

Statusul curent al transplantului alogrefelor vascularizate compozite

Current status of vascularized composite allografts transplant

Dr. Andreea Grosu-BULARDA¹, Prof. Emerit Dr. Ioan LASCĂR^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Răzvan Nicolae TEODOREANU^{1,2}

¹ Spitalul Clinic de Urgență, București, România

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Introducere. După anul 1998, când a fost efectuat primul transplant de mână în Franța, la Lyon, s-a produs o dezvoltare neașteptată a chirurgiei reconstructive de transplant. Transplanturile alogrefelor vascularizate compozite (VCA) se adresează unor pacienți atent selecționați, în instituții acreditate, pentru îmbunătățirea prognosticului funcțional și a calității vieții acestora.

Scopul acestei lucrări este trecerea în revistă a rezultatelor clinice obținute în transplantul vascularizat compozit la nivel mondial.

Metodă. Au fost analizate publicațiile relevante în domeniul alotransplantului vascularizat compozit, inclusiv datele din cadrul Registrului Internațional de Transplant de Mână și Țesuturi Compozite (International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation: IRHCTT), resursă de mare importanță în evaluarea globală a transplanturilor tisulare compozite.

Rezultate și discuții. Până în prezent, au fost efectuate la nivel mondial peste 200 de astfel de proceduri, cu numeroase aplicații clinice, incluzând transplanturi ale membrilor toracice uni sau bilaterale, transplant de față, laringe, trahee, perete abdominal, membru pelvin, uter și penis.

Având o experiență clinică de aproape două decenii, cu standardizarea indicațiilor și protocoalelor chirurgicale, singurele limitări în ceea ce privește utilizarea pe scară largă a alogrefelor vascularizate compozite sunt aspectele imunologice: fiind proceduri non-vitale, devine discutabilă expunerea pacienților la terapie imunosupresoare pentru tot restul vieții, cu efectele adverse legate de administrarea acesteia.

Concluzii. Chirurgia reconstructivă de transplant are potențial să devină un standard terapeutic, fiind unica soluție reconstructivă în cazul anumitor defecte tisulare complexe, implicând multiple structuri cu importanță funcțională, imposibil de reparat utilizând tehnicile chirurgicale convenționale. Rezultatele favorabile atestând fezabilitatea acestor tehnici, depășirea dilemelor etice, elaborarea unor protocoale chirurgicale și imunologice standardizate asigură extinderea utilizării alotransplanturilor vascularizate compozite în practica clinică.

Cuvinte cheie: transplant, alogrefe vascularizate compozite (VCA), transplant de mână, transplant de față, imunosupresie

Autor de corespondență:

Dr. Andreea Grosu-Bularda, Spitalul Clinic de Urgență, București, Calea Floreasca nr. 8, sector 2, București
E-mail: andreeabularda@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. *The field of composite tissue allotransplantation became a clinical reality since first hand transplant performed in 1998 at Lyon, France and has been progressing over the past two decades. Vascularized composite allotransplantation (VCA) is now performed for life enhancing indications in a selected group of patients under institutional protocols.*

Aim. *This paper is an attempt to review the outcomes of VCA to date.*

Method. *Analysis of relevant publications of composite tissue allotransplantation was performed, including the International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation (IRHCTT).*

Results and discussion. *To date, there are more than 200 composite tissue allograft transplants performed worldwide, including upper limb, face, larynx, trachea, abdominal wall, lower limb, penis, and uterus. The technical aspects of VCA are no longer the factors limiting the widespread application of this treatment modality in the clinical setting. The feasibility of the procedure has been established, and the functional outcomes have been very good so far. The major challenge is at the immunologic level, long-term goal being to promote donor-specific tolerance and to avoid the toxicity of immunosuppression.*

Conclusions. *Vascularized composite allografts transplantation is a viable treatment option well on the way of becoming a standard of care for those who have lost extremities and suffered large tissue defects. The initial ethical dilemmas and concerns of safety and feasibility have been overcome recently and with further standardized surgical and immunological protocols the field is likely to grow significantly in the future.*

Keywords: transplantation, vascularized composite allotransplantation (VCA), hand transplantation, face transplantation, immunosuppression

INTRODUCERE

Începând cu anul 1954, când a fost efectuat primul transplant renal reușit, de către dr. Joseph Murray, transplantul de organe reprezintă terapia standard și unica șansă de supraviețuire pentru pacienții cu insuficiență renală, hepatică sau cardiacă în fază terminală, asigurând totodată îmbunătățirea calității vieții acestora. În cazul afecțiilor severe, ireversibile, hepatice, cardiace și/sau pulmonare, transplantul este singura alternativă terapeutică pentru menținerea în viață a pacientului. Pacienții cu insuficiență renală pot beneficia de dializă, însă a fost dovedit că transplantul renal asigură o supraviețuire mai bună a pacienților, în comparație cu dializa, fiind în prezent opțiunea terapeutică de elecție a acestor cazuri. Transplantul de pancreas oferă beneficii reale pacienților diabetici. Transplantul de măduvă osoasă hematogenă este terapia standard pentru multiple afecțiuni hematologice maligne și nonmaligne [1,2].

Utilizarea organelor umane pentru transplanturi s-a intensificat în mod constant în cursul ultimelor decenii, medicina de transplant având o dezvoltare uimitoare și dovedind un mare potențial terapeutic. În prezent, intervențiile de transplant sunt efectuate cu succes în clinici specializate din întreaga lume, iar selecția pacienților, protocoalele chirurgicale, managementul pre-și postoperator și terapia imunosupresoare sunt deja standardizate [1].

Evoluția științei în transplantul de organe solide și dezvoltarea procedurilor chirurgicale recon-

structive au permis dezvoltarea chirurgiei reconstructive de transplant, ce integrează cunoașterea actuală din domeniul medicinei de transplant cu procedeele reparatorii extrem de complexe [3,4]. Chirurgia reconstructivă de transplant presupune transplantul alogrefelor vascularizate compozite, fiind unica soluție terapeutică în cazul anumitor defecte tisulare extensive, implicând multiple structuri cu importanță funcțională, imposibil de reparat utilizând tehnicile chirurgicale convenționale [5-7].

Transplanturile tisulare compozite au o serie de caracteristici comune cu transplantul de organe solide: ambele sunt alogrefe vascularizate, recuperate de la donatori umani ca unitate anatomică/structurală (de exemplu: față, mână, extremitate inferioară, laringe), fiind apoi transplantate la primitori umani, ce au apoi nevoie de terapie imunosupresoare pentru a evita rejecția alogrefelor și pierderea acestora. În același timp, VCA-urile sunt diferite de transplantul de organe solide prin faptul că sunt în principal externe, vizibile, constituite din țesuturi cu originea în diferite straturi germinative, iar regenerarea nervoasă este obligatorie pentru asigurarea funcției alogrefei [3,8,9].

Cele trei provocări principale în acest domeniu al transplantului sunt următoarele:

- imunologică – având în structura unei alogrefe VCA mai multe tipuri de țesuturi cu încărcături antigenice diferite, incluzând pielea, care este un țesut extrem de antigenic;
- tehnică – complexitatea procedurilor și durata mare a intervențiilor, mai ales în trans-

plantul de față, necesitatea unui sistem bine coordonat și a unei echipe multidisciplinare, succesul VCA bazându-se pe o bună funcționalitate, care depinde de calitatea operației, regenerarea nervoasă, programul de recuperare și reorganizarea corticală adecvată;

- psihosocială – pentru importanța redobândirii funcției pierdute și a aspectului estetic și capacitatea beneficiarilor de un transplant compozit de a accepta alogrefa și a integra țesuturile vizibile transplantate în propria lor imagine. De asemenea, un aspect major este reprezentat de redobândirea calității vieții și posibilitatea reinserției socio-profesionale în urma transplantului [3,10].

Deși nu există o cazuistică clinică la fel de extinsă ca în alte ramuri chirurgicale, s-a observat un progres considerabil în acest domeniu și tendința de transformare a alotransplanturilor vascularizate compozite din proceduri experimentale în standard de îngrijire al pacienților cu defecte complexe, extensive [3,4].

INDICAȚII ȘI REZULTATE ÎN VCA

Transplanturile tisulare compozite nu sunt proceduri salvatoare de viață, dar permit refacerea performanță a acelor componente ale corpului uman pierdute în urma accidentelor, malformațiilor congenitale și exciziilor chirurgicale atunci când chirurgia reconstructivă convențională nu este posibilă. Spre deosebire de transplantul de organe solide, primitorii alogrefelor vascularizate compozite sunt, de obicei, pacienți sănătoși, cu excepția defectelor severe de țesuturi, scopul final al acestui tip de transplant fiind cel de a îmbunătăți calitatea vieții pacientului. Într-adevăr, pacienții care prezintă astfel de defecte severe de țesuturi prezintă deficite funcționale și estetice ce duc la alterarea sensului de integritate corporală; mulți dintre aceștia își pierd integrarea în viața socială, trăiesc în izolare, fără loc de muncă și cu un status economic precar. Depresia și abuzul de substanțe sunt destul de comune la acești pacienți. Principalele controverse legate de VCA sunt rezultatele funcționale neclare pe termen lung și raportul neclear risc-beneficiu [3,5,9,10].

O resursă foarte bună pentru studiul cazuistic din VCA în prezent, mai ales pentru transplanturile de mână și față, este reprezentată de Registrul Internațional al Transplantului de Mână și Țesut Compozit [11,12].

TRANSPLANTUL DE MEMBRU TORACIC

Pierderea membrului superior are un efect devastator asupra abilităților funcționale și psihice ale victimei. Până în prezent, un grup relativ mic de pacienți fără alte patologii, care prezintă capacitate de adaptare funcțională sau psihologică slabă, nemulțumiți cu funcțiile oferite de proteze și/sau cu o anomalie în privința integrității corporale, au beneficiat de transplantul de membru superior ca unică soluție reconstructivă acceptabilă. Primul transplant de mână, efectuat în Franța, la Lyon, în 1998, a fost unilateral. Acest caz s-a soldat cu eșec după aproximativ 2 ani de la operație, din cauza necompliancei primitorului la administrarea terapiei imunosupresoare, apărând rejecția cronică ce a necesitat îndepărtarea alogrefei. După acest prim transplant, Comitetul Național Francez de Etică a hotărât continuarea programului de transplant de mână doar în cazul pacienților cu amputații bilaterale, transplantul unilateral nefiind considerat justificabil în raport cu dezavantajele medicației imunosupresoare și complexitatea programului de reabilitare necesar pentru recuperarea funcțiilor motorii și a sensibilității. Primul transplant de mână bilateral a fost efectuat la Lyon pe 12 ianuarie 2000. De atunci, la nivel mondial, 76 de pacienți au beneficiat de un total de 113 transplanturi unilaterale și bilaterale de membre toracice [3,10,13-15]. Pe scurt, intervenția chirurgicală de transplant de mână include: recuperarea mâinii de la donator, efectuată la un nivel proximal de nivelul amputației sau la nivelul cotului; spălare rece a alogrefei cu soluții de conservare HTK (histidină-triptofan-ketoglutarat) sau UW (soluția Universității Wisconsin), pentru a menține integritatea cadavrului, protezele de membru superior sunt potrivite la nivelul bonturilor donatorului; la primitor, transplantul propriu-zis debutează cu sinteza osoasă, folosind plăci rigide și șuruburi de fixare; grefa este revascularizată prin anastomoza arterelor și venelor înainte de repararea tendoanelor, nervilor și sutura tegumentului; cele mai multe centre preferă acest algoritm chirurgical. Timpul de ischemie trebuie menținut cât mai scurt posibil (în experiența raportată, la mai puțin de 13 ore) deoarece consecințele ischemiei prelungite includ leziuni musculare, risc de fibroză și rejet [3,10,13,14,16-19]. Programul de reabilitare este esențial și trebuie efectuat cu rigurozitate. Pacienții au încorporat complet membrul transplantat în imaginea corporală proprie, au fost capabili să conducă mașina, să meargă pe bicicletă, să țină în mână obiecte mici, să întoarcă pagini, să răsucescă mânerul ușilor, să scrie și să muncească, toate

aceste aspecte îmbunătățind considerabil calitatea vieții după transplant [3,12,18].

Transplantarea membrilor s-a realizat la diferite niveluri, transplanturile cu sediu mai distal dovedindu-se a avea prognostic mai bun funcțional. Când transplantul este mai proximal, la nivelul antebrățului sau chiar brațului, funcția motorie a mâinii în aceste cazuri este în întregime dependentă de reinervare și reactivarea mușchilor antebrățului [16,18]. Satisfacția pacienților în cazul transplanturilor de mână a fost mult mai mare comparativ cu cele efectuate la nivelul antebrățului. Pe lângă restaurarea integrității corporale, o funcție motorie mai bună, un control al mișcării mai bun și o solicitare zilnică mai scăzută decât în cazul protezelor electrice justifică continuarea transplantului la nivelul antebrățului. Selecția atentă a pacienților este totuși critică, deoarece recuperarea solicitantă obosește ușor pacienții și determină frustrare, având impact asupra complianței acestora [16,18]. Pacienții care suferă amputații bilaterale proximal de cot se adaptează greu la proteze și sunt de obicei dependenți de alte persoane pentru îngrijire și igienă personală. Principala provocare în transplantul de braț este reprezentată de distanța lungă între capetele nervoase de la nivelul bontului și terminațiile nervoase distale. Recuperarea poate fi începută precoce și este intensificată după reinervarea musculaturii antebrățului. Transferurile tendinoase sunt utile pentru a câștiga mai mult din funcția musculaturii intrinseci a mâinii și artrodezele articulațiilor pot îmbunătăți funcția motorie [18,20,21].

Un aspect important este reorganizarea corticală care apare după deprivarea senzitivă și motorie la amputați. Studiile la pacienții cu transplant bilateral de mână au demonstrat că reorganizarea corticală indusă de amputație este reversibilă după transplant, plasticitatea cerebrală contribuind la rezultatele favorabile după transplantul de mână și, de asemenea, în transplantul de față [22,23]. Imunosupresia este reprezentată de terapia de inducție urmată de tripla terapie de menținere cu tacrolimus, micofenolat mofetil și corticosteroizi [24]. Episoadele de rejecție acută au fost observate la 80% dintre cazuri în primul an post-transplant [3,15].

Existența unui program de transplant bine reglementat este esențială pentru obținerea unor rezultate clinice bune pe termen lung. O serie de eșecuri și complicații în ceea ce privește transplantul de membru toracic au fost raportate [12,15,25,26].

- Șapte grefe de mână au fost pierdute din cauza rejecției în China (cauza declarată fi-

ind „rejecția progresivă“), dintr-un total de 12 pacienți raportați ca primitori ai transplantului compozit; deși nu sunt clare condițiile în care au survenit rejecția și determinarea distrugerii iremediabile a grefei în aceste cazuri, un aspect comun incriminat la acești pacienți a fost nonaderența la terapia imunosupresoare (indisponibilitate / noncompliantă – nu sunt date clare);

- În cazul a 9 pacienți, alogrefele de membru superior au fost pierdute în Europa și SUA: la 4 pacienți, alogrefele au fost pierdute precoce posttransplant (între 3 și 45 de zile), cauzele fiind perfuzia inadecvată în 2 cazuri, infecție – 1 caz, sepsis și necroza alogrefelor bilateral – 1 caz (la aceste ultime 2 cazuri se efectuase transplant simultan facial și de mână bilateral); la alți 5 pacienți, alogrefele au fost pierdute la mult timp posttransplant (între 275 de zile și 12 ani posttransplant), după dezvoltarea vasculopatiei la nivelul alogrefei, principala cauză în toate aceste cazuri fiind necomplianța pacienților la tratamentul imunosupresor;
- La restul pacienților transplantați, rejecția acută a fost detectată și tratată fără afectarea alogrefelor;
- 7 echipe au raportat în cadrul Registrului apariția rejecției cronice în alotransplantul de membru toracic, apariția acestor cazuri apărând după multiple episoade de rejecție acută, cu noncomplianța pacienților la tratament;
- 3 pacienți din totalul celor transplantați la nivelul membrului superior au decedat (unul dintre ei după alotransplant simultan de față și mână bilateral, cauza fiind anoxia cerebrală în ziua 65 posttransplant, alt pacient după transplant bilateral la nivelul brațului în ziua 1 posttransplant, ca urmare a edemului pulmonar și a insuficienței cardiace congestive, iar al treilea din cauza unui sepsis în ziua 101 posttransplant).

O premieră în domeniul VCA a fost alotransplantul bilateral de membru toracic la un pacient pediatric, realizat în SUA de către profesorul Scott Levin, beneficiarul fiind un băiat afro-american în vârstă de 8 ani, acesta fiind deja în tratament imunosupresor pentru transplant renal prealabil (pacientul își pierduse toate cele 4 membre și dobândise insuficiența renală în urma unui sepsis stafilococic cu ischemie sistemică survenit la vârsta de 2 ani). Rezultatele funcționale ale alotransplantului bilateral de mână și antebrăț la acest pacient au fost extrem de bune [27].

TRANSPLANTUL DE FAȚĂ

În prezent, pacienții prezentând desfigurări faciale severe ce nu pot fi rezolvate prin alte metode reconstructive pot beneficia de transplant de față, ca intervenție într-un singur timp, ce restaurează caracteristici funcționale și estetice imposibil de obținut prin niciun alt tip de procedură chirurgicală [3].

Primul transplant parțial de față a fost efectuat în Franța în noiembrie 2005, de către echipa condusă de profesorul Devauchelle, iar primul transplant total de față a fost făcut în Spania de către profesorul Barret în anul 2010 [28,29].

Până în anul 2018, la nivel mondial, au fost efectuate 40 alotransplanturi de față, parțiale și totale, cauzele defectelor faciale fiind traumatisme prin împușcare, arsuri electrice și termice, agresiuni animale, neurofibromatoză [12,30].

Scopul final al alotransplantului de față este de a îmbunătăți calitatea vieții pacientului, care se bazează pe recuperarea aspectelor funcțional și estetic. Recuperarea funcțională s-a bazat pe recuperarea sensibilității de discriminare, care s-a demonstrat la 90% dintre primitori, și a tonusului muscular, cu reluarea motilității. La un an de la alotransplant, cu un grad diferit de dificultate, pacienții au avut abilitatea de a efectua majoritatea activităților zilnice, ca de exemplu deschiderea și închiderea pleoapelor, mâncatul, băutul, înghițitul, mestecatul, vorbitul, zâmbitul și suflatul [3,12, 31-34].

În transplantul de față, la fel ca și în cazul transplanturilor de mână, a existat o incidență mare a episoadelor de rejecție acută. În acest tip de VCA, în procesul și episoadele de rejecție au fost implicate pielea și mucoasa orală, mai întâi suspiciunile prin inspecție vizuală, apoi confirmate prin evaluare histologică prin biopsii de mucoasă și piele. Scorul VCA Banff a fost întotdeauna folosit pentru a grada severitatea rejecției. Episoadele de rejecție acută au fost tratate cu succes de obicei, cu steroizi în bolus intravenos [3,12].

În ceea ce privește transplantul de față, au existat următoarele eșecuri și complicații raportate până în anul 2016 [12,26,35]:

- o grefă a fost înlăturată din cauze necunoscute/neraportate în primul an posttransplant;
- o alogrefă a fost parțial înlăturată la 10 ani posttransplant din cauza deteriorării acesteia prin vasculopatie;
- au fost raportate 2 cazuri de rejecție cronică;
- 4 decese au survenit în rândul pacienților alotransplantați (un caz amintit anterior cu transplant simultan de mâini și față, un alt

pacient a decedat după insuficiență pulmonară la 11 luni după transplant, altul după neoplazie faringo-laringiană –cauza desfigurării – fusese această malignitate primară, cunoscută pretransplant, decesul survenind la 3 ani posttransplant, iar pacienta ce a beneficiat de primul transplant facial a decedat la 10 ani posttransplant, cauza fiind cancerul pulmonar).

În anul 2018, a fost realizat primul re-transplant facial de către echipa profesorului Laurent Lantieri din Franța, pacientul beneficiind de primul transplant în anul 2010 pentru neurofibromatoză, alogrefa suferind rejecție cronică [12,30].

TRANSPLANTUL DE TRAHEE

Transplantul de trahee a fost efectuat de echipa din Leuven, Belgia, condusă de medicii Pierre Delaere și Jan Vranckx, primul caz fiind raportat în anul 2010. De atunci au fost efectuate un număr de 8 transplanturi, primitorii fiind 6 pacienți (doi dintre aceștia având evoluție nefavorabilă au necesitat retransplantarea). Tehnica transplantului presupune poziționarea inițială în poziție heterotopică a alogrefei traheale la nivelul antebrațului, unde se produce revascularizarea acestuia pe baza aportului nutritiv asigurat de fascia antebrațială. După revascularizare, la distanță, în al doilea timp operator, alogrefa este transferată liber (pediculul alogrefei fiind reprezentat de artera radială), în poziție ortotopică la nivel cervical. Au fost raportate rezultate funcționale bune, autorii reușind chiar să întrerupă medicația imunosupresoare la primitor, cu menținerea viabilității alogrefei transplantate [36-38].

TRANSPLANTUL DE LARINGE

Scopul transplantului de laringe este de a oferi primitorului posibilitatea unei respirații normale, redobândirea reflexului de înghițire și redarea vocii. Studiile de laborator au furnizat informații preclinice cu privire la transplantul de laringe încă din anul 1960 și continuă să fie documentate și publicate [39].

Echipa condusă de profesorul Strome a efectuat o intensă activitate preclinică ce a vizat explorarea potențialului transplantului de laringe. Programul a vizat patru probleme esențiale pentru un transplant de succes: revascularizarea, reinervarea, rejecția și etica transplantului acestui organ, controversat din cauza caracterului său nonvital [40-41]. După experiența vastă preclinică, aceeași echipă, sub conducerea profesorului Marshall

Strome, a efectuat prima operație de transplant total de laringe, ce a avut loc în clinica din Cleveland, SUA, în anul 1998 [39,40]. Primitorul a fost un bărbat de 40 ani care a suferit o leziune prin strivire la nivelul laringelui și faringelui într-un accident de motocicletă cu 20 ani înaintea transplantului. La 8 ani posttransplant, pacientul și-a recăpătat o voce normală, având o forță și intonație acceptabile, cu îmbunătățirea remarcabilă a calității vieții: pacientul nu avea loc de muncă anterior transplantului, devenind ulterior speaker motivațional [39-43].

Al doilea transplant reușit de laringe a fost realizat în anul 2010 în California de o echipă condusă de Dr. Gregory Farwell, primitorul fiind o femeie în vârstă de 52 ani, ce avea o obstrucție completă a laringelui rezultată ca o complicație postoperatorie, cu imposibilitatea pasajului aerului distal și necesitatea traheostomiei permanente. Pacienta se afla deja în tratament imunosupresor pentru un dublu transplant de organ (rinichi-pancreas) realizat în anul 2006, ceea ce a făcut-o eligibilă pentru transplantul de laringe, întrunind, de asemenea, criteriile psihosociale de includere în programul de transplant [44]. Pe lângă aceste cazuri bine documentate, o cazistică mai numeroasă, însă mai slab detaliată în publicațiile de specialitate, aparține echipei din Columbia, condusă de Dr. Tintinago, însumând 13 cazuri de transplant de laringe efectuate între anii 2002 și 2006 [42].

Potențialii primitori ai transplantului de laringe sunt pacienții care au suferit traume ce nu au putut fi corectate prin tehnici chirurgicale convenționale și rămânând afoni. Alți potențiali primitori sunt pacienții cu tumori de laringe masive, benigne sau maligne, în stadiu incipient, și care, după cinci ani de la intervenția de laringectomie, se consideră vindecați din punct de vedere oncologic. Pacienții oncologici nu sunt considerați candidați potriviți din cauza riscului crescut de recurență a cancerului, risc asociat cu imunopresia sistemică [39].

TRANSPLANTUL DE PERETE ABDOMINAL

Transplantul de perete abdominal nu a fost efectuat ca intervenție VCA de sine stătătoare, ci în asociere cu transplantul de intestin subțire sau transplanturi multiorgan, când apare imposibilitatea închiderii peretelui abdominal posttransplant (pierderea dreptului la domiciliu). Alogrefa de perete abdominal cuprinde toată grosimea acestuia, ridicarea lamboului pentru alotransplant putând fi făcută (în funcție de experiența centrului ce a efec-

tuat transplanturile) pe arterele epigastrice inferioare bilateral sau pe arterele iliace comune ale donatorului, în această a doua situație fiind facilitate tehnic anastomozele vasculare. Au fost raportate o serie de episoade de rejecție acută, evaluată, de asemenea, prin biopsii de la nivelul alogrefei, însă nu au fost severe, putând fi controlate prin administrarea de corticosteroizi [45-48].

TRANSPLANTUL DE UTER

Transplantul de uter se adresează pacientelor cu infertilitate absolută de cauză uterină (absolute uterine factor infertility – AEFI). Acestea pot să nu aibă uter (în cazul sindromului Rokitansky sau după o histerectomie efectuată pentru diferite patologii – malignități, leiomiome, sângerare severă peripartum) sau să prezinte un uter nefuncțional, incapabil să susțină o sarcină (în cazul unor malformații congenitale, leiomiomatoze, aderențe/sinechii, precum în sindromul Asherman) [49]. Până în prezent, au fost efectuate peste 30 transplanturi de uter la nivel mondial, însă nu cu rată mare de reușită: primul caz de transplant uterin a fost efectuat în Arabia Saudită în anul 2000, ulterior câte un caz în Turcia (2015), China (noiembrie 2015), SUA (februarie 2016), toate fiind eșuate. Primul centru ce a obținut rezultate favorabile a fost cel din Gothenburg, Suedia, unde cercetările conduse de dr. Mats Brannstrom au început în anul 1999 și au urmat un parcurs progresiv de la modele experimentale utilizând animale mici (șoarece, șobolan), ulterior animale mari (porc, oaie), primate (babuin), până la implementarea cu succes, începând cu anul 2013, a programului clinic de transplant uterin. În cadrul acestui program a avut loc prima naștere după transplant uterin (la o pacientă cu sindrom Rokitanski) în anul 2014, copilul fiind un băiat sănătos, cântărind 1,775 g la 31 săptămâni și 6 zile de sarcină (nașterea, prin cezariană, a fost impusă la acest termen din pricina unei pre-eclampsii, probabil datorate faptului că mama avea rinichi unic, ca malformație asociată sindromului Rokitanski [49,50].

De atunci, în cadrul programului din Suedia au mai fost născuți încă 8 copii în urma transplantului de uter, fără a avea complicații [49]. Și în alte centre la nivel mondial s-au raportat ulterior transplanturi uterine reușite [49]. Programul de transplant de uter de la Gothenburg este unul extrem de relevant pentru ilustrarea conceptului de cercetare translațională în transplantul alogrefelor vascularizate compozite. Eșecul observat în celelalte centre unde s-a încercat transplantul uterin a fost cauzat de lipsa cercetării pe termen lung în

domeniu, neavând experiența prealabilă din activitatea experimentală și o reglementare corespunzătoare a programului clinic de transplant, justificându-se importanța parcurgerii tuturor etapelor preclinice înaintea translației către clinic, acest tip de procedură fiind considerată extrem de electivă; drept urmare, se impun rigori mai mari decât în cazul altor transplanturi. În programul de transplant din Suedia s-a mers pe conceptul de utilizare de donatoare în viață (în general membre ale familiei pacientelor – mamă, soră), în toate cazurile donatoarea trebuind să fi avut în antecedente sarcini reușite (pentru a avea siguranța funcționalității organului transplantat) [49,50]. Reglementările etice legate de transplantul de uter au fost formulate de către FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics – Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) în anul 2009, subliniindu-se importanța translației printr-un program experimental preclinic adecvat, incluzând cercetarea pe primat înaintea trecerii la transplantul uterin la om, în ciuda presiunilor socio-culturale ce pot încuraja o tranziție mai rapidă spre practica clinică. Nu este etică acceptarea ca donatoare a unei femei tinere ce nu are până la momentul respectiv numărul de copii pe care îi dorește. De asemenea, FIGO își exprimă rezerva în ceea ce privește programul de transplant de la donatoare în viață, existând o serie de riscuri asociate donării de organ, fiind ridicate probleme etice legate de aceste proceduri [51].

Utilizarea donatoarelor în moarte cerebrală ar rezolva aceste considerente etice, însă există posibilitatea să nu se cunoască istoricul medical al donatoarei legat de aspectele reproductive, neavând în unele cazuri siguranța transplantării unui uter funcțional și, de asemenea, pot exista variații în ceea ce privește criteriile de declarare a morții cerebrale și condiții biologice ce pot afecta calitatea organului transplantat [52].

TRANSPLANTUL DE PENIS

O altă entitate din cadrul alotransplanturilor vascularizate compozite, însoțită de multiple controverse, este transplantul de penis.

Alotransplantul penian este luat în discuție doar în situații excepționale, când nu există nicio procedură autologă de reconstrucție ce ar putea oferi pacientului rezultate satisfăcătoare. Criteriile de selecție trebuie să fie foarte stricte, după evaluări psihologice și psihiatrice repetate efectuate atât pacientului, cât și partenerii acestuia, urmărind și considerentele etice și culturale. De asemenea, pacientul trebuie să beneficieze de un suport

psihosocial și instituțional adecvat pentru a se asigura complianța la tratamentul imunosupresor și recuperarea funcționalității posttransplant. Eșecul unei astfel de proceduri poate afecta suplimentar pacientul din punct de vedere psihologic, putând duce până la tulburări psihice; de aceea, este obligatorie, în primul rând, selectarea unor pacienți foarte stabili emoțional pentru a putea beneficia de un astfel de transplant [53].

Primul transplant de penis a fost efectuat în China în anul 2006, primitorul fiind un pacient în vârstă de 44 ani (victima unui traumatism soldat cu pierderea penisului cu 8 luni înaintea transplantului). Penisul transplantat, deși raportat ca reușită din punct de vedere chirurgical, a fost înlăturat 14 zile posttransplant, situația neputând fi acceptată din punct de vedere psihologic de către pacient și soția acestuia [54].

Următorul transplant de penis a fost realizat cu succes în anul 2014 la Universitatea din Stellenbosch, Africa de Sud, de către André van der Merwe și Frank Graewe, primitorul în vârstă de 21 de ani având o evoluție clinică foarte bună, cu reluarea funcționalității organului (atât posibilitatea de a urina normal, cât și funcția sexuală), fiind capabil ulterior să conceapă un copil [55].

Un al treilea transplant de penis, primul din SUA, a fost realizat în anul 2016, primitorul fiind un pacient în vârstă de 64 ani, al cărui penis a fost amputat în urma unei neoplazii [56].

ALOTRANSPLANTUL DE MEMBRE PELVINE

În contextul dezvoltării clinice a transplantului vascularizat compozit și experienței favorabile obținute cu alotransplantul de membre toracice, o indicație ce este luată în discuție este utilitatea alotransplantului compozit de membre pelvine. În prezent, alotransplantul de membre pelvine rămâne o procedură controversată chiar și în cazul comunității internaționale de transplant de țesuturi compozite. Deși ar putea fi mai mulți pacienți ce ar beneficia de asemenea proceduri, în comparație cu transplantul de membru superior (date recente referitoare la prevalența pierderii membrilor în SUA au arătat că pacienții având amputații ale membrilor pelvine cu posibilă indicație pentru alotransplant sunt în număr de trei ori mai mare decât cei cu amputații de membru toracic), există numeroase rezerve în extinderea indicațiilor acestor intervenții, datorate incertitudinilor legate de beneficiul funcțional, datelor imunologice insuficiente și, de asemenea, disponibilității de protezare externă performantă [57-59].

Primul caz de transplant de membru pelvin a fost efectuat în anul 2006 între gemeni siamezi ischiopagi și, în consecință, nu a necesitat administrarea medicației imunosupresoare. Șase ani post-operator, pacienta prezenta flexie bună a șoldului, posibilitatea flexiei și extensiei genunchiului, haluce ce opune adecvat rezistență, însă cu dorsiflexie și flexie plantară limitate, sensibilitate prezentă, dar mai redusă decât la membrul contralateral; pacienta este capabilă să se deplaseze cu orteză și chiar să alerge pe distanțe scurte; RMN funcțional a demonstrat integrarea corticală a membrului transplantat [57,60].

Primul alotransplant de membre pelvine de la donator în moarte cerebrală a fost efectuat de doctorul Pedro Cavadas, în Valencia, Spania, în anul 2011, pritorul fiind un bărbat în vârstă de 22 de ani ce suferise amputație bilaterală transfemurală a membrelor pelvine cu doi ani înaintea transplantului, în urma unui accident rutier. Tratatamentul imunosupresor a constat în inducție cu alemtuzumab și triplă terapie de menținere. La un an postoperator, pacientul a prezentat rezultate funcționale bune, prezentând mobilitatea activă și pasivă bună la nivelul genunchiului bilateral, cu recuperare a mișcărilor în curs de progresie la nivelul gleznei bilateral, fiind capabil să meargă cu sprijin, utilizând orteze de stabilizare a gleznei. Din nefericire, evoluția acestui caz a fost nefavorabilă prin dezvoltarea, pe fondul imunosupresiei, a unui sindrom proliferativ posttransplant (PTLD – post-transplant lymphoproliferative disorder) la nivelul sistemului nervos central. A fost întreruptă imunosupresia, necesitând ulterior îndepărtarea membrelor pelvine la doi ani după transplant [61,62].

În anul 2012, au mai fost efectuate în Turcia transplanturi de membre pelvine asociate cu alotransplant bilateral de membre superioare la doi pacienți, la ambii apărând complicații ce au dus la deces [63,64]. După cum s-a observat în urma eșecurilor acestor proceduri, sunt o serie de aspecte ce constituie limitări în utilizarea pe scară largă a acestora: recuperarea funcțională variabilă, dependentă de sediul și mecanismul amputației, fiind șanse ca regenerarea nervoasă așteptată în transplanturile proximale să nu fie satisfăcătoare; problemele hemodinamice generate de transplantarea unei mase mari de țesut, determinând redistribuția volumului sangvin, impunându-se un suport important de reanimare, complicațiile terapiei imunosupresoare. Pe viitor, se recomandă efectuarea transplanturilor de membru pelvin în situații-

le în care se certifică beneficiul funcțional al acestora (având în permanență în minte faptul că rezultatele folosind protezele performante sunt raportate ca extrem de bune în ultimii ani), fiind în curs de cercetare indicația pentru nivelurile mai distale de amputație sau asocierea cu necesitatea efectuării unui alt transplant VCA la același pacient (transplant bilateral de mână, transplant de față) în cazul mutilărilor complexe, extensive [63].

CONCLUZII

Începând cu anul 1998, când a fost efectuat primul transplant de mână, alotransplantul tisular compozit s-a transformat dintr-un domeniu experimental într-o opțiune reconstructivă importantă, unică, de altfel, pentru pacienții cu defecte tisulare complexe, imposibil de abordat prin tehnicile chirurgicale convenționale. Acesta este un domeniu de înaltă complexitate, ce a putut deveni o realitate clinică în urma progreselor realizate cumulativ în medicina de transplant și imunologie, în tehnicile reconstructive microchirurgicale și farmacologie.

Neexistând până în prezent o cazuistică impresionantă precum în cazul transplantului de organe și neavând criteriile comune reglementate la nivel internațional, este dificil de evaluat cu acuratețe statusul real al domeniului transplantului tisular compozit, din punctul de vedere al tuturor parametrilor implicați. Acest aspect face dificilă desprinderea unor concluzii clare legate de fiecare etapă implicată în transplant și poate îngreuna optimizarea protocoalelor terapeutice. Dezvoltarea pe viitor a colaborărilor multiinstituționale internaționale este de mare importanță, permițând extinderea indicațiilor alogrefelor vascularizate compozite ca procedee reconstructive și îmbunătățirea rezultatelor clinice ale acestora. Importanța existenței unui program de transplant bine implementat, reglementat adecvat, cu un proces riguros de selecție a pritorilor, este confirmată de rezultatele existente.

Provocările majore ale domeniului alotransplantului vascularizat compozit sunt reprezentate de aspectele imunologice, comunitatea internațională fiind în căutarea unor strategii ce ar permite minimizarea terapiei imunosupresoare și, ideal, inducerea toleranței imunologice, situație greu de obținut în practica clinică, ce ar determina însă expansiunea rapidă a domeniului VCA.

BIBLIOGRAFIE

- Grinyó JM. Why Is Organ Transplantation Clinically Important? Cold Spring Harbor *Perspectives in Medicine*. 2013; 3(6):a014985.
- Murray JE. The Establishment of Composite Tissue Allotransplantation as a Clinical Reality, in Hewitt CW.(Ed), Transplantation of Composite Tissue Allografts, Springer 2008.
- Petruzzo P, Dubernard JM. Current Status of CTA, Orlando G.(Editor), Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation, Elsevier 2014.
- Edtinger K, Yang X, Uehara H, Tullius SG. Current status of vascularized composite tissue allotransplantation. *Burn Trauma* 2014; 2:53-60.
- Siemionow M. Impact of reconstructive transplantation on the future of plastic and reconstructive surgery. *Clin Plast Surg*. 2012 Oct;39(4):425-34.
- Brandacher G, Sachs D, Lee WPA. Inaugural Issue of VCA – Vascularized Composite Allotransplantation, Vascularized Composite Allotransplantation. 2014; 1:1-2.
- Brandacher G, Khalifian S, Lee WPA. Reconstructive Transplantation: From Scientific Dream to Clinical Reality, in Brandacher G. (Ed.) The Science of Reconstructive Transplantation, Springer 2015.
- Cendales LC, Rahmel A, Pruet TL. Allocation of vascularized composite allografts: What is it? *Transplantation*. 2012 Jun 15;93(11):1086-7.
- Weissenbacher A, Hautz T, Pratschke J, Schneeberger S. Vascularized composite allografts and solid organ transplants: Similarities and differences. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Dec;18(6):640-4.
- Grosu-Bularda A. Teză de doctorat: Toleranța imunologică în transplantul de țesuturi compozite. Conducător științific: Prof. Emerit Dr. Ioan Lascăr, UMF „Carol Davila”, București, 2016.
- Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 1590.
- International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation, <https://www.handregistry.com/> accesat 13.07.2019.
- Dubernard JM, Owen E, Herzberg G et al. Human hand allograft: Report on first 6 months. *Lancet*. 1999;353:1315-20.
- Pertuzzo P, Badet C, Gazarian A et al. Bilateral hand transplantation: Six years after the first case. *Am J Transplant*. 2006;6:1718–24.
- Alolabi N, Augustine H, Thoma A. Hand transplantation: Current challenges and future prospects. *Transplant Research and Risk Management* 2017;9 23-29.
- Petruzzo P, Gazarian A, Kanitakis J, Parmentier H, Guigal V, Guillot M, Vial C, Dubernard JM, Morelon E, Badet L. Outcomes after bilateral hand allotransplantation: A risk/benefit ratio analysis. *Ann Surg*. 2015 Jan; 261(1):213-20.
- Brandacher G, Gorantla VS, Lee WPA. Hand Allotransplantation. *Seminars in Plastic Surgery*. 2010;24(1):11-17.
- Schneeberger S, Landin L, Jableki J, Butler P, Hoehnke C, Brandacher G, Morelon E; ESOT CTA Working Group. Achievements and challenges in composite tissue allotransplantation. *Transpl Int*. 2011 Aug; 24(8):760-9.
- Pomahac B, Gobble RM, Schneeberger S. Facial and Hand Allotransplantation. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014; 4(3):a015651.
- Bernardon L et al. Bilateral hand transplantation: Functional benefits assessment in five patients with a mean follow-up of 7.6 years (range 4–13 years) Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, Volume 68, Issue 9, 1171-1183.
- Landin L, Cavadas PC, Nthumba P, Ibanez J, Vera- Sempere F. Preliminary results of bilateral arm transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 749.
- Vargas C, Aballe a A, Rodrigues E et al. Re-emergence of hand-muscle representations in human motor cortex after hand allograft. *PNAS* 2009; 106: 7197.
- Frey SH. Why Brain Science is Essential to the Success of Hand Allotransplantation?, in Brandacher G. (Ed.) The Science of Reconstructive Transplantation, Springer 2015.
- Ravindra KV, Ildstad ST. Immunosuppressive protocols and immunological challenges related to hand transplantation. *Hand Clin*. 2011 Nov; 27(4):467-79.
- Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135(2):351e–360e.
- Petruzzo P. The International Registry on Hand and Composite Tissue Allotransplantation (IRHCTT), prezentare la 26th International Congress of The Transplantation Society 2016, disponibil pe www.tts.org.
- Amaral S, Levin LS. Pediatric and congenital hand transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Oct; 22(5):477-483.
- Devauchelle B, Badet L, Lengele B. First human face allograft: Early report. *Lancet*, 2006; 368:203-209.
- Barret JP, Gavaldà J, Bueno J, Nuvials X, Pont T, Masnou N, Colomina MJ, Serracanta J, Arno A, Huguet P, Collado JM, Salamero P, Moreno C, Deulofeu R, Martínez-Ibáñez V. Full face transplant: The first case report. *Ann Surg*. 2011; 254(2):252-6.
- Lellouch A, Lantieri L. A Second Chance at Life. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 2019; 28(3), 463-467.
- Chou HG, Rodriguez ED. Clinical Facial Composite Tissue Allotransplantation: A review of the global experience and future implications, in Siemionow MZ(Editor), The Know-How of Face Transplantation, Springer 2011.
- Khalifian S, Brazio PS, Mohan R, Shaffer C, Brandacher G, Barth RN, Rodriguez ED. Facial transplantation: The first 9 years. *Lancet*. 2014 Dec 13; 384(9960):2153-63.
- Roche NA, Blondeel PN, Van Lierde KM, Vermeersch HF. Facial transplantation: History and update. *Acta Chir Belg*. 2015 Mar-Apr;115(2):99-103.
- Dixon P, Zhang X., Domalain M., Flores AM, Lin VWH. Physical Medicine and Rehabilitation after Face Transplantation, Siemionow MZ(Editor), The Know-How of Face Transplantation, Springer 2011.
- Petruzzo P. Outcome in VCA, prezentare la 26th International Congress of The Transplantation Society 2016, disponibil pe www.tts.org.
- Delaere PR, Vranckx JJ, Den Hondt M; Leuven Tracheal Transplant Group. Tracheal allograft after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1568-70.
- Delaere PR, Vranckx JJ, Meulemans J, Vander Poorten V, Segers K, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, Doms C, Verleden G. Learning curve in tracheal allotransplantation. *Am J Transplant*. 2012 Sep;12(9):2538-45.
- Delaere P, Van Raemdonck D. Tracheal replacement. *J Thorac Dis*. 2016;8(Suppl 2):S186–S196.
- Laryngeal transplantation, The Royal College of Surgeons of England, Working party final report, Iunie 2011, disponibil pe [https://www.rcseng.ac.uk/news/docs/rcs_laryngeal_transplant_lo_res%20\(2\).pdf](https://www.rcseng.ac.uk/news/docs/rcs_laryngeal_transplant_lo_res%20(2).pdf).
- Khariwala SS, Lorenz RR, Strome M. Laryngeal Transplantation: Research, Clinical Experience, and Future Goals. *Seminars in Plastic Surgery*. 2007; 21(4):234-241.
- Strome M, Stein J, Esclamado R, Hicks D, Lorenz RR, Braun W, Yetman R, Eliachar I, Mayes J. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med*. 2001 May 31; 344(22):1676-9.
- Duque E, Duque J, Nieves M, Mejía G, López B, Tintinago L. Management of larynx and trachea donors. *Transplant Proc*. 2007 Sep; 39(7):2076-8.
- Gordon C.R, Serletti JM, Black KS, Hewitt CW. The Evolution of Composite Tissue Allotransplantation: the Twentieth Century Realization of “Cosmas and Damian” in Hewitt CW.(Ed), Transplantation of Composite Tissue Allografts., Springer 2008.
- UC Davis Medical Center. Extraordinary larynx transplant restores voice, sense of taste, smell to California woman. World’s second documented voice box transplant.

- ORL *Head Neck Nurs.* 2011 Spring; 29(2):21.
45. Berli JU, Broyles JM, Lough D, Shridharani SM, Rochlin D, Cooney DS, Lee WP, Brandacher G, Sacks JM. Current concepts and systematic review of vascularized composite allotransplantation of the abdominal wall. *Clin Transplant.* 2013 Nov-Dec; 27(6):781-9.
 46. Levi DM, Tzakis AG, Kato T et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003; 361: 2173.
 47. Cipriani R, Contedini F, Santoli M et al. Abdominal wall transplantation with microsurgical technique. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1304.
 48. Selvaggi G, Levi DM, Cipriani R, Sgarzani R, Pinna AD, Tzakis AG. Abdominal wall transplantation: surgical and immunologic aspects. *Transplant Proc* 2009; 41: 521.
 49. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation.* 2018 Apr;102(4):569-577.
 50. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015 Feb 14;385(9968):607-16.
 51. Milliez J., Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Sep; 106(3):270.
 52. Dickens BM., Legal and ethical issues of uterus transplantation, *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Apr;133(1):125-8.
 53. Zhang L-C, Zhao Y-B, Hu W-L. Ethical issues in penile transplantation. *Asian Journal of Andrology.* 2010;12(6):795-800.
 54. Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, Zhu Y, Deng Z, Zhao Y, Sheng W, Chao Q, Qiu X, Yang J, Bai Y. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol.* 2006 Oct; 50(4):851-3.
 55. Kumnig M, Jowsey-Gregoire SG. Key psychosocial challenges in vascularized composite allotransplantation. *World Journal of Transplantation.* 2016; 6(1):91-102.
 56. Szafran AA, Redett R, Burnett AL. Penile transplantation: The US experience and institutional program set-up. *Transl Androl Urol.* 2018;7(4):639–645.
 57. Carty MJ, Zuker R, Cavadas P, Pribaz JJ, Talbot SG, Pomahac B. The case for lower extremity allotransplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Jun;131(6):1272-7.
 58. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL et al. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89:422-429.
 59. Vicente D, Potter BK, Elster E. Just because you can, does not mean that you should. *Am J Transplant.* 2013 May; 13(5):1123-4.
 60. Fattah A, Cypel T, Donner EJ, Wang F, Alman BA, Zuker RM. The first successful lower extremity transplantation: 6-year follow-up and implications for cortical plasticity. *Am J Transplant.* 2011 Dec; 11(12):2762-7.
 61. Cavadas PC, Thione A, Blanes M, Mayordomo-Aranda E. Primary Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disease in a Bilateral Transfemoral Lower Extremity Transplantation Recipient. *Am J Transplant.* 2015 Oct;15(10):2758-61.
 62. Cavadas PC, Thione A, Carballeira A, Blanes M. Bilateral transfemoral lower extremity transplantation: Result at 1 year. *Am J Transplant* 2013; 13:1343-9.
 63. Swanson EW, Cheng H-T, Lough DM, Lee WPA, Shores J, Brandacher G. Lower Extremity Allotransplantation: Are We Ready for Prime Time? *Vascularized Composite Allotransplantation,* 2015; 2:2, 37-46.
 64. Nasir S, Kilic YA, Karaaltin MV, Erdem Y. Lessons learned from the first quadruple extremity transplantation in the world. *Ann Plast Surg.* 2014 Sep;73(3):336-40.