a obținut consimțământul explicit de recoltare. Pe de altă parte, în cazul pacienților cu arsuri, prelevarea de alogrefe se poate face și de la donatori în viață, de obicei persoane înrudite, care sunt de acord să contribuie la tratamentul specific în acest mod. Pielea recoltată de la donatorul cadavru trebuie supusă testării microbiologice, prelucrării specifice și stocării într-o bancă de piele înainte de a fi utilizată, în timp ce pielea prelevată de la donatorul în viață presupune o testare prealabilă, o recoltare în condiții de asepsie la blocul operator, și utilizare imediată (intervențiile chirurgicale de recoltare de piele de la donator și de utilizare a acesteia ca alogrefă la pacientul ars putând avea loc concomitent) sau în decurs de câteva zile, timp în care tegumentul recoltat este refrigerat.

**4. EVALUAREA PRE-TRANSPLANT A PACIENTULUI**

În cazul transplantului de alogrefe tegumentare, evaluarea pretransplant a pacientului se referă la consultul preanestezic amănunțit care trebuie realizat înainte de orice intervenție chirurgicală de excizie și grefare la un pacient ars. Este important ca medicul anestezist să fie bine familiarizat cu fiziopatologia și mecanismele lezionale ale arsurii, și cu evoluția în timp a acesteia de la momentul accidentului până la vindecare.

Decizia legată de momentul realizării intervenției chirurgicale în care se vor folosi și alogrefele, raportat la momentul producerii arsurii, este luată de medicul anestezist împreună cu chirurgul plastician, ținând cont de starea generală a pacientului, care trebuie să fie deja stabil hemodinamic, și de disponibilitatea de soluții de acoperire pentru suprafețele ce urmează a fi excizate, fie cu autogrefe, fie cu autogrefe acoperite de alogrefe (tehnica Alexander), fie exclusiv cu alogrefe.

Evaluarea trebuie să aprecieze starea tractului respirator superior pentru pacienții care nu sunt deja intubați din ziua accidentului, existența sau nu a arsurilor de căi aeriene, precum și asocierea de arsuri intermediare sau profunde la nivelul extremității cefalice, situație care se complică inevitabil prin apariția edemului facial și laringian, la care se adaugă o mobilitate limitată a gâtului și o posibilitate mai restrânsă de deschidere a gurii în vederea intubării oro-traheale.

În cazul acestor pacienți este foarte importantă temperatura din sala de operație, ce trebuie să țină seama de statusul special al pacientului ars, lipsit de protecția termică oferită de tegumentul sănătos. Pentru a face termoreglare, acesta este obligat să deturneze resursele energetice de la procesul de vindecare a arsurilor. În cazul arsurilor severe, pacientul poate pierde până la 1ºC la fiecare 15 minute dacă nu sunt luate măsuri specifice și dacă este expus complet la temperatura ambiantă inadecvată[46]. Pierderile de căldură sunt mult mai accentuate în cazul pacienților pediatrici, din cauza raportului diferit dintre suprafața corporală și volumul organismului. Pentru a reduce riscul pierderilor de căldură, în afara încălzirii globale a saloanelor pentru arsurile grave și a sălilor de operație și pansament (temperatura optimă trebuie să fie de minim 25ºC), se mai pot folosi lămpi de încălzire sau straturi reflectorizante care să acopere pacientul, pături electrice cu flux de aer cald, administrarea de fluide intravenoase încălzite, precum și umidificarea gazelor anestezice.

Pregătirea preoperatorie a pacientului, realizată tot în cadrul echipei multidisciplinare, trebuie să analizeze și să stabilească zonele anatomice și suprafețele efective care urmează să fie excizate și grefate, pentru a putea astfel să se facă o estimare cât mai precisă a pierderilor de sânge asociate intervenției chirurgicale. În felul acesta se asigură disponibilitatea de produse sanguine (masă eritroctară, plasmă proaspătă congelată, masă trombocitară), pentru ca pacientul să poată fi menținut stabil pe durata operației și după aceasta, mai ales în condițiile în care, pentru pacientul ars, valorile de hemoglobină și capacitatea acesteia de a oxigena țesuturile au o influență extrem de importantă asupra evoluției zonelor excizate și a integrării grefelor de piele. Pentru aprecierea corectă a necesarului transfuzional al pacientului ars trebuie să se țină seama și de pierderile de sânge din perioada preoperatorie, de valorile anterioare ale hemoglobinei, de semnele vitale și debitul urinar. Evidențierea unei acidoze la nivel metabolic este un semn de oxigenare inadecvată la nivel tisular, situație care trebuie corectată[60].

Tehnicile chirurgicale utilizate pot duce la scăderea pierderilor de sânge (de exemplu, utilizarea de bandă hemostatică, infiltrarea de epinefrină înaintea exciziei, folosirea bisturiului electric pentru excizie suprafascială în loc de excizie tangențială cu electrodermatomul sau cuțitul Watson, aplicarea de bandaje compresive imediat după excizie etc.). În același timp, cu cât excizia este făcută la un interval de timp mai scăzut după producerea arsurii, volumul de sângerare intraoperatorie este mai redus, în timp, zona de sub plaga arsă ajungând mai hiperemică odată cu procesele de detersie și epitelizare/formare de țesut de granulație. Un alt element util legat de acest aspect este utilizarea intra și postoperatorie de acid tranexamic.

Nu în ultimul rând, trebuie făcută evaluarea riguroasă a pacientului din punct de vedere microbiologic, prin recoltarea de culturi din plagă anterior intervenției chirurgicale. Se evită astfel aplicarea alogrefelor pe un pat de grefare contaminat și riscul de apariție a unor infecții locale invazive cu potențial crescut de diseminare hematogenă și de instalare a unei complicații septice.

Pentru situațiile de utilizare a alogrefelor pentru acoperirea unor defecte tegumentare de mai mici dimensiuni la pacienți cu ulcere venoase, escare de decubit, ulcere diabetice, necroza epidermică toxică (NET) etc., evaluarea pretransplant este reprezentată de anamneza și examenul clinic complet al pacientului, care să înregistreze toate afecțiunile de care suferă acesta și tratamentele cronice pe care le urmează, în special pe cele care ar putea afecta bunul mers al intervenției chirurgicale: afecțiuni cardiace sau pulmonare, tulburări de coagulare, diabet zaharat etc. Medicul anestezist, în colaborare cu medicul curant și cu chirurgul plastician, vor putea alege varianta cea mai potrivită de anestezie pentru desfășurarea intervenției chirurgicale în siguranță.

**5. CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT, DE ALOCARE A GREFEI ȘI PRIORITIZARE**

Transplantul de alogrefe tegumentare este destinat în principal pacienților ce au suferit arsuri extensive, pe suprafețe care depășesc 60% din suprafața corporală totală, și ale căror resurse proprii de tegument sănătos sunt limitate. Până la vindecarea zonelor donatoare deja folosite în cadrul unei intervenții chirurgicale, și cu scopul de a îndepărta cât mai mult din plaga arsă în cel mai scurt timp, pentru a opri cascada imunologică și inflamatorie declanșată de la nivelul acesteia, care se află la originea tuturor tulburărilor sistemice descrise în cazul bolii arsului, alogrefele tegumentare reprezintă una din soluțiile de acoperire temporară disponibile.

Spre deosebire de alte organe, în cazul transplantului de piele, unicul criteriu care justifică solicitarea de transplant este prezența unui defect tegumentar pe suprafață mare, imposibil de acoperit rapid prin autogrefe din cauza disponibilității limitate de piele sănătoasă, sau a unui defect trenant, apărut în contextul unei troficități tegumentare alterate, justificate prin prezența unor afecțiuni de fond cronice (diabet zaharat, insuficiență venoasă, paraplegii etc.). Practic, în cazul pielii nu există o listă de transplant propriu-zisă, așa cum se întâmplă pentru organele solide, mai ales atunci când boala pentru care acesta este necesar este arsură, boală acută cu evoluție rapidă, al cărei prognostic este direct proporțional cu rapiditatea îndepărtării țesuturilor arse și cu închiderea definitivă a defectelor tegumentare.

Alocarea grefelor se va face în mod diferențiat, în funcție de tipul de transplant la care ne referim. Pentru pielea provenită de la donatori-cadavru, care a fost refrigerată sau stocată o perioadă la banca de piele, distribuirea se va face pe principiul *„primul venit primul servit*”, în funcție de disponibilitățile de tegument existente la un moment dat. Deoarece pielea nu necesită fenotipare a sistemului HLA, nu se pune problema, extrem de importantă pentru alte tipuri de transplant (inimă, ficat, rinichi etc.) a compatibilității imunologice între donator și receptor. Pentru piele nu trebuie identificat un donator compatibil, ceea ce face ca orice tip de tegument disponibil în momentul când apare un caz de arsură extensivă să poată fi utilizat ca alogrefă pentru acel pacient.

Cu toate acestea, în literatură sunt prezentate cazuri în care alocarea grefelor s-a făcut în funcție de compatibilitatea de grup sanguin și Rh[35]. Acest criteriu este legat și de modalitatea de conservare a tegumentului utilizată în cadrul băncii de piele (refrigerarea și crioprezervarea mențin viabilitatea celulară a tegumentului, spre deosebire de liofilizare sau sterilizarea cu radiații gama).

Pentru distribuirea de alogrefe de la banca de piele trebuie să existe:

* un consimțământ semnat de pacient sau de reprezentantul legat al acestuia cu privire la aplicarea de alogrefe tegumentare,
* solicitarea din partea conducătorului unității de arsuri/secției și/sau a medicului curant din clinica unde se va realiza operația de excizie a escarelor postcombustionale și grefare cu alogrefe
* istoricul medical al pacientului, care să includă profunzimea și suprafața de arsură, precum și existența sau nu a colonizării bacteriene a plăgilor arse (infecție locală).
* Suplimentar, se poate ține seama și de compatibilitatea de grup sanguin între donator și primitorul de grefă.

**6. ASPECTE LEGATE DE DONATOR**

**6.1. Evaluarea generală a donatorului**

Necesitarea realizării unei evaluări medicale corecte și complete a persoanelor care au fost de acord cu donarea de organe și țesuturi (indiferent dacă aceasta are loc în timpul vieții sau după decesul donatorului) este legată de necesitatea de a reduce la minimum riscul ca procedura de transplant a unor structuri necorespunzătoare din punct de vedere microbiologic sau structural să aducă prejudicii primitorului.

În cazul donatorilor în viață, atunci când donarea nu se referă la țesuturi care sunt oricum îndepărtate în timpul unor intervenții chirurgicale (de exemplu, operații de remodelare corporală), evaluarea trebuie să aprecieze dacă procesul de donare în sine nu va fi vătămător pentru donator și nu îi va produce daune ireversibile. În cazul donării de piele, în afara riscurilor legate de intervenția chirurgicală sub anestezie generală, care trebuie evaluate și discutate de la caz la caz cu potențialul donator și medicul anestezist, există riscul aproape inevitabil al apariției unor modificări definitive, după vindecare, în locurile de unde s-a recoltat pielea (de exemplu, modificări de pigmentare, de textură, formarea de cicatrice hipertrofice sau cheloide etc.). În momentul în care o persoană în viață dorește să doneze piele pentru un pacient cu arsuri extensive, trebuie să i se aducă la cunoștință toate aceste riscuri, astfel încât consimțământul pentru donare să se facă având la dispoziție toate informațiile, iar donatorul să își asume pe deplin și aceste posibile aspecte negative care însoțesc procesul de donare.

Pentru fiecare donator (atât donator-cadavru cât și donator în viață) trebuie să existe, sau să fie făcută o anamneză completă și corectă, pentru a consemna întregul istoric medical, social și personal al acestuia, cu scopul de a asigura cel mai înalt grad de siguranță cu privire la transplantul tegumentar. Istoricul medical va fi obținut de la donator, dacă este posibil, sau de la persoana cea mai apropiată care poate oferi aceste detalii referitoare la starea de sănătate și la stilul de viață al donatorului, la comportamente obișnuite, istoric de călătorie. Toate aceste elemente pot avea impact asupra calității pielii, precum și asupra statusului infecțios al donatorului. Pentru donatorii în viață trebuie efectuată și o evaluare psihologică înaintea donării.

Înainte de a trece la etapa următoare, de efectuare a analizelor de sânge pentru identificarea prezenței unor eventuale boli transmisibile, și de realizare a examenului clinic care să constate absența elementelor care ar contraindica donarea de piele, trebuie obținut consimțământul informat al donatorului (sau al reprezentantului legal al donatorului decedat) cu privire la donarea de țesuturi, și, în mod explicit, referitor la donarea de piele. Trebuie de asemenea verificată validitatea consimțământul semnat și trebuie confirmată identitatea donatorului, în conformitate cu legislația națională și cu normativele europene în vigoare, referitoare la aceste aspecte (vezi pct. 1.4).

**6.2. Testarea donatorului pentru identificarea bolilor transmisibile**

Este necesară efectuarea unui panel de analize serologice de screening pentru bolile transmisibile, care includ:

■ Anticorpi pentru virusul imunodeficienței umane, tip 1 și tip 2 (anti-HIV-1 și anti-HIV-2)

■ Testul acidului nucleic (NAT) pentru HIV-1

■ Antigenul de suprafață pentru hepatita B (AgHBs)

■ Nivelul total de anticorpi pentru antigenul central al hepatitei B (AgHBc - incluzând atât IgG cât și IgM)

■ Anticorpi pentru virusul hepatitei C (anti-VHC)

■ Testul acidului nucleic (NAT) pentru virusul hepatitei C (VHB)

■ Sifilis (se poate efectua un test specific non-treponemic sau treponemic)

■ Testul acidului nucleic (NAT) pentru virusul hepatitei B (VHC)

**6.3. Aspecte specifice legate de donarea de piele. Contraindicații ale donării**

În cazul denarii de piele, în afara evaluării fizice și a examenului clinic general descrise la punctul anterior, tegumentul donatorului trebuie inspectat atent înainte de recoltare, pentru a putea identifica eventualele aspecte care nu ar permite utilizarea pielii. Pielea trebuie examinată vizual în căutarea unor eventuale leziuni mecanice, plăgi deschise, dermabraziuni, nevi multipli (peste 100) sau nevi displazici, semne de dermatită, infecție locală, existența de cicatrice sau ectoparaziți. Rezultatul acestei examinări trebuie consemnat în documentele medicale ale donatorului. Criteriile de selecție pentru donatorii de piele se bazează pe o analiză a riscului legată de utilizarea ulterioară a acestor alogrefe la pacienți, cu scopul de a minimiza riscul de transmitere a unor boli către primitor și pentru a asigura o calitate corespunzătoare a pielii în vederea obținerii unor rezultate funcționale optime.

**Următoarele afecțiuni contraindică donarea de piele:**

* Boli autoimune și boli sistemice ale țesutului conjunctiv care afectează pielea;
* Boli care afectează dermul (de exemplu, mucinoza dermică, dermopatia fibrozantă nefrogenă, porfiria, lupusul eritematos);
* Toxicitatea tegumentară ca urmare a prezenței în piele de agenți toxici sau otrăvuri;
* Utilizarea sistemică de corticosteroizi sau boală Cushing, care induc atrofie tegumentară severă.

**Contraindicațiile relative ale donării de piele trebuie analizate individual, de la caz la caz, și se referă la**:

* Prezența unor leziuni extensive, hematoame sau cicatrice;
* Afecțiuni tegumentare cu implicare extinsă (de exemplu, psoriazis, eczeme);
* Ulcere tegumentare relevante, escare de decubit, stome, pioderma sau micoze;
* Tulburări tegumentare care interferă cu recoltarea sau care nu ar fi acceptabile din punct de vedere estetic pentru pacienți (de exemplu, tatuaje de mari dimensiuni, prezența icterului etc.);
* Diabet zaharat cu complicații tegumentare (de exemplu, ulcere diabetice, amputații, neuropatie). Este de menționat că prezența diabetului zaharat în formă compensată, înainte de instalarea neuropatiei și tulburărilor trofice, nu reprezintă o contraindicație pentru donarea de piele;
* Afecțiuni premaligne precum keratoza actinică sau boala Bowen;
* Existența de leziuni mecanice, termice sau microbiene în zonele de unde se recoltează pielea;
* Edem periferic masiv, indice de masă corporală mare (peste 40) sau status nutrițional deficitar al donatorului care afectează recoltarea sau reconstrucția corporală.

Deși nu există restricții formale legate de vârstă, practică obișnuită recomandă să nu se recolteze piele de la donatori cu vârsta mai mică de 15 ani. În același mod, nu a fost stabilită o limită superioară a vârstei până la care se poate face prelevarea de piele, dar există centre care nu folosesc tegumentul de la donatori cu vârsta peste 75 de ani. Aceste repere de vârstă rămân în final la latitudinea echipei de recoltare și a conducerii fiecărei bănci de piele, respectându-se de fiecare dată reglementările naționale aplicabile.

**7. TIPURI DE TRANSPLANT**

Alogrefele tegumentare reprezintă în prezent o modalitate foarte bună pentru acoperirea temporară a leziunilor extensive sau excizate cu defecte cutanate și de părți moi, în special în cazurile în care nu există disponibilitate suficientă pentru transplant tegumentar autolog, sau când se intenționează *per primam* o acoperire temporară în vederea unei mai bune pregătiri a patului de grefare pentru acoperirea ulterioară definitivă. Sunt deasemenea o soluție utilă pentru defecte mai restrânse ca suprafață, dar care implică zone cu o troficitate modificată.

Transplantul de piele se diferențiază fundamental de celelalte tipuri de transplant, în special de transplantarea organelor solide, deoarece, în principiu, nu trebuie căutată o compatibilitate a sistemului HLA sau a grupei sanguine. Alogrefele tegumentare sunt folosite pentru a realiza o acoperire temporară pe termen mediu, dar nu este de așteptat ca acestea să supraviețuiască definitiv la receptor, cum se întâmplă cu celelalte organe. În aceste condiții, oricine poate să fie donator pentru orice pacient care are nevoie de transplant.

Modalitatea de utilizare a alogrefelor tegumentare este sub formă de grefe de piele liberă despicată, recoltată cu electrodermatomul de la persoanele care și-au exprimat consimțământul pentru a deveni donatori de organe. După recoltare, există câteva opțiuni de stocare ce permit temporizarea utilizării. Alogrefele de piele liberă despicată pot fi folosite în stare proaspătă sau după crioprezervare, ceea ce le păstrează viabilitatea și permite vascularizarea pe patul receptor, această variantă fiind încă văzută ca *„standardul de aur”* pentru închiderea temporară a plăgilor arse[32]. Refrigerarea permite păstrarea timp de până la 7 zile, în schimb crioprezenvarea permite stocarea alogrefelor pentru perioade mult mai îndelungate. Pe de altă parte, există și opțiunea de conservare și utilizare în formă neviabilă, prin conservare în glicerol sau după liofilizare.

Alogrefele de piele liberă despicată viabile oferă o acoperire biologică durabilă până în momentul în care sunt respinse de gazdă, de obicei într-un interval maxim de 3 până la 4 săptămâni. A fost descrisă și utilizarea de medicamente imunosupresoare, care să prelungească supraviețuirea alogrefelor[2], dar această abordare nu a reușit să convingă specialiștii și să câștige un loc stabil în arsenalul terapeutic destinat pacienților cu arsuri extensive, de teama că aceste medicamente imunosupresoare să nu crească riscul de infecție locală sau sistemică a pacientului ars.

O utilizare frecventă a alogrefelor conservate în glicerol este ca pansament temporar pentru arsurile intermediare, parțial profunde (gradul IIB), situație caracteristică pentru arsurile prin lichide fierbinți la copii, acestea ajungând destul de frecvent să depășească 30% din suprafața totală a corpului.

Alogrefele sunt de asemenea utilizate în mod eficient în combinație cu autogrefe expandate cu ajutorul skin graft mesher-ului la pacienții cu arsuri extensive (tehnica „sandwich”), interstițiile grefei expandate fiind imediat închise de către stratul de alogrefă de deasupra, putând astfel să reducă stresul metabolic și inflamația locală.

Având în vedere că elementele declanșatoare ale reacției imunologice ale primitorului față de alogrefa tegumentară, ce are drept consecință în final respingerea și liza acesteia, au fost făcute cercetări cu scopul de a îndepărta elementele imunogenice și de a crește astfel șansa de supraviețuire a alogrefei pe termen indefinit. Rezultatul cercetărilor a fost reprezentat de obținerea unei structuri complet lipsite de elemente celulare, prin dezepidermizare și îndepărtarea celulelor dermice, această variantă procesată și modificată de alogrefă fiind matricea dermică acelulară[58]. Procesul de îndepărtare a celulelor se bazează pe diferite tratamente chimice, dar această primă variantă, realizată ca un produs comercial în Statele Unite, are ca principal dezavantaj un cost ridicat. Au fost de asemenea descrise și alte tipuri de tratamente aplicate alogrefelor cu scopul de a îndepărta componentă celulară, în afară de tratarea cu diferite clase de substanțe chimice: tratament enzimatic, biologic (EDTA), metode fizice etc[12].

Ulterior, în cadrul unei bănci de piele non-profit din Olanda, a fost dezvoltată o altă variantă de matrice dermică acelulară[40], care are ca punct de pornire alogrefele tegumentare prezervate în soluție de glicerol 85%, și ulterior tratate timp de 6-8 săptămâni cu soluție cu concentrație redusă de NaOH, ceea ce a condus la obținerea unui produs cu rezultate clinice satisfăcătoare, și cu costuri mai reduse față de varianta anterioară. În plus, prelucrarea primară cu glicerol oferă și o mai bună siguranță din punct de vedere bacteriologic, datorită efectului său antibacterian și antiviral.

În cazul utilizării acestor variante acelulare de transplant alogen, este necesară folosirea, într-un timp operator ulterior sau chiar în cadrul aceluiași timp operator[16], a alogrefelor de piele liberă despicată, expandate în funcție de contextul clinic și de rezervele tegumentare de autogrefe. Protocolul chirurgical poate fi completat prin utilizare în primele zile postoperator a terapiei prin presiune negativă, care reduce cantitatea de exsudat și o elimină eficient, asigură un grad mai bun de imobilizare a regiunii operate, cu efect benefic direct asupra integrării matricei dermice și a grefei de piele și stimulează revascularizarea, fiind totodată ușor tolerată de către pacient.

Avantajele utilizării matricei dermice acelulare în asociere cu autogrefa se referă la menținerea straturilor tegumentare într-o formă mai apropiată de cea fiziologică, la restabilirea unui grad de elasticitate mai bun datorită păstrării fibrelor de colagen, fibrelor elastice dermice și o mai bună rezistență mecanică. Un alt avantaj, cel puțin la nivel teoretic, este posibilitatea utilizării unor autogrefe tegumentare mai subțiri, ceea ce reduce timpul de vindecare al zonelor donatoare, reduce riscul formării de cicatrice patologice la nivelul zonelor donatoare, și oferă posibilitatea reutilizării mai rapide a acestora atunci când este necesar.

Indicațiile de utilizare ale matricei dermice acelulare provenite din alogrefe tegumentare umane după eliminarea componentei celulare sunt[13],[51]:

* În cazul arsurilor intermediare sau toată grosimea, ca substituent dermic, în asociere cu autogrefele, atât în cazul suprafețelor mari de arsură, cât și pentru cele mai restrânse, dar implicând zone funcționale. Utilizarea matricei dermice acelulare îmbunătățește calitatea cicatricelor și previne apariția retracțiilor articulare cicatriceale.
* În intervențiile de chirurgie plastică reconstructivă, dar și ca element complementar pentru chirurgia generală, ortopedie, chirurgia oncologică, chirurgia bariatrică, intervenții în sfera ORL (de exemplu, repararea defectelor de perete abdominal, reconstrucția de sân postmastectomie, rinoplastie etc.).
* Pentru acoperirea defectelor tegumentare cronice, în cazul ulcerelor venoase, piciorului diabetic sau escarelor de decubit, având un efect benefic asupra procesului de vindecare.
* Ca element adjuvant pentru închiderea defectelor profunde, care implică tegumentul și părțile moi subiacente, reprezentând o structură care promovează formarea de granulații și o acoperire de durată, atunci când sunt expuse în plagă structuri importante (os, tendon).
* Ca parte din tehnica de acoperire cu grefă compozită, pentru a restabili componenta dermică, în asociere cu autogrefe tegumentare subțiri sau keratinocite.

**8. ASPECTE TEHNICE SPECIFICE TRANSPLANTULUI DE PIELE**

**8.1. Banca de piele**

Utilizarea imediată a pielii recoltate de la donatori, în special atunci când este vorba de donatori-cadavru, este o eventualitate rar întâlnită în practica clinică. Chiar și varianta refrigerării, care nu permite decât conservarea pentru cel mult 2 săptămâni, nu poate întotdeauna să permită identificarea unui primitor care să aibă nevoie de tegumentul recoltat. În aceste condiții a apărut necesitatea identificării unor metode de prezervare care să ofere oportunitatea ca alogrefele de piele să fie utilizate în condiții optime de siguranță și calitate la un interval de timp mai îndelungat, și în locuri mai îndepărtate față de cel în care s-a realizat prelevarea inițială.

Băncile de țesuturi, și ulterior băncile de piele ca unități de sine stătătoare, au venit să răspundă acestei nevoi, modul lor de organizare și funcționare modificându-se și eficientizându-se o dată cu trecerea deceniilor, iar calitatea produselor prelucrare și stocate de acestea suferind de asemenea o continuă îmbunătățire. Primele bănci în care au fost păstrate alogrefele tegumentare au fost organizate în SUA, inițial în cadrul unor spitale militare, și abia după mai bine de două decade, și în sistemul civil, prima bancă de piele cunoscută fiind înființată în 1971[8]. În Europa, prima bancă de piele a fost deschisă câțiva ani mai târziu în Olanda[27], ulterior fiind create din ce în ce mai multe structuri similare peste tot în lume.

Prima bancă de piele din România a fost brevetată în 1998 de către prof. dr. Dan Mircea Enescu, în urma unui proiect de cercetare, și a funcționat până în 2018 în cadrul Clinicii de Chirurgie Plastică, Reconstructivă și Arsuri a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București. În cadrul acestei bănci de piele, tehnica de prelucrare a alogrefelor prelevate de la donator era crioprezervarea în azot lichid la o temperatură de ‑196°C. În prezent, în țara noastră nu există nici o altă bancă de piele funcțională.

Ținând cont de faptul că după 1990 utilizarea de alogrefe tegumentare în tratamentul arsurilor extensive a cunoscut o creștere semnificativă, băncile de piele au fost organizare în apropierea sau în cadrul centrelor de arsuri ori al spitalelor multidisciplinare ce aveau și secții de chirurgie plastică și arsuri, ele trebuind să aibă legături strânse atât cu centrele acreditate pentru prelevarea de organe și țesuturi de la donatorii cadavru, cu autoritățile de reglementare în domeniul transplantului, cât și cu centrele/departamentele/secțiile de arsuri, care sunt utilizatorii finali ai tegumentului recoltat.

Pentru o bună funcționare a băncii de piele, este necesară organizarea unei infrastructuri cu logistică specifică, individualizată. Trebuie să existe un sediu propriu, fie ca o clădire separată sau un spațiu dintr-o clădire mai mare, dar care să aibă suficiente încăperi și dotări tehnice astfel încât să poată fi îndeplinite standardele de calitate prevăzute de autoritățile europene și naționale din domeniu. Doar în acest mod pot fi respectate cerințele legate de calitatea microbiologică a grefelor și de prelucrarea lor în condiții aseptice. În același timp, banca de piele trebuie să aibă personal propriu, atât medici cât și asistente/personal tehnic, care să participe atât la prelucrarea efectivă a tegumentului adus de către echipele de prelevare, cât și pentru a menține o evidență riguroasă a intrărilor și ieșirilor, a verificărilor periodice a parametrilor tehnici, și pentru a asigura trasabilitatea tegumentului transmis către clinicile de specialitate și a primitorilor care au beneficiat de acesta.

**8.2. Tehnica de recoltare a pielii**

Recoltarea de alogrefe de piele liberă despicată se face cu electrodermatomul, de la un singur donator fiind recoltate grefe care însumează, în medie, aproximativ 1300-1500 cm2, dimensiunea fiecărei bucăți putând să varieze între 20 și 240 cm2, în condițiile în care necesarul pentru un singur primitor ar putea fi acoperit, pentru o arsură extensivă, cu alogrefe prelevate de la trei donatori[24].

**8.2.1. Recoltarea de la donatorul în viață**

În cazul recoltării de la donatorul în viață, donatorul trebuie să fie în prealabil internat în spital (ideal, în spitalul în care se află internat și primitorul, pentru a ușura etapa de transport a alogrefelor tegumentare către acesta din urmă), și trebuie să fi fost supus tuturor etapelor premergătoare de evaluare clinică și paraclinică. De asemenea, trebuie să fi acordat în scris consimțământul pentru recoltare, în deplină cunoștință de cauză cu privire la riscurile intervenției chirurgicale și la riscurile ulterioare legare de posibilă apariție a cicatricelor permanente la zonele de recoltare. Prelevarea se mai poate face și de la pacienții la care se practică intervenții chirurgicale de remodelare corporală și care sunt de acord să doneze pielea de pe lamboul excizat (după epilarea și dezinfecția tegumentului).

**Timpi tehnici de recoltare**

**1.** **Pregătirea zonei donatoare**

- alegerea zonei donatoare

- îndepărtarea pilozităţii

- aseptizarea zonei: aseptizare cu alcool iodat sau alcool 70%

- izolare cu câmpuri sterile

Orice zonă cu tegument sănătos poate fi selectată pentru prelevare. De elecţie: faţa antero-laterală şi posterioară a coapselor; fesele; peretele abdominal antero-lateral, supra și subombilical, faţa posterolaterală a toracelui. De excepţie: faţa antero-internă a coapselor, faţa antero-externă şi postero-internă a gambelor, faţa internă şi externă a braţului, regiunea deltoidiană, faţa anterioară a toracelui.

**2. Recoltarea**

- Se face cu electrodermatomul.



**Fig 5. Electrodermatomul**

- Se reglează dermatomul stabilind grosimea grefei de recoltat şi dimensiunile aproximative ale acesteia (0,3-0,4 mm)



**Fig 6. Electrodermatomul - detaliu**



**Fig 7. Electrodermatomul - detaliu**

- Se lubrefiază zona cu ulei de parafină steril și se recoltează pielea prin tracțiune în sens contrar direcției de avansare a dermatomului.

**3. Împachetarea alogrefelor în vederea transportului**

- Se întind alogrefele pe comprese sterile subțiri și îmbibate într-un amestec de clorhexidină soluție şi 70% isopropanol cu/fără soluție antibacteriană (rifampicină)

- Se rulează compresele și se introduc în recipiente sterile

- Se completează de către echipa de recoltare fişa donatorului/ fişa de recoltare, în care se menţionează şi cantitatea/suprafața de tegument recoltată, în cm2

După prelevare, zonele donatoare sunt pansate în mod corespunzător pentru a favoriza vindecarea în condiții aseptice, în cel mai scurt timp și cu cel mai mic risc de formare a cicatricelor.

**8.2.2. Recoltarea de la donatorul cadavru**

În cazul recoltării de la donatori aflați în moarte cerebrală, recoltarea se face în cadrul echipei multidisciplinare, în colaborare cu echipele de prelevare a celorlalte organe și țesuturi. În cazul donatorului aflat în asistolie, prelevarea se poate face cu condiția de a fi fost refrigerat în primele 6 ore de la deces și până la maxim 24 de ore de la producerea acestuia.

Recoltarea de la donatorul în moarte cerebrală — prelevare multiorgan: pentru evitarea contaminării încrucișate între echipele care prelevează organe și țesuturi, toate vor respecta protocolul stabilit de comun acord. Recoltarea trebuie făcută într-o sală de operații, la sfârșitul procedurii de prelevare multiorgan, cu respectarea rigorilor impuse activității într-un bloc operator. Echipa de recoltare a pielii este compusă din două persoane care lucrează în condiţii de asepsie și antisepsie (ca la orice intervenţie chirurgicală, cu mască, bonetă, halate și mănuşi sterile).

**Timpi tehnici de recoltare**

**1.** **Pregătirea zonei donatoare**

- alegerea zonei donatoare

- îndepărtarea pilozităţii

- aseptizarea zonei: aseptizare cu alcool iodat sau alcool 70%

- izolare cu câmpuri sterile

Orice zonă cu tegument sănătos poate fi selectată pentru prelevare. De elecţie: faţa antero-laterală şi posterioară a coapselor; fesele; peretele abdominal antero-lateral, supra şi subombilical, faţa posterolaterală a toracelui. De excepţie: faţa antero-internă a coapselor, faţa antero-externă şi postero-internă a gambelor, faţa anterioară a toracelui.

**2. Recoltarea**

- Se face cu electrodermatomul.

- Se reglează dermatomul stabilind grosimea grefei de recoltat şi dimensiunile aproximative ale acesteia (0,3-0,4 mm)

- Se lubrefiază zona cu ulei de parafină steril și se recoltează pielea prin tracțiune în sens contrar direcției de avansare a dermatomului.

**3. Împachetarea alogrefelor în vederea transportului**

- Se întind alogrefele pe comprese sterile subțiri și îmbibate într-un amestec de clorhexidină soluție şi 70% isopropanol cu/fără soluție antibacteriană (rifampicină)

- Se rulează compresele și se introduc în recipiente sterile

- Se completează de către echipa de recoltare fişa donatorului/ fişa de recoltare în care se menţionează şi cantitatea/suprafața de tegument recoltată, în cm2

Din motive estetice și pentru a respecta principiul reconstrucției donatorului, nu se va recolta din zonele expuse: gât, față, mâini. În același scop, se realizează pansarea zonelor donatoare, pentru care se pot folosi agenţi de sigilare (polistiren) pentru a preveni scurgerea lichidelor prin aceste zone.

**Echipa de prelevare**

În cazul recoltării de la donatorul în viață, prelevarea se face de către echipa operatorie din cadrul secției de chirurgie plastică/ centrelor de arsuri/unităților funcționale de arsuri/ compartimentelor de arsuri din secțiile de chirurgie plastică.

În cazul recoltării de la donatorul cadavru, prelevarea se face de către membri echipei de transplant/personalul desemnat din cadrul băncii de piele, sau de către echipa de gardă chirurgie plastică din cadrul spitalului autorizat pentru efectuarea prelevării de organe și țesuturi de la donatorii aflați în moarte cerebrală/în moarte prin insuficiență circulatorie.

**8.3. Modalități de prezervare a tegumentului recoltat de la donatorul-cadavru**

**8.3.1 Menținerea viabilității**

Menținerea viabilității celulare și a integrității structurale sunt esențiale pentru integrarea temporară și neovascularizarea alogrefelor tegumentare. S-a demonstrat că rolul cel mai important în acest sens îl are timpul scurs de la înregistrarea decesului donatorului, în absența refrigerării[36]. Vârsta și sexul donatorului nu au nicio influență asupra viabilității ulterioare a alogrefelor. Mediul nutritiv ideal pentru menținerea viabilității nu a fost încă identificat, fiind utilizate o serie de soluții, dintre care glicerolul (cu concetrație de 10-20%) este varianta utilizată cel mai frecvent la băncile de piele care folosesc această tehnologie pentru prezervarea alogrefelor tegumentare[33], permițând o incubație de la 30 de minute până la 2 ore. Glicerolul este folosit nu doar pentru proprietățile sale legate de păstrarea viabilității și integrității țesuturilor, ci și datorită efectului său antibacterian și antiviral.

**8.3.2 Refrigerarea**

Refrigerarea încetinește rata metabolică a celulelor viabile, iar mediul de cultură nutritiv susține activitatea metabolică celulară. Alogrefele tegumentare „proaspete” sunt în mod obișnuit stocate la 4°C într-un mediu de cultură cu sau fără antibiotice. Tegumentul trebuie să plutească liber într-un recipient steril cu aproximativ 300 ml de mediu de cultură pentru aproximativ 1000 cm2 de piele. S-a demonstrat că viabilitatea tegumentară poate fi păstrată timp de până la 2 săptămâni la 4°C dacă mediul nutritiv este schimbat o dată la trei zile[42].

**8.3.3 Prezervarea în soluție de glicerol (glicerolizarea)**

Reprezentând o soluție mai ușor de realizat din punct de vedere tehnic, care implică totodată și costuri mai reduse, prezervarea alogrefelor tegumentare în soluție de glicerol a fost dezvoltată pentru a le putea păstra la temperaturi mai apropiate de cele ale atmosferei ambiante sau folosind mijloace de refrigerare obișnuite (2-8 °C). Tehnica de lucru constă în trecerea alogrefelor prin soluții de glicerol cu concentrații crescânde (50%, 70%, 85%), ceea ce permite prezervarea și stocarea fără congelare, glicerolul având proprietatea de a menține apa în spațiile intră și extracelulare[50]. Această metodă duce la obținerea unor alogrefe tegumentare lipsite de viabilitate, care au însă avantajul unui grad mai redus de imunogenicitate comparativ cu alogrefele crioprezervate (tehnică ce menține viabilitatea pielii după reîncălzire) și al unui risc mai redus de transmitere al unor agenți patogeni virali sau bacterieni[52],[34].

O altă indicație de utilizare a glicerolizării pentru alogrefele tegumentare este ca tehnică de salvare pentru pielea crioprezervată la care se constată apariția de microorganisme la testarea înainte de utilizare. În acest caz, pielea poate fi procesată prin introducere în soluție de glicerol 85%. Această soluție trebuie să fie sterilă, iar proprietățile sale antimicrobiene și antivirale pot duce la recuperarea acelui lot de alogrefe[54], cu condiția ca germenii identificați să nu fie specii patogene, ci să aparțină florei tegumentare saprofite. A fost descrisă chiar și utilizarea unor soluții mai concentrate, de până la 98%, timp de 4 săptămâni, pentru a crește siguranța clinică. Timpul de conservare a alogrefelor tegumentare prezervate în soluție de glicerol la temperaturi de 2-8ºC este între 2 și 5 ani.

**8.3.4 Crioprezervarea**

Atunci când pielea este congelată pentru o stocare pe termen lung, este important ca metoda utilizată să mențină viabilitatea celulelor și integritatea structurală. Autoritățile internaționale de reglementare în domeniul transplantului tisular au stabilit o serie de norme legate de timpul și condițiile în care alogrefele tegumentare pot fi doar refrigerate și utilizate în forma „proaspătă”, și când trebuie să fie realizată congelarea. Nerespectarea acestor norme afectează negativ capacitatea alogrefei de a restabili activitatea metabolică normală, și deci funcționarea metabolică după aplicarea la primitor.

În SUA, standardele prevăd ca pielea refrigerată să nu fie păstrată pentru un interval mai mare de 14 zile. Dacă intenția este că respectivele alogrefe să nu fie utilizare în stare „proaspătă”, acestea trebuie să fie crioprezervate în interval de 10 zile de la recoltare dacă mediul nutritiv este schimbat o dată la trei zile. Dacă nu este respectat acest ritm de schimbare și utilizare, există obligativitatea ca pielea să fie congelată în interval de cel mult 96 de ore de la recoltare[1]. Pielea este în general lăsată în soluție crioprotectoare la 4°C timp de 30 de minute, putând să fie expandată cu ajutorul skin graft mesher-ului înainte de congelare, sau lăsându-se ca un strat compact care este pliat cu ajutorul unor comprese sterile din tifon aplicat pe partea dinspre derm, înainte de a fi așezată sub formă de pachet plat pentru a asigura uniformitatea procesului de răcire. Ulterior răcirea trebuie să fie făcută în ritm lent, de aproximativ −1°C/min.





**Fig. 8 Skin graft mesher Alogrefa expandată**

Se consideră că răcirea controlată asistată de computer ar putea fi varianta optimă; s-a constatat că și alte opțiuni care răcesc cu mai puțin de −2°C/min sunt la fel de eficiente și nu compromit activitatea metabolică a pielii[15]. Pielea este congelată la o temperatură de −70 până la −100°C, înainte de a fi depozitată fie în azot lichid (la temperatura de -196°C), fie într-un congelator la temperaturi sub −40°C, unde poate să fie păstrată timp de până la 5 ani. Folosind această metodologie de lucru, a fost raportată menținerea viabilității alogrefelor în proporție de până la 85%.

**8.3.5 Liofilizarea**

O altă modalitate de conservare pe termen lung a tegumentului recoltat de la donatori este liofilizarea prin înghețare-uscare sau prezervare în glicerol. Datele publicate au relevat că prin această formă de prelucrare se obține o scădere a antigenicității și a degradării biologice, care se însoțește totuși de o distrugere a celulelor epidermice, de pierderea funcției de barieră și are drept efect o aderență scăzută la patul de grefare și o eficiență mai redusă în controlul proliferării microbiene. Utilizarea clinică a tegumentului liofilizat a fost limitată și de costul ridicat asociat prelucrării, comparativ cu alte opțiuni de prezervare a alogrefelor.

**8.3.6 Iradierea**

În vederea reducerii semnificative a riscului de transmitere a unor boli infecțioase (în special de origine virală) prin intermediul alogrefelor tegumentare, acestea pot fi supuse tratamentului cu radiații gama. Efectul de conservare și sterilizare al acestui tratament permite ulterior păstrarea alogrefelor la temperatura camerei pentru o perioadă de până la 2 ani. Deși tegumentul uman astfel prelucrat a fost utilizat pentru tratamentul arsurilor intermediare și al zonelor donatoare de autogrefe, întrebuințarea sa a fost mult mai rară în cazul arsurilor profunde excizate. Principala indicație a fost legată de tratamentul plăgilor cronice, al ulcerelor venoase cu defecte ce lasă la expunere țesuturile moi.

**8.3.7 Transportul alogrefelor tegumentare**

Pielea refrigerată trebuie transportată, într-un mediu de cultură, la temperaturi aproape de îngheț (apă cu gheață, peste 0–10°C), într-un container izolat. Alogrefele congelate se transportă la gheață, într-un container izolat, astfel încât temperatura tegumentului să nu crească peste 4°C. Dacă pielea congelată este dezghețată la banca de piele, atunci transportul trebuie să se facă la temperatura de îngheț (aprox. 4°C).

**8.3.8. Reîncălzirea**

Reîncălzirea alogrefelor tegumentare crioprezervate trebuie să se facă astfel încât să se păstreze într-un grad cât mai mare integritatea structurală și viabilitatea pielii. Timpul de încălzire trebuie să fie de câteva minute, ceea ce presupune în fapt încălziri efective care pot varia de la 50–70°C/min până la peste 100°C/min, pentru a aduce alogrefele până la temperatura corpului uman (37°C)[36]. Nu se recomandă reîncălzirea la cuptorul cu microunde, care nu oferă o încălzire uniformă, producând temperaturi intracelulare excesive. Prin încălzirea progresivă se obține un nivel ridicat al viabilității alogrefelor.

**9. CONDUITA POST-TRANSPLANT (MONITORIZAREA, IMUNOSUPRESIA, PROFILAXIA ȘI MANAGEMENTUL REJETULUI, MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR POST-TRANSPLANT)**

După efectuarea transplantului tegumentar prin utilizarea de alogrefe de piele liberă despicată la pacientul cu arsuri extensive, trebuie realizată în primul rând monitorizarea postoperatorie în regim de terapie intensivă, conform practicii curente legate de intervențiile chirurgicale de excizie și grefare, reechilibrarea hemodinamică, realizarea de transfuzii de produse de sânge în funcție de parametri hematologici ai pacientului. Se recomandă ca îngrijirea pacientului cu arsuri extensive care a primit alogrefe tegumentare să se facă în continuare în cadrul echipei multidisciplinare care include chirurgul plastician, medicul specialist de anestezie-terapie intensivă, asistente medicale cu experiență în îngrijirea pacientului ars, medici de alte specialități (medicină internă, radiologie, laborator etc.).

Totodată, se face și administrare de antibioterapie profilactică, deasemenea ajustată în funcție de situația particulară a fiecărui pacient, de extinderea leziunilor de arsură și a suprafețelor excizate și grefate etc.

Monitorizarea postoperatorie se referă de asemenea și la controlul eficient al durerii, prin utilizarea unei terapii specifice multimodale, care să reducă necesarul de opioide[46], în special la pacientul care a fost extubat și care este conștient după operație. În același timp, pacientul trebuie să primescă suport nutrițional, preferabil pe cale enterală, profilaxia trombozei venoase profunde, și trebuie să i se asigure în continuare un confort termic corespunzător.

Deși este unanim recunoscut faptul că alogrefele de piele sunt doar un pansament temporar, iar utilizarea lor nu vizează integrarea și remanența definitivă, iar pacientul ars prezintă din cauza arsurii un grad de imunosupresie, a fost descrisă și utilizarea de agenți imunosupresori (de exemplu, azatioprină[11], ciclosporină), cu scopul de a întârzia respingerea grefei și momentul unei noi intervenții chirurgicale. Totuși, această practică a rămas cu utilizare restrânsă, nereușind să convingă majoritatea specialiștilor implicați în îngrijirea pacientului ars. Motivul principal al lipsei unei utilizări de rutină este legat în special de faptul că, în majoritatea cazurilor, la scurt timp după întreruperea tratamentului, se produce rejetul grefei, situațiile de remanență a alogrefei tegumentare pe termen nedefinit fiind doar cazuri izolate.

În momentul când apare liza alogrefelor, pacientul trebuie pregătit pentru o nouă intervenție, în care zonele respective să fie acoperite definitiv cu autogrefe provenite de la zonele donatoare devenite disponibile în intervalul de timp dintre folosirea alogrefelor și autogrefare. Deasemenea, pentru situația utilizării alogrefelor la defecte mai restrânse ca dimensiuni, a fost descrisă și vindecarea *per secundam*, fără a mai fi necesară o nouă operație, prin restrângerea defectului inițial și epitelizare marginală lentă.

Urmărirea pacienților după externare trebuie să se facă lunar, timp de cel puțin 6 luni după vindecare și ulterior, periodic timp de 1-2 ani, ceea ce se supraprapune practic pe monitorizarea pacienților arși în perioada de evoluție cicatriceală, chiar și în absența utilizării alogrefelor ca resursă terapeutică. În cadrul spitalelor unde s-a făcut transplantul, ca și la banca de piele de unde au provenit alogrefele, trebuie să se păstreze documentele medicale referitoare la intervenția propriu-zisă de transplant alogen de piele, cu scopul de a asigura în mod corespunzător trasabilitatea țesuturilor, și pentru a se permite raportarea și înregistrarea incidentelor adverse severe și a reacțiilor adverse severe. Aceste informații ar trebui să figureze și în cadrul Registrului Național de Transplant, în momentul în care acesta va fi activ și complet operațional pentru toate tipurile de organe și țesuturi transplantabile. Durata de arhivare a documentelor va fi cea stabilită de legislația în vigoare referitoare la procedurile medicale de transplant de țesuturi.

**Întocmit,**

**Prof. Univ. Dr. Dan Mircea Enescu**

# BIBLIOGRAFIE

1. AATB Standards for Tissue Banking, 14th Edition, McLean VA, American Association of Tissue Banks 2016
2. Achauer BM, Hewitt CW, Black KS, et al. Long-term skin allograft survival after short-term cyclosporin treatment in a patient with massive burns. Lancet. 1986;1(8471):14-15
3. Alexander JW, MacMillan BG, Law E, Kittur DS. Treatment of severe burns with widely meshed skin autograft and meshed skin alograft overlay. J Trauma. 1981 Jun;21(6):433-8.
4. American Association of Tissue Banks (AATB). 14th Edition of the standards for tissue banking. 2019.
5. Barret J.P; Herndon D.N. Principles And Practice of Burn Surgery. 2005, Marcel Dekker Ed. New York, ISBN: 0-8247-5453-0
6. Benichou G, Yamada Y, Yun SH, Lin C, Fray M, Tocco G. Immune recognition and rejection of allogeneic skin grafts. Immunotherapy. 2011 Jun;3(6):757-70
7. Berkman ND, Lohr KN, Ansari MT, Balk EM, Kane R, McDonagh M, Morton SC, Viswanathan M, Bass EB, Butler M, Gartlehner G, Hartling L, McPheeters M, Morgan LC, Reston J, Sista P, Whitlock E, Chang S. Grading the strength of a body of evidence when assessing health care interventions: an EPC update. J Clin Epidemiol. 2015 Nov;68(11):1312-24
8. Bondoc CC, Burke JF. Clinical experience with viable frozen human skin and a frozen skin bank. Ann Surg. 1971;174(3):371-382.
9. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. Dec 2010, 182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449, disponibil online https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\_2009\_UPDATE\_2013.pdf, accesat oct. 2021
10. Broyles JM, Liao EC, Kim J, Heistein J, Sisco M, Karp N, Lau FH, Chun YS. Acellular Dermal Matrix-Associated Complications in Implant-Based Breast Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Two Human Tissues. Plast Reconstr Surg. 2021 Sep 1;148(3):493-500
11. Burke JF, et al. Temporary skin transplantation and immunosuppres­sion for extensive burns. N Engl J Med. 1974;290(5):269-271.
12. Bush K, Gertzman AA, Process Development and Manufacturing of Human and Animal Acellular Dermal Matrices, în Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Editor(s): Mohammad Z. Albanna, James H. Holmes IV, Academic Press, 2016, pp. 83-108
13. Carlsson A, Gronet E.,Rose L, Chan R. Clinical Applications of Acellular Dermal Matrices in Reconstructive Surgery, în Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Editor(s): Mohammad Z. Albanna, James H. Holmes IV, Academic Press, 2016, pp. 109-124
14. Chem E.M., Pretto L., Souza A.F.D., Neto A.S.P. (2018) Human Skin Bank. In: Bonamigo R., Dornelles S. (eds) Dermatology in Public Health Environments. Springer, Cham. pp. 1125-1130
15. Cuono CB, Langdon R, Birchall N, et al. Viability and functional performance of alograft skin preserved by slow, controlled, non-programmed freezing. Proc Am Assoc Tissue Banks. 1988;20:55.
16. de Henau M, Kruit AS, Ulrich DJO. Reconstruction of full thickness wounds using glyaderm in a single-staged procedure. Cell Tissue Bank. 2021 Jun;22(2):199-205
17. Developing NICE guidelines: the manual. Disponibil online https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869, accesat oct. 2021
18. Dixit, S., Baganizi, D.R., Sahu, R. et al. Immunological challenges associated with artificial skin grafts: available solutions and stem cells in future design of synthetic skin. J Biol Eng 11, 49 (2017). https://doi.org/10.1186/s13036-017-0089-9
19. Enescu, D. Arsurile. In Irinel Popescu, Tratat de patologie chirurgicală, vol. VI (Chirurgie plastică și microchirurgie reconstructivă, sub redacția Ioan Lascăr), Ed. Academiei Române, București, 2008, pp. 56-94
20. FDA. FDA guidance for industry-current good tissue practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). 2011.
21. FDA. FDA Guidance for industry-eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps). 2007.
22. Guideline Adaptation: A Resource Toolkit. Disponibil online https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf, accesat oct. 2021
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924-6
24. Hamilton KT, Herson MR. Skin bank development and critical incident response. Cell Tissue Bank. 2011 May;12(2):147-51
25. Herndon D. N., Total Bum Care 5th edition, Saunders-Elsevier, 2018
26. Herndon DN. Perspectives in the use of alograft. J Burn Care Rehabil. 1997;18(1 Pt 2):S6.
27. Hoekstra MJ, Kreis RW, du Pont JS. History of the Euro Skin Bank: the innovation of preservation technologies. Burns. 1994;20 Suppl 1:S43-7
28. HTA (Human Tissue Authority) Guide to Quality and Safety Assurance for Human Tissues and Cells for Patient Treatment, UK, Jan. 2021, Disponibil online https://content.hta.gov.uk/sites/default/files/2021-06/HTA%20guide%20to%20Quality%20and%20Safety%20Assurance%20for%20Human%20Tissue%20and%20Cells%20for%20Patient%20Treatment%20-%20Jan%202021.pdf, accesat oct. 2021
29. https://www.etb-bislife.org/CMS/Treatment\_methods/show.do?ctx=2372913,2457449
30. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns, accesat oct. 2021
31. Janzekovicz Z., A New Concept in the Early Excision and Immediate Grafting of Bums, J. Trauma., 1970; 10: 1103-1108
32. Kagan RJ, Robb EC, Plessinger RT. Human skin banking. Clin Lab Med. 2005;25(3):587-605.
33. Lindford AJ, Frey I, Vuola J, Koljonen V. Evolving practice of the Helsinki Skin Bank. Int Wound J. 2010;7(4):277-281. doi:10.1111/j.1742-481X.2010.00684.x-3
34. Mackie DP. The Euro Skin Bank: development and application of glycerol-preserved allografts. J Burn Care Rehabil. 1997 Jan-Feb;18(1 Pt 2):S7-9.
35. Martínez-Flores F, Chacón-Gómez M, Madinaveitia-Villanueva JA, Barrera-Lopez A, Aguirre-Cruz L, Querevalu-Murillo W. El uso clínico de aloinjertos de piel humana criopreservados con fines de trasplante [The clinical use of cryopreserved human skin alografts for transplantation]. Cir Cir. 2015 Nov-Dec;83(6):485-91.
36. May SR, DeClement FA. Skin banking. Part III. Cadaveric alograft skinviability. J Burn Care Rehabil. 1981;2(3):128-141
37. Meek CP. Successful microdermagrafting using the Meek-Wall microdermatome. Am J Surg. 1958 Oct;96(4):557-8
38. Middelkoop E, Sheridan R.L., 15 - Skin Substitutes and ‘the next level’,in Total Burn Care (Fifth Edition), Editor(s): David N. Herndon, Elsevier, 2018, pp. 167-173.e2
39. Raff T, Hartmann B, Wagner H, Germann G. Experience with the modified Meek technique. Acta Chir Plast. 1996;38(4):142-6
40. Richters CD, Hoekstra MJ, du Pont JS, Kreis RW, Kamperdijk EW. Immunology of skin transplantation. Clin Dermatol. 2005 Jul-Aug;23(4):338-42
41. Richters CD, Pirayesh A, Hoeksema H, Kamperdijk EW, Kreis RW, Dutrieux RP, Monstrey S, Hoekstra MJ. Development of a dermal matrix from glycerol preserved allogeneic skin. Cell Tissue Bank. 2008 Dec;9(4):309-15
42. Robb EC, Bechmann N, Plessinger RT, et al. Storage media and temperature maintain normal anatomy of cadaveric human skin for transplantation to full-thickness skin wounds. J Burn Care Rehabil. 2001;22(6):393-396
43. Rogers NJ, Lechler RI. Allorecognition. Am J Transplant. 2001;1:97–102
44. Rotman S, Koch N, Wiesner L, Aubert V, Rosales IA, Colvin RB, Raffoul W, Pascual M. Nonvascularized human skin chronic allograft rejection. Am J Transplant. 2019 Nov;19(11):3191-3196
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer’s handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]. http://www.sign.ac.uk, disponibil online https://www.sign.ac.uk/media/1050/sign50\_2019.pdf, accesat oct. 2021
46. Sharar S, Olivar H. Anesthesia for burn patients. Up to date, last updated oct. 4, 2021
47. Sheridan R, Mahe J, Walters P. Autologous skin banking. Burns. 1998;24(1):46-48.
48. Skin. In: Mescher AL. eds. Junqueira’s Basic Histology: Text and Atlas, 15e. McGraw Hill; 2018. Accessed October 17, 2021. https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2430&sectionid=190285972 (4):119-25.
49. Tanner JC Jr, Vandeput J, Olley JF. The Mesh Skin Graft. Plast Reconstr Surg. 1964 Sep;34:287-92.
50. Tognetti L, Pianigiani E, Ierardi F, Mariotti G, Perotti R, Di Lonardo A, Rubegni P, Fimiani M. Current insights into skin banking: storage, preservation and clinical importance of skin allografts. Journal of Biorepository Science for Applied Medicine. 2017;5:41-56
51. Tork S, Jefferson RC, Janis JE. Acellular Dermal Matrices: Applications in Plastic Surgery. Semin Plast Surg. 2019;33(3):173-184. doi:10.1055/s-0039-1693019
52. van Baare J, et al. The 1998 Lindberg Award. Comparison of glycerol preservation with cryopreservation methods on HIV-1 inactivation. J Burn Care Rehabil. 1998;19(6):494-500.
53. van Baare J, Ligtvoet EE, Middelkoop E. Microbiological evaluation of glycerolized cadaveric donor skin. Transplantation. 1998 Apr 15;65(7):966-70
54. Verbeken G, Verween G, De Vos D, et al. Glycerol treatment as recovery procedure for cryopreserved human skin allografts positive for bacteria and fungi. Cell Tissue Bank. 2012;13(1):1-7. doi:10.1007/s10561-011-9244-6
55. Vloemans AF, et al. A randomised clinical trial comparing a hydrocol­loid-derived dressing and glycerol preserved alograft skin in the man­agement of partial thickness burns. Burns. 2003;29(7):702-710.
56. Voigt CD., Williamson S, Kagan RJ., Branski LK.,The Skin Bank, In Total Burn Care (Fifth Edition), Editor(s): David N. Herndon, Elsevier, 2018, Pages 158-166.e2
57. Vuola J, Pipping D. Maintaining a glycerolized skin bank--a practical approach. Burns. 2002 Oct;28 Suppl 1:S31
58. Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. Burns. 1995 Jun;21(4):243-8
59. Wilson TC, Wilson JA, Crim B, Lowery NJ. The use of cryopreserved human skin alograft for the treatment of wounds with exposed muscle, tendon, and bone. Wounds 2016 Apr;
60. Woodson LC, Sherwood ER, Kinsky MP, Talon M, Martinello C, Woodson SM, Anesthesia for Burned Patients, Editor(s): David N. Herndon, Total Burn Care (Fifth Edition), Elsevier, 2018, Pages 131-157.e4
61. Wu J, Barisoni D, Armato U. Prolongation of survival of alloskin grafts with no concurrent general suppression of the burned patient's immune system: a preliminary clinical investigation. Burns. 1996 Aug;22(5):353-8