



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

TRAPIANTO DI FEGATO NON URGENTE DELL'ADULTO

Raccomandazioni della Commissione di Studio A.I.S.F.

A cura della Commissione
“**Trapianto di Fegato**”
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)

Introduzione.....	5
Capitolo 1	8
Indicazioni e Controindicazioni per il Trapianto di Fegato non urgente nell'Adulto e Criteri Minimi per l'Immissione in Lista	8
1. Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto	8
1.1 Malattie colestatiche ed autoimmuni.....	8
1.2 Cirrosi Alcolica.....	9
1.3 Cirrosi HBV e HDV correlate.....	10
1.4 Cirrosi HCV correlata	10
1.5 Indicazioni consolidate meno frequenti	11
1.6 Epatocarcinoma (HCC) su cirrosi	12
2. Indicazioni controverse o marginali al trapianto di fegato nell'adulto	13
2.1 Epatocarcinoma primitivo (HCC) "oltre" i criteri di Milano (espansione dei criteri convenzionali)	13
2.2 Il Downstaging di HCC	13
2.3 Infezione da HIV	14
2.4 Colangiocarcinoma.....	15
2.5 Metastasi da tumori neuroendocrini (NET)	16
2.6 Emangioendotelioma epiteliode (EEE)	16
2.7 Neoplasie benigne	16
3. Controindicazioni assolute.....	17
4. Controindicazioni relative.....	17
5. Requisiti minimi per l'immissione in lista di trapianto di fegato nell'adulto	17
5.1 Cirrosi epatica (qualunque etiologia)	17
5.2 Malattia colestatiche croniche	17
5.3 Epatocarcinoma	18
5.4 Età del candidato al trapianto di fegato.....	18
Capitolo 2	21
Il Donatore non ottimale ed il Matching Donatore Ricevente	21
1. I donatori non ottimali (marginali)	21
1.1 Il donatore anziano	22
1.2 Donatore con steatosi epatica	23
1.3 Donatore anti-HCV positivo.....	23
1.4 Il donatore anti-HBc positivo (anti-HBc positivo).....	24
1.5 Il Donatore HBsAg positivo (protocollo CNT).....	25
1.6 Ipersodiemia	26
2. Il matching donatore/ricevente.....	26
Capitolo 3	29
Il Trapianto di Fegato da donatore vivente nella realtà Italiana.....	29
1. Linee guida per la selezione del ricevente (indicazioni e timing).....	29
1.1 Criteri di esclusione/inclusione per il LDLT in relazione alla probabilità di sopravvivenza post trapianto	29
1.1.1 Criteri di inclusione/esclusione sulla base dello status UNOS:.....	30

1.2	Criteri di inclusione/esclusione in relazione alla patologia di base	30
1.2.1	Cirrosi HCV correlata e LDLT	30
1.2.2	L'epatocarcinoma come patologia ad alto rischio di drop out per progressione di malattia in lista d'attesa: quale il ruolo del LDLT?	30
1.3	Controindicazioni relative/assolute	31
1.4	Il problema delle indicazioni "avanzate" al LDLT	31
2.	Linee guida per la selezione, lo studio, la gestione perioperatoria del donatore con particolare riferimento alla donor safety.....	32
2.1	Il work up diagnostico: Screening bioumorale	32
2.2	Studio diagnostico morfologico: Tipologia e standard minimi di studio morfologico	32
2.2.1	Angiografia e LDLT	32
2.2.2	Studio volumetrico	33
2.2.3	Biopsia epatica	33
2.3.1	LDLT per riceventi adulti: lobo destro o sinistro?	33
2.3.2	Conservazione o prelievo della venasovraepatica mediana?	34
2.4	Gestione e follow up postoperatorio	34
2.4.1	Outcome psicosociale	34
Capitolo 4	37
	Definizione dei criteri di urgenza e priorità nelle liste di attesa e gestione delle liste...	37
1.	Come misurare la severità clinica del paziente in lista di attesa	38
1.1	I criteri UNOS	38
1.2	Limiti dei criteri di priorità UNOS 1998 basati sull'uso del CTP score	39
1.3	Il MELD score	40
1.4	Vantaggi e svantaggi dei criteri di priorità basati sul MELD score	41
2.	Raccomandazioni della Commissione in relazione alla realtà italiana:	42
3.	Altre raccomandazioni della Commissione:	43
Capitolo 5	44
	La Gestione del Paziente dopo il Trapianto	44
1.	L'immunosoppressione nel trapianto di fegato	44
1.1	Induzione	44
1.2	Mantenimento	48
1.3	Monitoraggio	50
2.	Rigetto Acuto	51
2.1	Diagnosi	51
2.2	Prevalenza	51
2.3	Stadiazione	52
2.4	Relazione tra stadiazione istologica, necessità di un trattamento immunosoppressivo aggiuntivo e prognosi.	52
2.5	Strategie nella terapia del rigetto acuto lieve	52
2.6	Strategie nella terapia del rigetto acuto moderato-grave.....	52

3.	Rigetto Cronico.....	53
3.1	Diagnosi.....	53
3.2	Prevalenza.....	53
3.3	Criteri di stadiazione del rigetto cronico.....	54
3.4	Terapia.....	54
4.	Immunotolleranza nel Trapianto di Fegato.....	54
4.1	Sospensione della terapia immunosoppressiva.....	54
5.	Complicanze Infettive Virali, Batteriche, Micotiche e Parassitarie nel Paziente sottoposto a Trapianto di Fegato.....	56
5.1	Infezioni del primo mese post-trapianto.....	56
5.2	Infezioni del secondo-sesto mese post-trapianto.....	56
5.3	Infezioni successive al sesto mese dal trapianto.....	57
5.4	Schemi di profilassi delle infezioni post-trapianto.....	57
5.5	Schemi di terapia delle infezioni post-trapianto.....	59
5.6	Infezioni del fegato e dell'albero biliare.....	61
6.	Iperensione Arteriosa dopo Trapianto di Fegato.....	62
6.1	Patogenesi.....	62
6.2	Storia naturale.....	63
6.3	Manifestazione cliniche.....	63
6.4	Trattamento.....	63
7.	Complicanze Metaboliche.....	64
7.1	Diabete Mellito (DM).....	64
7.2	Iperlipidemia.....	65
7.3	Obesità.....	68
7.4	Insufficienza renale dopo Trapianto di Fegato.....	68
8.	Recidiva di Malattia Epatica Primitiva.....	71
8.1	Recidiva di Epatite C.....	71
8.2	Recidiva Epatite B.....	74
8.3	Recidiva Epatite Autoimmune.....	76
8.4	Epatite Autoimmune "de novo".....	77
8.5	Recidiva di Cirrosi Biliare Primitiva (PBC).....	78
8.6	Recidiva di Colangite Sclerosante (PSC).....	79
9.	Sorveglianza e Prevenzione dell'HCC dopo Trapianto di Fegato.....	80
9.1	Marcatori di recidiva.....	80
9.2	Ruolo della terapia immunosoppressiva nella prevenzione della recidiva di HCC.....	80
9.3	Sorveglianza post-OLT.....	80
10.	Trapianto di Fegato e Neoplasie de novo.....	81
11.	Monitoraggio dopo Trapianto e Protocollo Biopsie.....	83
12.	Complicanze chirurgiche precoci e tardive nel Post Trapianto.....	83
12.1	Complicanze biliari.....	83
12.2	Complicanze vascolari.....	84

Capitolo 6	92
Il trapianto di fegato.....	92
Capitolo 7	95
Valutazione dei risultati del Trapianto di Fegato.....	95
1. Parametri di outcome	95
1.1 Epatite B	97
1.2 Epatite C	97
1.3 Cirrosi Biliare Primitiva	97
1.4 Colangite sclerosante primitiva	97
1.5 Epatite autoimmune	98
1.6 Correlazione tra le caratteristiche del ricevente (MELD) e outcome	98
1.7 Qualità della vita	98
1.8 Trapianto da vivente (LDLT), (evidenza C; 17).....	98
2. Criteri per la raccolta dei dati di outcome	99
3. Criteri per la verifica dei dati raccolti	99
4. Corrette metodologie statistiche per il calcolo e il confronto dei parametri di outcome	100
5. Modalità di individuazione dei fattori di rischio che condizionano l'outcome.....	100
6. Corretto impiego dell'outcome nella valutazione dei trial clinici: come misurare il miglioramento dell'outcome e quando considerarlo significativo..	101
7. Corretto impiego dell'outcome per la valutazione della performance di un centro e per il confronto della performance di più centri	101
Capitolo 8	104
Proposizione di Curriculum Formativo del Personale Medico Dedicato all'Area dei Trapianti di Fegato.....	104
1. Criteri di identificazione dei Centri idonei alla formazione.....	105
1.1 La Formazione del Chirurgo del Trapianto di Fegato (CTF)	105
1.2 Formazione dell'Epatologo del Trapianto di Fegato (ETF)	106
1.3 Formazione dell'Anatomopatologo del Trapianto di Fegato (ATF)	107
2. Appendice	108
2.1 Sintesi del Documento EASL sulla formazione dell'epatologo	108
2.2 Contenuto del programma EASL	109
2.3 Abilità procedurali richieste	110
Capitolo 9	112
Il Patologo nel Trapianto di Fegato	112
1. Ruolo del Patologo nella Trapiantologia Epatica.....	112
1.1 Valutazione del Candidato al Trapianto.....	112
1.2 Valutazione del Donatore	113
1.3 Valutazione del Fegato prelevato	114
QUADRI ISTOLOGICI CARATTERISTICI SCHEDE SINOTTICHE.....	116
APPENDICE.....	125

INTRODUZIONE

Il trapianto di fegato rappresenta l'unica forma di terapia per le epatopatie terminali acute e croniche e per numerose patologie metaboliche e congenite che interessano il fegato. In Italia le malattie di fegato in stadio terminale - potenzialmente curabili con il trapianto - rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica. Per questo l'Associazione Italiana Studio Fegato ha seguito con grande interesse il nascere ed il successivo evolversi della trapiantologia in Europa ed in Italia. Nel nostro Paese il trapianto di fegato, nato di fatto negli anni ottanta, ha incontrato una forte crescita soprattutto nel corso degli anni 90. Furono questi anni di grande entusiasmo, in cui in assenza di un centro di coordinamento nazionale l'evoluzione del sistema trapianto fu merito dell'iniziativa, dell'intraprendenza e delle capacità organizzative soprattutto dei gruppi chirurgici. Gli epatologi clinici tuttavia, pur essendone i principali "utenti", non contribuirono più di tanto alla crescita del sistema trapianti, piuttosto la subirono, o ne rimasero ai margini. Nel 1998 l'AISF si fece interprete di questa situazione anomala, resa ancora più evidente per il rapido crescere del numero di trapianti, e costituì una prima Commissione di Studio sul Trapianto di fegato. Ne furono componenti Patrizia Burra (coordinatrice), Mario Angelico, Antonio Ascione, Mario Rizzetto ed Antonella Smedile. Ci fu un tentativo iniziale di coinvolgere direttamente nei lavori della Commissione i gruppi trapiantologici operanti sul territorio nazionale, soprattutto nella componente chirurgica, tuttavia ciò nei fatti non fu possibile. La Commissione portò avanti quindi un difficile lavoro che consentì di ottenere una prima "fotografia" dello stato di salute del sistema Trapianto di Fegato in Italia. I risultati furono oggetto di un lavoro pubblicato come "position paper" dell'AISF (1). Furono inoltre affrontati alcuni problemi scottanti, come quello dell'età massima per la candidabilità al trapianto, delle indicazioni, del trapianto all'estero, etc, e ci si confrontò con i problemi legislativi ed i nuovi cambiamenti intercorsi, nonché con la promulgazione della nuova legge sul silenzio-assenso.

L'impegno dell'AISF nel trapianto ebbe un momento di importante coinvolgimento nel 2000 in occasione della organizzazione della Riunione Monotematica sul Trapianto di Fegato svoltasi a Torino. In tale occasione fu anche condotto un secondo survey che per la prima volta consentì di ottenere dati di "outcome" (sopravvivenza e morbidità) stratificati secondo le maggiori indicazioni (2).

Nell'autunno 2002 il Comitato AISF, preso atto della nascita del Centro Nazionale Trapianti (CNT), della rilevante ulteriore crescita del numero di trapianti di fegato eseguiti in Italia (830 trapianti nel 2002, 863 nel 2003; 1450 pazienti in lista nel 2002, 1756 nel 2003); del progressivo aumento della differenza tra numero di organi disponibili da donatore cadavere e numero di pazienti eleggibili al trapianto e della conseguente crescita della mortalità in lista di attesa; consapevole della notevole disomogeneità di comportamenti e di accessibilità al trapianto sul territorio nazionale e della necessità di rivisitare i criteri di allocazione degli organi, d'inserimento in lista e di gestione della stessa al fine di coniugare il principio etico di "giustizia" (offrire un organo al paziente con maggiore severità clinica e quindi minor aspettativa di vita senza trapianto) con il principio di "buon utilizzo degli organi"; nonché consapevole del ruolo sempre più importante svolto dagli epatologi clinici a favore dell'ottimizzazione delle risorse e delle indicazioni e per la gestione della lista di attesa, promosse la costituzione di una nuova Commissione, il cui coordinamento fu affidato ad un chirurgo dei trapianti (Bruno Gridelli) ed un epatologo (Mario Angelico).

Questa seconda Commissione si è caratterizzata per una ampia partecipazione a livello nazionale ed un forte coinvolgimento della componente chirurgica, oltre a quella epatologica. Vi è stata inoltre una significativa partecipazione di anatomo-patologi dedicati al problema del trapianto. In una riunione preliminare svoltasi a Roma nel settembre 2002 furono individuate 9 tematiche principali

(che costituiscono i capitoli del presente documento) relative al **Trapianto di Fegato Non Urgente dell'Adulto**, per la cui disamina furono creati altrettanti gruppi di lavoro, affidati a 2-4 coordinatori (sia chirurghi che epatologi). Ciascun gruppo, dopo la revisione della letteratura rilevante e la verifica della situazione specifica italiana ha elaborato un testo contenente un'analisi dei problemi ed una proposta di raccomandazioni. La Commissione, nel corso di 6 riunioni formali e di un gran numero di incontri ristretti dei gruppi di lavoro, nonché attraverso un forum interattivo per via telematica aperto ai partecipanti, ha quindi prodotto un elaborato sui diversi problemi del trapianto di fegato in Italia, dal quale infine una *writing committee* ha tratto l'analisi conclusiva e le relative raccomandazioni contenute nel presente documento, che è stato quindi sottoposto all'approvazione dal Comitato di direzione dell'AISF. Una sintesi del lavoro svolto dalla Commissione è stata presentata nel corso dell'Assemblea generale dell'AISF (Roma) nel febbraio 2004.

Per ciascuno dei temi affrontati si è cercato, ove possibile, di mettere in evidenza le aree di consenso e/o di evidenza, e le aree controverse o "grigie". Accanto ai problemi relativi alle indicazioni consolidate o marginali ed ai criteri minimi per l'immissione in lista di trapianto sono stati affrontati i problemi controversi del donatore marginale e del *matching* donatore-ricevente, del ritrapianto, della donazione da vivente e della gestione del paziente trapiantato. Grande discussione e sforzo propositivo vi è stato nell'affrontare lo spinoso problema della gestione della lista di attesa, che si auspica possa essere d'ora in avanti più omogenea sul territorio nazionale e basata su criteri facilmente condivisibili come il MELD, nonché quello dei criteri da utilizzare per la corretta valutazione dei risultati (e quindi per un corretto confronto di qualità tra i centri). E' stato anche realizzato un documento sulle attività specifiche dell'anatomo-patologo dei trapianti ed è stato tracciato per la prima volta il profilo della formazione professionale delle varie figure mediche che fanno parte del "team" dei trapianti.

Il lavoro della Commissione offre alcune soluzioni, fa delle proposte, ma soprattutto mette a disposizione della comunità medica e delle Istituzioni preposte, in primo il luogo del CNT, un documento che esprime in modo critico le opinioni di chi si occupa sul campo di trapianto di fegato, sia dal versante chirurgico che medico. Il documento della Commissione AISF rappresenta tuttavia, a nostro avviso, solo un punto di inizio, certamente migliorabile anche sulla base delle future esperienze e con il concorso di tutte le componenti professionali, scientifiche ed istituzionali coinvolte. Ci auguriamo vivamente che le proposte contenute in questo documento dell'AISF possano essere recepite dalla comunità epatologica e condivise dal CNT e dalle altre Istituzioni e Società scientifiche che si occupano di questa tematica.

Un sincero ringraziamento va a tutti coloro che hanno contribuito con il loro impegno alla realizzazione di questo documento. L'AISF è consapevole che il documento prodotto contiene lacune ed incompletezze e che molti problemi importanti non sono stati ancora affrontati (ad es. il trapianto pediatrico e quello in urgenza) ed anche che alcune valutazioni e/o attuali raccomandazioni necessiteranno di essere confermate ed eventualmente modificate. E' anche consapevole che questo settore dell'epatologia clinica è, forse più di altri, in continua e rapida evoluzione. Per questo motivo l'assemblea AISF ha recentemente accolto la proposta del Comitato di creare d'ora in avanti un gruppo di studio permanente sul Trapianto di Fegato, al quale sarà affidato, tra l'altro, il compito di aggiornare ed integrare il presente documento.

M. Angelico, B. Gridelli, M. Strazzabosco

Bibliografia

1. Burra P. et al. Liver Transplantation in Italy: current status. Digestive and Liver Disease 2000; 32:249-256
2. Fagioli S. et al. Liver transplantation: the Italian experience. Digest Liver Dis 2002;34:640-648

La Commissione AISF sul Trapianto di Fegato

Coordinatori:

M Angelico, B Gridelli

Coordinatori di sezione:

E Andorno, P Angeli, G Ballardini, P Burra, L Caccamo, U Cillo, M Colledan, F Donato, S Fagiuoli, M Guido, A Marzano, G Mazzella, A Pinna, G Pinzello, A Pulvirenti, M Spada, A Sonzogni, M Strazzabosco, G Tisone, E Villa, R Volpes.

Redazione:

A Petrolati, G Pietrosi

Membri della Commissione:

L Adani, A.B Alberti, A Aluffi, P Andreone, A Antonucci, A Ascione, U Baccarani, F Barbazza, G Bianchi, P Boccagni, F Bresadola, L Belli, M Bolognesi, A Brolese, F Calise, F Capra, A Ceriello, E Cerutti, L Chemello, De Carlis, P Costigliola, Cuomo, S G Corradini, T De Feo, D Forti, S Francioso, A Galioto, A Gasbarrini, G Gasbarrini, G Gerunda, Gramenzi, GL Grazi, P Lampertico, B Lavezzi, P Leo, R Lionetti, S Magalini, V Mazzaferro, M Merli, R Merenda, VG Mirante, C Morelli, B Morandini, M Muraca, D Neri, A ottobrelli, F Picciotto, C Poci, M Pompili, M Puoti, E Regalia, Risaliti, P Reggiani, E Roda, R Romagnoli, G Rossi, M Rossi, M Rugge, W Santaniello, A Slim, MR Tamè, D Tomasoni, PL Toniutto, G Torre, U Valente, M Valmasoni, G Verrucchi, G Zanus.

Capitolo 1

Indicazioni e Controindicazioni per il Trapianto di Fegato non urgente nell'Adulto e Criteri Minimi per l'Immissione in Lista

1. Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto

Le indicazioni consolidate al trapianto di fegato per malattia epatica terminale in Italia sono riportate nella figura 1.

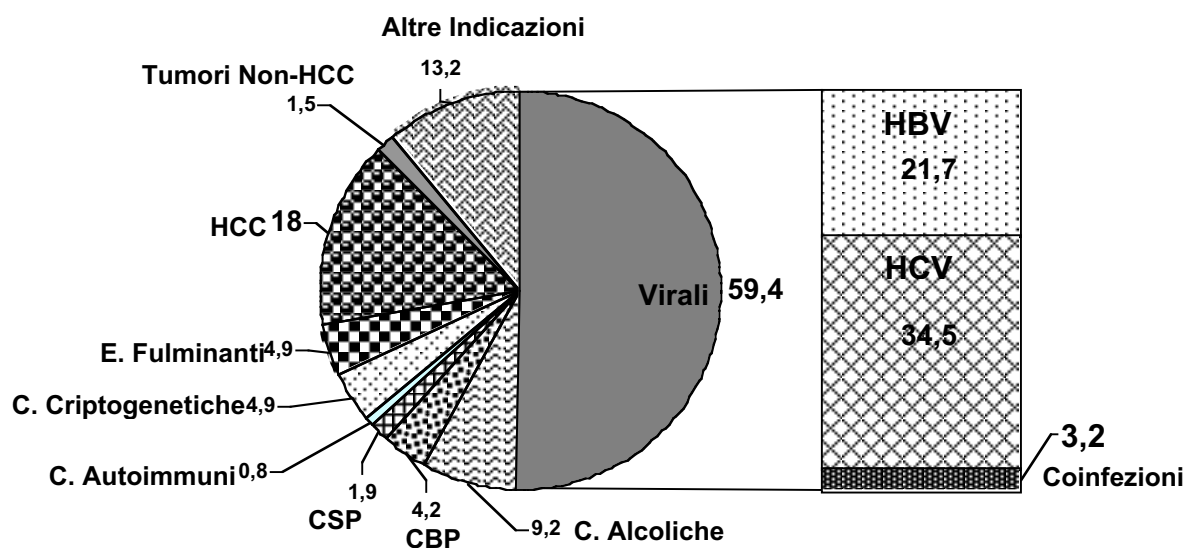


Figura 1: Indicazioni al trapianto di fegato nell'adulto per malattia epatica terminale in Italia in relazione all'eziologia, su un campione di 3026 pazienti trapiantati in Italia dal 1983 al 1999 (4). Il numero accanto a ciascuna diagnosi rappresenta l'apporto percentuale per quella indicazione. C= cirrosi, E=epatite, HCC= carcinoma epatocellulare, CSP=colangite sclerosante primitiva, CBP= cirrosi biliare primitiva.

Malattie non neoplastiche

1.1 Malattie colestatiche ed autoimmuni

Sono indicazioni appropriate al trapianto di fegato:

- La cirrosi biliare primitiva (CBP),
- la colangite sclerosante primitiva (CSP)
- la cirrosi autoimmune.

In questo gruppo di patologie, la sopravvivenza dopo 5 anni dal trapianto osservata nell'ambito del Registro Europeo è compresa tra il 70% e l'80% (Figura 2). Il rischio di recidiva di malattia, pur

presente, non sembra influenzare l'outcome a lungo termine. Nei pazienti con CSP la frequente coesistenza di malattia infiammatoria del colon non rappresenta una controindicazione al trapianto (1,2,3)

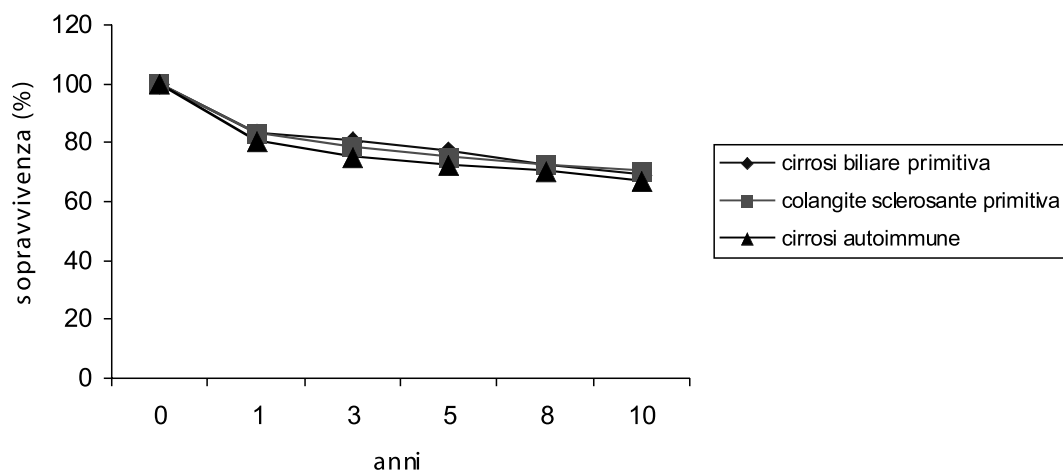


Figura 2. Curve di sopravvivenza di pazienti trapiantati per CBP, CSP, cirrosi autoimmune. (European Liver Transplantation Registry – dati riferiti agli anni 1988-2001)

1.2 Cirrosi Alcolica

La cirrosi epatica alcolica è un'indicazione consolidata (3,5) ,1, al trapianto di fegato (Figura 3). I risultati del Registro Europeo (ELTR) relativi a circa 7000 trapianti eseguiti nel periodo 1988-2001 indicano una sopravvivenza del paziente del 72% a 5 anni e del 59% a 10 anni. In Italia è stata osservata nel periodo 1983-1999 una sopravvivenza a 5 anni del 68.9%. L'indicazione al trapianto di fegato per questa patologia richiede una accurata valutazione dell'idoneità del ricevente, sia per motivi etici che clinici (6)

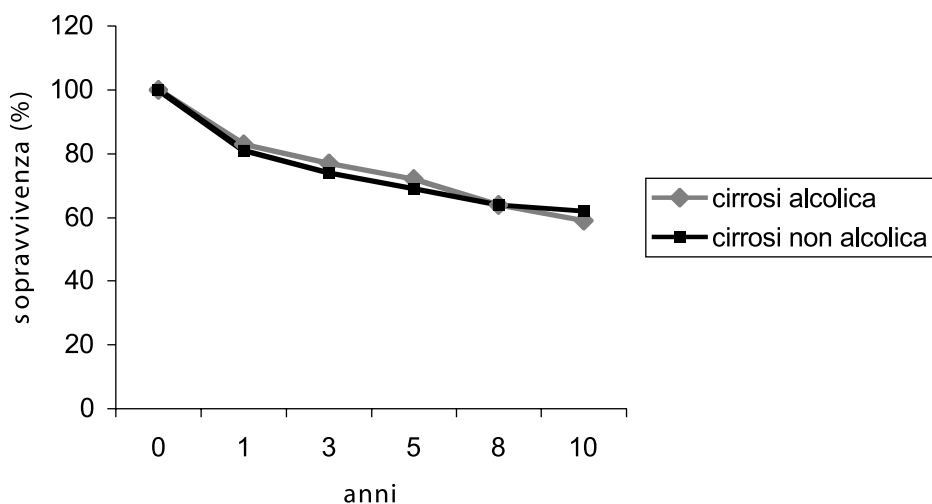


Figura 3. Sopravvivenza di pazienti sottoposti a trapianto epatico per cirrosi alcolica (linea continua) e per cirrosi non alcoliche (linea tratteggiata) (European Liver Transplant Registry).

I motivi clinici sono rappresentati dal fatto che nei pazienti con cirrosi alcolica debbono essere esclusi importanti fattori di comorbidità da abuso cronico di alcol che possono influenzare negativamente la prognosi, quali:

- il danno organico cerebrale
- la presenza di cardiomiopatie
- la presenza di pancreatite cronica
- la malnutrizione proteica.

In ogni caso, nel porre l'indicazione al trapianto, occorre tenere in particolare considerazione che:

- a. la severità della malattia spesso regredisce con l'astinenza prolungata
- b. coesiste frequentemente (14-37%) una infezione da HCV(7,8)
- c. l'abuso di alcol dà dipendenza, la quale può essere adeguatamente trattata e richiede una specifica valutazione psicologica
- d. i pazienti debbono avere un documentato lungo periodo di astinenza prima di essere valutati per l'immissione in lista (almeno 6 mesi)

1.3 Cirrosi HBV e HDV correlate

La cirrosi epatica da virus B (sia HBeAg positiva che HBeAg negativa) è un'indicazione consolidata al trapianto di fegato. In Italia nel periodo 1983-1999 la sopravvivenza a 5 anni e 10 anni è risultata rispettivamente 72% e 71% (3) (Figura 4). Questi ottimi risultati sono frutto della prevenzione della recidiva di malattia (immunoprofilassi) dopo trapianto che, sebbene attualmente in corso di ridefinizione in relazione alla disponibilità di nuovi farmaci (analoghi nucleosidici/nucleotidici), deve essere allo stato attuale proseguita indefinitamente.

Occorre un'accurata selezione dei candidati in relazione alla viremia prima del trapianto (10), poiché la riattivazione virale è predetta dalla presenza di livelli sierici pre-operatori di HBV-DNA elevati (>5 pg/ml con metodica di ibridizzazione molecolare (Dot-Blot), corrispondente approssimativamente a $>1.4 \times 10^6$ copie/ml con metodica PCR).

L'introduzione di analoghi nucleosidici/nucleotidici (Lamivudina/Adefovir) capaci di abbattere la viremia prima del trapianto ha virtualmente esteso l'accessibilità al trapianto a tutti i pazienti con cirrosi HBV-correlata che ne abbiano indicazione, indipendentemente dalla carica virale iniziale (11,12).). Nella pratica si sconsiglia di sottoporre a trapianto pazienti con HBV-DNA positivo in Dot-Blot o con viremia $>1 \times 10^5$ copie per ml. È tuttavia indispensabile che l'indicazione alla terapia antivirale pre-trapianto sia posta in accordo con il Centro Trapianti di riferimento, soprattutto in relazione alla prevedibile tempistica del trapianto stesso ed al rischio di insorgenza di mutanti virali farmaco-resistenti.

I pazienti con cirrosi HDV correlata seguono gli stessi criteri di selezione e profilassi indicati per l'HBV (3). In genere questi pazienti sono HBV-DNA negativi ed il trattamento con analoghi nucleosidici non è indicato (13) (Figura 4).

1.4 Cirrosi HCV correlata

La cirrosi HCV-relata è l'indicazione più frequente al trapianto di fegato (30-45% del totale) nel mondo. In Italia nel periodo 1983-1999 ha rappresentato il 34.9% delle indicazioni (3). L'appropriatezza dell'indicazione è giustificata sia dall'elevato numero di morti per cirrosi HCV-

relate sia dall'evidenza che il trapianto si associa ad una sopravvivenza del paziente a 5 anni accettabile rispetto a quella di altre indicazioni. La sopravvivenza a 10 anni è invece lievemente inferiore (Figura 4). In Italia la sopravvivenza di pazienti trapiantati per cirrosi da HCV è risultata del 68.6% a 5 anni e del 57.2% a 10 anni.

La reinfezione HCV del *graft* è virtualmente universale (14). Poiché la recidiva di malattia epatica, anche se con gradi diversi di attività, interessa la maggior parte dei pazienti e decorre più rapidamente rispetto al pre-trapianto, è prevedibile che nei prossimi anni, con l'allungamento del follow-up, aumenteranno sia la morbidità che la mortalità HCV-relata post-trapianto (14,15)

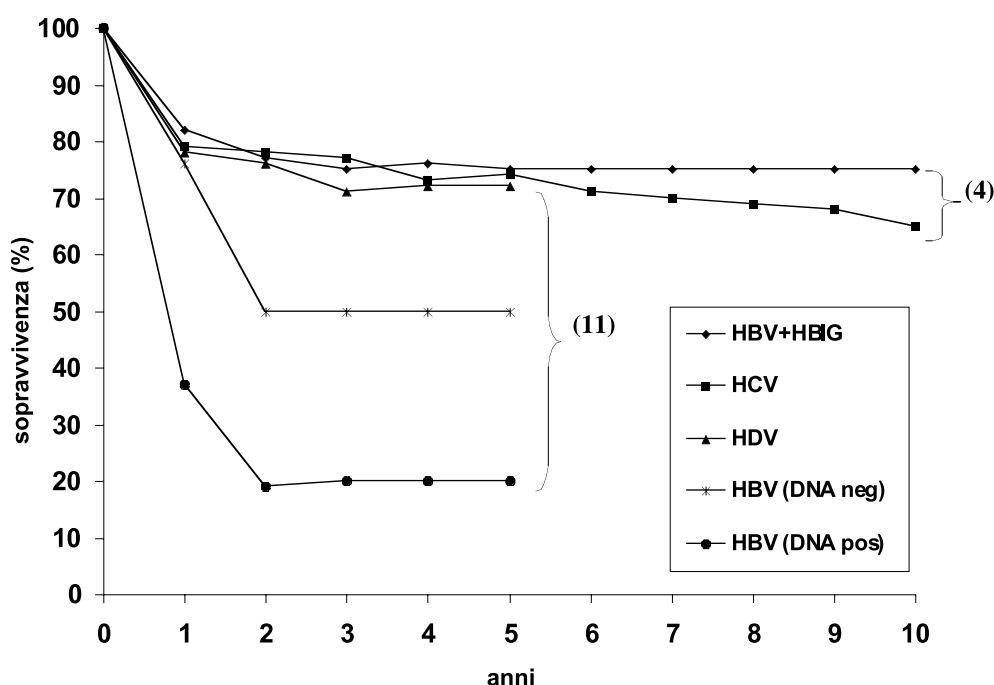


Figura 4. Curve di sopravvivenza dopo trapianto epatico per cirrosi epatica virale. I dati relativi alle curve di sopravvivenza (modificate) per l'epatite B sono riportati nelle voci bibliografiche 11 e 4. Quelle relative alla voce bibliografica 11 si riferiscono ai risultati stratificati in base alla presenza o meno di una significativa viremia al momento del trapianto ed in assenza di profilassi. La sopravvivenza della voce bibliografica 4 si riferisce all'uso di profilassi post-OLT con immunoglobuline iperimmuni.

1.5 Indicazioni consolidate meno frequenti

Indicazioni consolidate al trapianto di fegato in età adulta sono anche le seguenti:

- Cirrosi criptogenetica
- La malattia di Wilson
- Cirrosi da emocromatosi genetica
- Deficit di alfa1-antitripsina
- Amiloidosi
- Malattia di Budd-Chiari
- Malattia policistica

In queste indicazioni la sopravvivenza dei pazienti (Figura 5) sembra essere generalmente adeguata, così come la qualità di vita, tuttavia per alcune di esse mancano dati su numeri adeguati. Nell'emocromatosi genetica dell'adulto sottoposto a trapianto di fegato è stata osservata una riduzione della sopravvivenza (Figura 5) per complicanze infettive e cardiache, attribuite al sovraccarico di ferro (16).

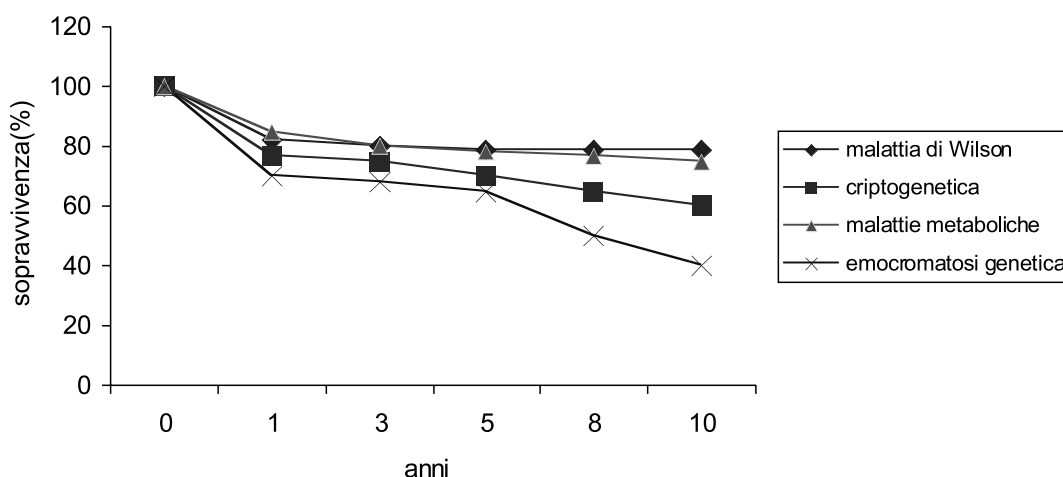


Figura 5. Curve di sopravvivenza di pazienti adulti sottoposti a trapianti di fegato per emocromatosi genetica (linea continua), cirrosi criptogenetica (tratteggio breve), malattie metaboliche (tratteggio lungo), e malattia di Wilson (linea continua ombreggiata). Da: European Liver Transplantation Registry, periodo: 1988-2001.

Malattie neoplastiche

1.6 Epatocarcinoma (HCC) su cirrosi

Il trapianto di fegato è attualmente considerato in pazienti selezionati il miglior trattamento con potenzialità curative per il carcinoma epatocellulare non resecabile (HCC) e contemporaneamente per la sua condizione predisponente (cirrosi). I criteri minimi per la diagnosi di HCC sono quelli definiti dalla conferenza di consenso EASL di Barcellona (17).

I potenziali candidati al trapianto di fegato per HCC non resecabili debbono avere le seguenti caratteristiche:

- Presenza di un singolo nodulo di HCC (≤ 5 cm di diametro) oppure di neoplasia multifocale limitata ad un massimo di tre noduli, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm
- Assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche (linfonodali o in altre sedi metastatiche)
- Assenza di invasione vascolare neoplastica dei principali rami venosi intraepatici (portali, sovraepatici) o extraepatici (vena porta, vena cava) confermata o sospetta alle valutazioni pre-operatorie.

Tali criteri sono noti come Criteri di Milano e rimangono gli unici parametri validati in studi prospettici e nell'esperienza dei maggiori Centri. L'applicazione di tali criteri comporta una sopravvivenza del paziente a 5 anni pari a circa il 70% ed una percentuale di ricorrenza di tumore inferiore al 25% (19).

2. Indicazioni controverse o marginali al trapianto di fegato nell'adulto

2.1 Epatocarcinoma primitivo (HCC) “oltre” i criteri di Milano (espansione dei criteri convenzionali)

Nel periodo 1980-1995, cioè prima dell'adozione dei “criteri di Milano”, la sopravvivenza a 5 anni di pazienti trapiantati per HCC avanzato non era superiore al 50%. Recentemente, con il miglioramento delle tecniche di management dei pazienti e l'affinamento dell'immunosoppressione post-trapianto, alcuni studi hanno indicato che una modesta espansione dei criteri convenzionali permetterebbe risultati apparentemente accettabili in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia. Tali risultati (tabella 1) suggeriscono che, in casi selezionati, l'indicazione al trapianto di fegato potrebbe essere posta anche al di fuori dei criteri convenzionali.

Centro	Pazienti	Tipo di studio	HCC singolo	HCC multifocale	Sopravvivenza a 5 anni
San Francisco, 2001 (19)	70	retrospettivo	≤ 6,5cm	≤ 3 noduli, Ø max 4,5 cm Ø totale ≤ 7 cm	70%
Pamplona, 2001 (20)	47	retrospettivo	≤ 6cm	≤ 3 noduli ciascuno ≤ 5 cm	60% (DFS)
Mount Sinai NY, 2002 (21)	43	retrospettivo	5-7 cm	Non considerato	50%
French Multicentric, 2002 (22)	83	retrospettivo	-	≤ 3 noduli Ø > 3 cm	36%
Milano Istituto Tumori 2003 (dato non pubblicato)	173	prospettico	5-7 cm	≤ 3 noduli Ø ≤ 5 cm	66 %

Tabella 1. Risultati dell'espansione dei criteri convenzionali per trapianto per HCC su cirrosi

I principali limiti delle proposte di estensione dei criteri convenzionali sono rappresentati dalla attuale mancanza di una adeguata validazione prospettica dei risultati e dalla alta probabilità che, in assenza di un sistema che assicuri una effettiva priorità ai pazienti con HCC, un elevato numero di pazienti venga escluso dall'intervento durante l'attesa in lista (sino ad oltre il 60% di *drop-out* entro due anni) (23).

In Italia, la disparità tra numero di pazienti potenzialmente trapiantabili e numero di donazioni rende estremamente discutibile l'opportunità di espandere i criteri convenzionali, almeno sino a quando non saranno disponibili dati solidi indicativi di adeguate sopravvivenze a 5 anni. La Commissione ritiene che alla luce dei dati disponibili non è possibile raccomandare l'indicazione al trapianto al di fuori dei criteri convenzionali, se non nell'ambito di trials clinici prospettici controllati.

2.2 Il Downstaging di HCC

Si intende per *downstaging* la riduzione volumetrica di un HCC originariamente considerato al di fuori dei criteri convenzionali per la elegibilità al trapianto di fegato, indotta da uno o più trattamenti, e tale da ricondurre l'HCC entro i criteri di trapiantabilità. Il *downstaging* può essere ottenuto sia con trattamenti singoli che con integrazione di varie metodiche (chirurgiche, di radiologia interventistica, farmacologiche). Esso deve essere quantizzato percentualmente rispetto alla dimensione iniziale della neoplasia.

Al momento non è dimostrato prospetticamente che il rientro attraverso metodiche di *downstaging*

di tumori inizialmente non eleggibili nei criteri convenzionali di trapiantabilità per HCC si associ a risultati di sopravvivenza sovrapponibili a quelli ottenuti nel rispetto dei criteri di Milano; né vi è evidenza di quale sia la migliore metodica di *downstaging* (resezione chirurgica, chemioembolizzazione, terapie ablativo). Sono quindi auspicabili in questo ambito studi prospettici di adeguate dimensioni.

2.3 Infezione da HIV

I pazienti portatori di HIV, dopo l'introduzione di terapie basate sulla combinazione di tre o più farmaci antiretrovirali (HAART= Highly Active Anti-Retroviral Therapy), mantengono spesso un'infezione cronica senza sviluppare AIDS. Questi pazienti hanno frequentemente una coinfezione con virus epatitici. Si stima che in Italia il 50% dei 120.000 pazienti HIV positivi abbia una coinfezione da HCV, il 4% da HBV ed il 4% una coinfezione da HBV e HCV (24,25). Ciò spiega perché il 36% dei decessi di pazienti HIV infetti in "era HAART" è dovuto ad insufficienza epatica terminale, che rappresenta attualmente, dopo l'AIDS, la seconda causa di morte di questi pazienti. L'età media dei pazienti HIV positivi deceduti per cirrosi epatica in casistiche italiane è di 39 anni, cioè 10 anni inferiore all'età media dei soggetti italiani trapiantati di fegato (24,25). Per tale motivo alcuni pazienti con infezione HIV sono stati sottoposti a trapianto di fegato nell'ambito di protocolli sperimentali. I dati preliminari oggi disponibili indicano che (19,20):

- La sopravvivenza dopo trapianto di fegato in pazienti con infezione da HIV ed insufficienza epatica terminale a 12, 24 e 36 mesi sembra essere comparabile (91%, 78% e 76%), a quella dei pazienti del registro UNOS stratificati per età, razza ed eziologia dell'epatopatia
- Una minore sopravvivenza post-trapianto sembra essere associata a intolleranza alla HAART, presenza di bassi livelli di linfociti T CD4+ post trapianto ($< 200/\mu\text{l}$) e coinfezione da HCV con elevati livelli di HIV-RNA plasmatici post-trapianto
- Il decorso della malattia da HIV non sembra peggiorare nel post-trapianto (i linfociti CD4+ si mantengono stabili ed i livelli di HIV-RNA restano soppressi).
- Sono stati evidenziati fenomeni di interferenza tra farmaci antiretrovirali ed immunosoppressori con necessità di adattare il dosaggio di questi ultimi al tipo di antiretrovirali assunti, e varie tossicità additive

In Italia, la Commissione Nazionale Trapianti e la Commissione Nazionale AIDS hanno disegnato un protocollo pilota sperimentale in un limitato numero di casi (da 30 a 50) sul trapianto di fegato in pazienti con insufficienza epatica terminale e con infezione da HIV stabile e controllata dal punto di vista clinico, immunologico e virologico.

I criteri di inclusione in tale protocollo sperimentale sono i seguenti:

- Aderenza ai criteri generali per il trapianto di fegato
- Infezione da HIV documentata
- Capacità di fornire/acquisire il consenso informato
- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ circolanti stabilmente $\geq 350/\text{mmc}$
- Pazienti in terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ $\geq 350/\text{mmc}$ stabile da almeno 12 mesi e con incremento di almeno 25% dall'inizio della terapia antiretrovirale. HIV-1-RNA non rilevabile al momento dell'inclusione in lista
- Pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intollerante a precedenti terapie antiretrovirali, con conta dei linfociti CD4+ $> 200/\text{mmc}$ e documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico

- Compliance al trattamento antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicate
- Volontà nel proseguire la terapia antiretrovirale e le profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicate
- Nelle donne, test di gravidanza negativo (mensile)

La perdita di uno o più dei criteri di inclusione comporta l'uscita temporanea dalla lista.

Sono criteri di esclusione da questo protocollo i seguenti:

- Diagnosi di AIDS negli ultimi 2 anni
- Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
- Storia di neoplasia, ad eccezione del carcinoma baso-cellulare e del carcinoma in situ della cervice con periodo "disease-free" documentato superiore a 5 anni e guarigione certificata da un oncologo

2.4 Colangiocarcinoma

Il trapianto di fegato per colangiocarcinoma è controindicato perché comporta una sopravvivenza a 5 anni di circa il 25%. Tuttavia, l'indicazione al trapianto di fegato in questa condizione è stata recentemente riproposta, sia pur in casi selezionati, sulla base delle seguenti argomentazioni:

1. Il colangiocarcinoma trovato incidentalmente (dimensioni <1 cm) al trapianto ha una prognosi migliore rispetto a quello diagnosticato pre-trapianto (26) (evidenza di livello C)
2. La chemioirradiazione [esterna (27) o intrabiliare (28)] e la laparotomia esplorativa (27) pre-trapianto nei pazienti con colangiocarcinoma della biforcazione del dotto epatico, stadio TNM I e II (e III) sembrano poter aumentare la sopravvivenza a lungo termine (evidenza di livello C)
3. la sopravvivenza a 3 anni dopo trapianto per colangiocarcinoma è influenzata negativamente dalle seguenti variabili (analisi univariata):
 - invasione di un altro organo, margini chirurgici positivi (tumore ilare) (29,30)
 - dimensione del tumore >3 cm (29)
 - lesioni multiple (valido per sopravvivenza ad 1 anno) (29,31)
 - pTNM stage III and IV (tumore ilare)(30)
 - linfonodi positivi (tumore ilare) (evidenza di Livello C)

Questi dati suggeriscono che alcuni pazienti con colangiocarcinoma piccolo ed esente da diffusione extraepatica ed interessamento linfonodale potrebbero essere candidabili a trapianto epatico.

La Commissione AISF ritiene che tale prospettiva trapiantologica possa essere considerata esclusivamente nell'ambito di protocolli prospettici sperimentali, rigorosamente limitati a pazienti con tumore non resecabile ad origine centroepatica, senza metastasi epatiche ed extraepatiche e localizzazioni linfonodali ed in associazione a trattamenti chemio-radioterapici adiuvanti

2.5 Metastasi da tumori neuroendocrini (NET)

Tra le malattie tumorali metastatiche, quelle da tumori neuroendocrini sono le uniche teoricamente eleggibili al trapianto di fegato. Non esistono al momento stadi di malattia o sottotipi istologici su cui vi sia concordanza generale sulle indicazioni.

L'esperienza internazionale si divide tra casi portati al trapianto con malattia molto avanzata o con sindrome da carcinoide incontrollata (per finalità di palliazione) e tumori in fase più iniziale (per finalità curative), coinvolgenti meno del 50% del parenchima epatico, ben controllati dalla terapia medica e per i quali sia stato ottenuto un efficace controllo delle sedi extraepatiche di neoplasia. La seconda impostazione appare l'unica accettabile, tenendo conto della ridotta disponibilità di organi per trapianto.

L'Istituto Nazionale Tumori di Milano ha elaborato una serie di criteri restrittivi per il trapianto di fegato in pazienti affetti da NET metastatici e per i quali si ritiene che la sopravvivenza attesa a 5 anni sia del 70% (35).

Tali criteri sono:

- a) pazienti ≤ 55 anni affetti da metastasi con coinvolgimento epatico non superiore al 50%
- b) istologia esclusivamente di tipo "carcinoide"
- c) sede anatomica del tumore primitivo a drenaggio esclusivamente portale
- d) asportazione potenzialmente curativa del tumore primitivo, compresi i linfonodi locoregionali in un intervento distinto da quello del trapianto (intervento R0 extra-epatico)
- e) buon controllo clinico della sindrome eventualmente presente e della progressione neoplastica mediante terapia medica sistemica e/o stabilizzazione della malattia metastatica epatica per almeno 6 mesi prima della valutazione per trapianto
- f) assenza di malattia extraepatica al momento del trapianto

Per l'indicazione a trapianto per metastasi da NET è comunque consigliabile l'istituzione di programmi prospettici controllati di trattamento integrato. Si suggerisce l'istituzione di un Registro nazionale.

2.6 Emangioendotelioma epiteliode (EEE)

Le indicazioni al trapianto di fegato per le forme primitive di emangioendotelioma epiteliode epatico sono sporadiche. Dai *reports* della letteratura emerge che possono beneficiare del trapianto le forme di EEE "low grade" anche ad esordio multifocale. La malattia non deve essere in fase metastatica e non devono esistere patologie oncologiche pregresse in anamnesi.

È stata evidenziata una discreta risposta clinica al trattamento delle recidive con interferone, anche dopo trapianto di fegato.

2.7 Neoplasie benigne

Raramente vi è indicazione a trapianto di fegato per patologie benigne. Sporadici casi in letteratura o nella pratica di Centri trapianto riguardano forme giganti di angiomi complicate da lesioni da traumi accidentali, adenomatosi multiple con compromissione della funzionalità epatica, o angiomioliomi non resecabili.

3. Controindicazioni assolute

Le seguenti condizioni costituiscono controindicazioni assolute al trapianto di fegato:

- neoplasie maligne extraepatiche in atto
- neoplasie maligne pregresse con risposta completa al trattamento e con follow-up <5 anni (salvo valutazione oncologica collegiale indicativa di basso rischio di recidiva neoplastica e/o MTS)
- epatocarcinoma primitivo, al di fuori delle indicazioni ai punti 1.6 e 2.1 di questo capitolo
- colangiocarcinoma non resecabile, al di fuori delle indicazioni al punto 2.3 di questo capitolo
- insufficienza multiorgano
- infezione da HIV, al di fuori del Programma Nazionale di trapianto di fegato da cadavere in HIV (vedi paragrafo 2.2 di questo capitolo), per i Centri che ne fanno parte
- malattie cardiovascolari e polmonari avanzate (valutazione collegiale specialistica)
- livelli di HBV-DNA superiori a $>1.0 \times 10^5$ copie/ml al momento del trapianto
- infezioni batteriche in atto (tranne infezioni dell'albero biliare) (esclusione temporanea dalla lista attiva)
- dipendenza o uso corrente di stupefacenti o abuso alcolico attivo
- malattie psichiatriche gravi
- disordine neurologico grave (malattia di Alzheimer, danni neurologici irreversibili, ecc)

4. Controindicazioni relative

Le seguenti condizioni costituiscono controindicazioni relative al trapianto di fegato:

- presenza di trombosi portale
- pregressi interventi chirurgici estesi su organi addominali
- impossibilità della tecnica chirurgica

5. Requisiti minimi per l'immissione in lista di trapianto di fegato nell'adulto

Per ciascuna delle indicazioni consolidate al trapianto di fegato è raccomandato il rispetto di precisi criteri minimi per l'iscrizione in lista di attesa, di seguito specificati:

5.1 Cirrosi epatica (qualunque etiologia)

Requisiti minimi per considerare un paziente cirrotico per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto di fegato:

- Classe di Child-Turcotte-Pugh $B \geq 7$
- Episodio di scompenso recente (ascite, sanguinamento da varici, peritonite batterica spontanea) anche con CTP < 7

5.2 Malattia colestatiche croniche

Per la cirrosi biliare primitiva (CBP) e la colangite sclerosante primitiva (CSP) sono stati sviluppati specifici modelli predittivi di sopravvivenza.

- L'indicazione all'immissione in lista di trapianto è raccomandata quando la probabilità di morte ad un anno è $>10\%$, oppure quando la qualità di vita è gravemente compromessa per la presenza di astenia intensa o di prurito intrattabile
- Per il timing di immissione in lista di trapianto per la CBP è raccomandato l'uso del Mayo Risk model, per punteggi compresi tra 6 e 7
- Nei pazienti con CSP, la minore affidabilità dei modelli prognostici ed il rischio di colangiocarcinoma (che sembra avere un'incidenza annuale di 1.5% per anno dalla diagnosi di CSP (33,34) giustificano l'inserimento in lista precocemente, anche in assenza di deterioramento della funzione epatica

5.3 Epatocarcinoma

Anche in assenza di segni clinici di severità di malattia, rappresentano criteri minimi per l'inserimento in lista:

- La presenza di noduli singoli o multipli di epatocarcinoma all'interno dei criteri convenzionali di trapiantabilità (criteri di Milano) non curabili con metodiche ablative

5.4 Età del candidato al trapianto di fegato

L'età massima per candidare un paziente al trapianto di fegato è stata finora arbitrariamente stabilita a 60 anni. Tale indicazione non ha valore assoluto, non si basa su criteri clinici, ma piuttosto su criteri etici per la scarsità di organi. Sono stati segnalati, tuttavia, una maggiore incidenza di neoplasie maligne ed una più bassa sopravvivenza per i pazienti sottoposti a trapianto di fegato di età superiore a 60 anni ed oltre (36,37).

La commissione ritiene che in relazione alla situazione italiana tale limite possa essere elevato sino ad un massimo di 65 anni, purché in assenza di significative comorbidità.

Bibliografia

1. Liermann Garcia RF et al. Transplantation for Primari Biliary Cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22-27
2. Goss JA et al. Orthotopic liver transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Sugery* 1997;225:472-481
3. Reich DJ et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;32:693-700
4. Fagiuoli S et al. Liver transplantation: the Italian experience. *Digest Liver Dis* 2002;34:640-648
5. Veldt BJ et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis : quantitative evaluation and optimal timing. *Journal of Hepatology* 2002; 36:93-98
6. Tome S et al. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2003;39:302-307
7. Bellentani S et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880
8. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *Journal of Hepatology*.1999;31suppl 1:113-118. Review
9. Samuel D et al. Liver transplantation in European petients with the hepatitis B surface antigen. *NEJM* 1993;329:1842-1847
10. EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003;38:533-540. Review
11. Lok AS. Hepatitis B: progress in the last decade. *Semin Liver disease*. 2003;23:1-4
12. Lau DT. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1993;30(2):546-549
13. Saab S. Recurrent hepatitis C following liver transplant: diagnosis, natural history and therapeutic options. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003;37:155-163
14. Berenguer M et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation : increase in recent years. *Journal of Hepatology* 2000;32:673-684
15. Berenguer M et al. Natural History of clinically compensated Hepatitis C virus related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-858
16. Brandhagen DJ. Liver transplantation for hereditary hemochromatosis. *Liver Transplantation* 2001;7(8):663-673: Review
17. Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Comclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology* 2001;35:421-430
18. Mazzaferro V et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *NEJM* 1996;334:693-399
19. Yao FY et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33: 1394-1403
20. Herrero JI et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2001;7(7):631-636
21. Roayaie S et al. Ling-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters. *Annual Surgery* 2002;235(4):533-539
22. Durand F et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: should we push the limits? *Liver Transplantation* 2003;7:697-699
23. Yao FY et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplantation* 2003;9:684-692
24. Bonacini M et al. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analisy of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Archive International Medicine* 2000;160(22):3365-3373
25. Puoti M et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2000;24:211-217
26. Goss et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a 12 years single center experience. *Ann Surgery* 1997;225:472-483
27. De Vreede et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoirradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation* 2000;6:309-316
28. Sudan et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for non resectable hilar cholangiocarcinoma. *American Journal of Transplantation* 2002;2:774-779

29. Shimoda et al. Liver Transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2001;7:1023-1033
30. Iwatsuki et al. Treatment of hilar cholangiocellular carcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation 1998;187:358-364
31. Lindner et al. Survival after liver transplantation for cholangiocarcinoma has increased during the last decade. *Transplant Proceeding*; 35:811-812
32. The Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR), Department of Surgery, Division of Transplantation-University of Cincinnati College of Medicine
33. Bergquist A et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2002;36:321-327
34. Harrison PM et al. Prevention of bile duct cancer in primary sclerosing cholangitis. *Annual Oncology* 1999,10 suppl 4:208-211. Review
35. I tumori neuroendocrini gastrointestinali. Casa Editrice Ambrosiana 2001,365-378
36. Collins BH et al. Long term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation* 2000;70:780-783
37. Herrero JJ et al. Liver transplantation recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *American Journal of Transplantation* 2003;3:1407-1412

Capitolo 2

Il Donatore non ottimale ed il Matching Donatore Ricevente

1. I donatori non ottimali (marginali)

I criteri per la selezione degli organi da utilizzare per il trapianto di fegato sono stati ampliati negli ultimi anni per far fronte alla scarsa disponibilità di organi in relazione alle crescenti necessità. Tale ampliamento ha implicato l'inclusione di donatori non ottimali, o marginali. In linea generale si considera un fegato marginale un organo il cui uso si associa ad un significativo aumento di rischio di morte o di complicanze dopo trapianto. Ciò implica evidentemente la corretta individuazione e definizione di tale "eccesso di rischio". Ne consegue che il termine di fegato marginale, per quanto comunemente accettato dalla comunità scientifica trapiantologica, è di fatto in continua evoluzione. Ciò sia per la progressiva acquisizione di dati sempre più solidi di outcome dopo il trapianto sia a breve che a lungo termine in relazione alla tipologia del donatore, sia per la individuazione di nuovi criteri di marginalità, sia per la loro migliore definizione di quelli già noti. Per la classificazione dei donatori marginali si rimanda a quanto specificato più avanti in questo capitolo. Va tuttavia sottolineato che questa classificazione a priori non esaurisce il problema della marginalità, poiché non considera i rischi propri della gestione del donatore nei Centri di Terapia Intensiva (la permanenza in ICU per più di 5 giorni e la concomitanza di condizioni emodinamiche instabili sono ad esempio un fattore di rischio indipendente), né quelli legati alla conservazione dell'organo ed alla procedura chirurgica (soprattutto il tempo di ischemia fredda e calda). L'eccesso di rischio per uso di fegati marginali è principalmente dovuto a complicanze precoci. La complicanza più temuta e meglio documentabile dopo trapianto di fegato è rappresentata dalla primary non-function, cioè dalla mancata ripresa funzionale dell'organo, che implica la morte del paziente in assenza di un ritrapianto da effettuarsi entro 3-7 giorni. Tale drammatica evenienza ha avuto negli ultimi due anni in Italia una incidenza compresa tra 1% e 3% (dati CNT), quindi oggi complessivamente contenuta malgrado il crescente uso di organi marginali. Altre complicanze a breve termine sono rappresentate dalla una serie di condizioni anch'esse caratterizzate da disfunzione dell'organo dopo trapianto, ma potenzialmente reversibili e di significato clinico variabile, ma comunque associate a maggiore incidenza di ritrapianto entro 1 mese (delayed non-function), a minore sopravvivenza di organo e paziente a 6 e 12 mesi, a degenza prolungata in terapia intensiva ed in ospedale ed, infine, ad aumentata incidenza di rigetto precoce, sepsi ed insufficienza renale. Acquisizioni recenti indicherebbero che l'eccesso di rischio imputabile all'uso di organi marginali può verificarsi anche a distanza (di mesi od anni) dal trapianto, come è il caso emblematico della maggiore precocità e severità della ricorrenza di epatite C nei trapiantati HCV-positivi che hanno ricevuto un organo da donatori ultracinquantenni. Infine, il crescente utilizzo di organi marginali pone sempre più spesso di fronte alla possibilità di una concomitanza di più fattori di marginalità e quindi di un ulteriore eccesso di rischio per possibili effetti sinergici. Secondo i dati del CNT il 50-60% dei potenziali donatori italiani appartiene a questa categoria (esempio: donatore con steatosi epatica ed età superiore a cinquanta anni). In effetti, la steatosi epatica è la più frequente alterazione del fegato nella popolazione generale. A titolo di esempio, nel progetto Dyonisos, uno studio populazionistico condotto nel nord-est del Paese, la prevalenza ecografica di steatosi - per quanto la metodica ultrasonografica possa essere imprecisa - è stata addirittura del 58%.

In questo documento vengono definiti come donatori non ottimali, o marginali, i seguenti:

1. donatore anziano (>50 anni)
2. donatore con steatosi epatica
3. donatore anti-HCV positivo
4. donatore anti-HBc positivo
5. donatore HBsAg positivo (protocollo CNT)
6. donatore con ipersodiemia

1.1 Il donatore anziano

Sebbene l'utilizzo di donatori anziani (età >50 anni) per il trapianto di fegato sia rimasto a lungo controverso (1), i dati più recenti indicano che la sopravvivenza post-trapianto e l'incidenza di complicanze nei pazienti riceventi di fegato da donatore anziano è simile a quella di pazienti trapiantati con fegato da donatore non anziano. Ciò è in particolare vero quando il donatore non presenta altri fattori di rischio oltre all'età e quando vengono utilizzati organi con breve tempo di ischemia e reperfusion (sopravvivenza paziente ad 1 anno dal trapianto di fegato 75-80%) (2,3).

Sono tuttavia state individuate alcune condizioni di rischio, e precisamente:

- Il sesso femminile del donatore anziano rappresenta un fattore di rischio per il ricevente di sesso maschile (per effetto sinergico sesso femminile-età avanzata (4);
- L'utilizzo del donatore anziano impone di escludere accuratamente la presenza di neoplasie clinicamente silenti (autopsia del donatore, eventualmente esami istologici estemporanei al congelatore).

L'utilizzo di fegato da donatore anziano correla con maggior rischio di Primary Non Function e di complicanze post-trapianto quando coesistono i seguenti fattori (5,2):

- permanenza del donatore in Unità di Terapia Intensiva superiore a 5 giorni
- malnutrizione
- steatosi epatica
- presenza di patologie vascolari da aterosclerosi.

L'utilizzo di fegato da donatore anziano (età >50) in riceventi HCV positivi si associa a più rapida progressione della fibrosi epatica post-trapianto (6).

Il donatore anziano, inteso con età superiore a 50 anni, può essere utilizzato per il trapianto di fegato qualora non sussistano altri fattori di rischio associati nel donatore e possibilmente in un ricevente anti-HCV negativo.

1.2 Donatore con steatosi epatica

La presenza nel donatore di steatosi epatica macrovescicolare nel 25% o più degli epatociti si correla con una maggiore incidenza di Primary Non Function, con l'aumento del rischio di ripresa funzionale tardiva dell'organo e con un minore sopravvivenza post-trapianto (7,8).

Al contrario, la presenza nel donatore di steatosi epatica microvescicolare di grado moderato (30-60% degli epatociti), in assenza di altri fattori di rischio, non si associa a maggior rischio di Primary Non Function, nè sembra interferire con i risultati di sopravvivenza del paziente ad 1 anno dal trapianto di fegato (9,10).

La concomitante presenza nel donatore di obesità e di steatosi epatica microvescicolare di grado moderato non influenza i risultati del trapianto di fegato a breve termine (11).

Il fegato con steatosi esclusivamente microvescicolare può essere utilizzato per il trapianto, possibilmente evitando l'effetto sinergico con altri fattori di rischio del donatore.

La steatosi epatica macrovescicolare è una entità istologica diversa, che si associa a maggior rischio di disfunzione epatica nel post-trapianto. Pertanto l'esame istologico su biopsia epatica prima dell'impianto dell'organo è fortemente raccomandato, non solo per escludere i donatori con steatosi macrovescicolare (25% degli epatociti) o con steatosi microvescicolare severa (> 60%), ma anche per quantificare i gradi minori di steatosi in presenza di possibili fattori aggiuntivi di marginalità. I dati sul rischio del ricevente in base all'eziologia della malattia epatica non sono ancora conclusivi.

1.3 Donatore anti-HCV positivo

Nel trapianto di fegato da donatore anti-HCV positivo in ricevente anti-HCV positivo, la sopravvivenza di organo e paziente è simile a quella osservata in ricevente anti-HCV positivo da donatore anti-HCV negativo. Analogamente, l'incidenza di ricorrenza di epatite HCV istologicamente confermata in pazienti con pregressa cirrosi HCV che hanno ricevuto un organo da donatore anti-HCV positivo è simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto un fegato da donatore anti-HCV negativo. La presenza di infezione da HCV nel ricevente è quindi un fattore predittivo di rischio di malattia epatica nel post-trapianto rispetto a pazienti trapiantati per malattia epatica di eziologia diversa, indipendentemente dalla presenza di anti-HCV positività del donatore (12,13).

L'utilizzo di donatore anti-HCV positivo è stato considerato anche nel trapianto da donatore vivente, tuttavia esistono nella recente letteratura dati controversi che impongono cautela. In alcuni studi, ma non in tutti, il rischio di ricorrenza di malattia HCV-relata sembra essere infatti maggiore nel trapianto di fegato da donatore vivente rispetto al donatore cadavere, con associata minore sopravvivenza di organo e paziente (14,15).

L'utilizzo di fegato da donatore anti-HCV positivo/anti-HBc positivo in pazienti con cirrosi HCV o HBV correlata va valutato in termini di rischio di riattivazione dell'infezione virale HCV o HBV dopo l'intervento, considerando quanto riportato separatamente per donatore anti-HCV+ ed anti-HBc+.

Il fegato da donatore anti-HCV positivo può essere utilizzato in riceventi con cirrosi HCV positiva, dopo accurata selezione, in quanto i risultati di sopravvivenza sono simili a quanto riportato nel trapianto da donatore anti-HCV negativo.

E' tuttavia cruciale la valutazione istologica del fegato del donatore in tutti i casi, per escludere la presenza di fibrosi epatica anche minima.

1.4 Il donatore anti-HBc positivo (anti-HBc positivo)

La presenza di anti-HBc tra i potenziali donatori ha un incidenza variabile da paese a paese (3-9% negli Stati Uniti, 12% in Spagna, 7% in Francia, 9% in Giappone e più del 50% in Cina) con una tendenza all'incremento con l'aumento dell'età (ad esempio 27% nei donatori con più di 60 anni in Spagna) (16). In passato la maggior parte dei centri trapianti ha preferito non utilizzare questi organi per il rischio di trasmettere l'infezione, tranne che in situazioni d'emergenza.

Non esistono evidenze di un rischio incrementato d'epatite B post-trapianto nei riceventi HBsAg-positivi che ricevono un fegato da donatore anti-HBc positivo e vengono sottoposti alla profilassi post-trapianto con immunoglobuline specifiche e/o lamivudina, secondo gli schemi usuali legati alle caratteristiche virologiche del ricevente (rischio 0-13%, media 6% in tutti i riceventi anti-HBc-positivi, compresi quelli HBsAg-positivi, per i quali, però, non si ha un dato specifico (16).

In contrasto l'utilizzo di organi anti-HBc-positivi in riceventi HBsAg-negativi si associa ad un rischio di epatite B (de-novo) post-trapianto strettamente connesso allo stato immunitario del ricevente nei confronti dell'HBV (16,17). Il rischio è:

- A. elevato (33-75%)** nei riceventi completamente negativi per i marcatori anticorpali per HBV (17-19)
- B. basso (0-13%)** nei riceventi con marcatori anticorpali di pregresso contatto con HBV, antiHBc+ o antiHBc+/antiHBs+ (16). Il dato è ulteriormente confermato dalla recente segnalazione di una scarsissima probabilità di recidiva epatitica in riceventi di trapianto epatico portatori occulti di HBV (costantemente HBsAg-negativi e positivi per l'anti-HBc, portatori o meno dell'anti-HBs), anche in assenza di profilassi specifica post-trapianto (16-19).
- C. virtualmente nullo** nei riceventi vaccinati che abbiano manifestato una risposta anticorpale significativa, portatori del solo anti-HBs in assenza del antiHBc (16,20).

Ne consegue una indicazione alla profilassi con immunoglobuline specifiche (HBIG) e lamivudina nel gruppo A ed alla profilassi con sole immunoglobuline o con sola lamivudina nei gruppi B e C. Nel gruppo C, in alternativa, è stato anche proposto il semplice monitoraggio virologico (16).

Il fegato da donatore anti-HBc positivo può essere utilizzato:

- in riceventi con cirrosi HBV-correlata, HBsAg-positivi, con gli schemi di profilassi usuali per la patologia di base
- nei riceventi HBsAg-negativi ed anti-HBc negativi solo se in associazione a profilassi a tempo indeterminato con immunoglobuline specifiche e/o lamivudina
- Nei riceventi con marcatori di pregresso contatto con HBV (anti-HBc+ o antiHBs+ o anti-HBc+/anti-HBs+) è prospettabile la monoterapia con immunoglobuline specifiche o lamivudina o il monitoraggio virologico (in particolare nei soggetti positivi per l'anti-HBs).

Non sono disponibili dati sul valore della agobiopsia per lo screening dei donatori anti-HBc positivi. Essa potrebbe essere comunque prudenzialmente consigliata.

1.5 Il Donatore HBsAg positivo (protocollo CNT)

Nel bacino del Mediterraneo più del 10% dei potenziali donatori di fegato ha una storia passata di infezione da HBV; da 1% a 1.5% dei potenziali donatori ha un'infezione attiva da HBV (HBsAg positività) o segni di infezione pregressa, con alta probabilità di permanenza di virus all'interno del tessuto epatico in forma integrata (IgG anti-HBc+ isolato). Tali donatori hanno una elevata probabilità di trasmettere l'infezione HBV dopo il trapianto di fegato, che varia notevolmente in relazione allo status immuno-virologico del paziente. In assenza di profilassi il rischio di infezione da HBV nel ricevente HBsAg negativo è del 33-100% quando il ricevente è anti-HBc negativo/anti-HBs negativo e si riduce notevolmente, pur persistendo, se il ricevente è anti-HBc positivo o anti-HBs positivo.

Pertanto, in linea teorica, l'utilizzo di donatori HBsAg positivi dovrebbe essere ristretto esclusivamente ai riceventi HBsAg positivi e solo in casi estremi a riceventi HBsAg negativi (21,22). Non esistono tuttavia, ad oggi, dati pubblicati sulla capacità di trasmissione di HBV da donatori HBsAg-positivi a riceventi HBsAg positivi, ed in particolare sulla capacità protettiva dei diversi strumenti di profilassi. E' comunque prospettabile dalla letteratura specifica una elevata probabilità di trasmettere l'infezione HBV dopo il trapianto di fegato, ed in particolare:

- **Nei riceventi con infezione HBV/HDV**, in quanto l'organo impiantato, già saturo di HBV, costituisce il substrato naturale ottimale per la sovrainfezione del virus Delta. La reinfezione del virus Delta post-trapianto in presenza di minime quantità di virus B è stata segnalata in lavori degli anni '90 (23,24). Inoltre, questa specifica condizione (graft HBsAg-positivo) l'efficacia delle immunoglobuline specifiche antiHBs è di gran lunga inferiore rispetto ai soggetti HBsAg-negativi (potere neutralizzante dell'ordine di ore anziché di giorni o mesi (25) e che le stesse terapie profilattiche (immunoglobuline specifiche anti-HBs e lamivudina) non risultano efficaci nei confronti di HDV.
- **Nei riceventi con sola infezione da HBV** per la mancata efficacia neutralizzante delle immunoglobuline, già descritta, e per la elevata probabilità di sviluppo mutanti in corso di lamivudina, peraltro incrementata nei soggetti immunodepressi (13-63% dopo 12 mesi di terapia (26-28). In questa condizione la combinazione di più farmaci antivirali potrebbe teoricamente controllare la selezione di mutanti, ma non esistono, al momento, dati sull'efficacia e la tolleranza a lungo termine.

In mancanza di dati di letteratura e nell'intento di aumentare il pool dei donatori in Italia il CNT ha recentemente proposto l'uso di donatori HBsAg positivi nell'ambito di uno studio prospettico, osservazionale e limitatamente a riceventi con le seguenti caratteristiche:

- Positività per HBsAg ;
- Condizioni cliniche che determinino la classificazione in Status 2B;
- Età superiore ai 50 anni;

In relazione alla letteratura esistente nel trapianto da donatore HBsAg positivo è prospettabile un elevato rischio di trasmissione dell'epatite B ed una probabile riduzione dell'efficacia delle strategie profilattiche sia nel ricevente HBsAg negativo, sia nel soggetto HBsAg-positivo (specie se con coinfezione per il virus delta)

In base alla normativa esistente esso può venire effettuato in riceventi HBsAg-positivi, previo consenso informato, solo in situazioni di urgenza clinica comprovate secondo le direttive emanate dal Ministero della Salute (G.U. 297 del 23/12/2003).

Il decreto prevede, in particolare, come criterio di esclusione assoluta la coesistenza della positività per HBsAg e per il virus Delta (evidenziata dalla positività per l'antigene Delta e/o per le IgM anti-HDV o per le IgG anti-HDV con titolo $> 1:100$).

Si ritiene obbligatorio l'accertamento bioptico in caso d'utilizzo di organi HBsAg-positivi.

1.6 Ipersodiemia

L'ipersodiemia nel donatore (>155 mmol/L) può interferire con la funzione epatica dopo trapianto, e si associa ad una sopravvivenza dell'organo inferiore rispetto a casi di donatori normo-natriemici (29,30).

Il fegato da donatore con ipernatriemia può essere utilizzato previa adeguata e duratura correzione dell'ipernatremia

2. Il matching donatore/ricevente

La valutazione accurata del rapporto tra i fattori di rischio del donatore e quelli del ricevente (*o matching donatore-ricevente*) è cruciale per ottimizzare i risultati a breve e lungo termine dopo trapianto di fegato.

Le principali variabili del donatore che possono influire sulla idoneità del matching sono quelle la cui presenza definisce il cosiddetto "donatore non ottimale" (o "marginale") già discusse (età > 50 anni, sesso, steatosi epatica, positività sierologica per anti-HCV+ o per anti-HBc, ipersodiemia, lungo tempo di ischemia totale dell'organo).

Viceversa, le variabili del ricevente che possono influire sulla idoneità del matching sono:

- L'età
- Il sesso
- L'etiologia della malattia epatica (con particolare attenzione alla positività per HCV)
- La severità della malattia epatica
- Il livello di creatinina (anche indipendentemente dal MELD)
- L'indicazione al trapianto (in particolare in caso di ricorrenza di malattia epatica HCV-relata) (31-33).

E' in linea generale raccomandabile evitare l'effetto sinergico di più fattori di rischio.

Bibliografia

1. Hoofnagle et al. Donor age and outcome of liver transplantation *Hepatology* 1996 ;24 :89-96
2. Grazi L. et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2001;1:61-68
3. Busuttil R.W. et al. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003;33:934-935
4. Marino I. et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995 ;22 :1754-1762
5. Carithers RL. Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplantation* 2000 ;6 :122-135
6. Wali M. et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002;51:248-252
7. Zamboni F. et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplantation* 2001;1:53-58
8. Verrai D. et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003 ;9 :500-505
9. Selzner M. et al. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Seminars in Liver Disease* 2001 ;21 :105-113.
10. Cheng Y.F. et al. Assessment of donor fatty livers for liver transplantation. *Transplantation* 2001 ;71 :1221-1225
11. Yoo H.Y. et al. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003 ;9 :72-78
12. Velidedeoglu E. et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002 ;73 :582-587
13. Vargas H. E. et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999 ;117 :149-153
14. Ghobrial R.M. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transplantation* 2002 ;8 :538-543
15. Rodriguez-Luna. The use of virologically compromised organs in liver transplantation. *Clin Liver Disease* 2003 ;7 :573-584
16. Munoz S.J. et al. Use of hepatitis B core antibody-positive donors for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002;8:S82-S87
17. De Villa V.H. et al. Hepatitis B core antibody positive graft: recipient risk. *Transplantation* 2003;75:S49-S53.
18. Abdelmalek MF et al. Subclinical reactivation of hepatitis B virus in liver transplant recipients past exposure. *Liver Transplantation* 2003 ; 9(12) :1253-7.
19. Ghisetti V et al. Occult hepatitis B virus infection in HbsAg negative patients undergoing liver transplantation: clinical significance. *Liver Transplantation* 2004; 10(3):132-9.
20. Roque-Alfonso A.M. et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut* 2002;50:95-99
21. Singh G. et al. Using hepatitis-positive donors for solid organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2003;8:341-347
22. Nery J.R et al. Use of liver graft from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulins and Lamivudine. *Transplantation* 2003;75:1179-1186

23. Ottobrelli A. et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;101:1649-55.
24. Smedile A. et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27(6):1723-9
25. Van Nunen AB et al. Passive immunization of chronic hepatitis B patients on lamivudine therapy: is a feasible issue?. *Journal of Viral Hepatitis* 2002;9:221-228).
26. Perrillo R. et al. multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group. *Hepatology* 1999;29(5):1581-6.
27. Malkan G. et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation : a single-center experience. *Transplantation* 2000;69(7):1403-7.
28. Ben-Ari Z. et al. Passive immunization with OMRI-Hep-B for prevention of hepatitis B virus reinfection after liver transplantation. *Transplant Proceeding* 2001;33(6):2895-6
29. Van Da Walzer S.G. The effects of donor sodium levels on recipient liver graft function. *Journal Transpl Coord* 1998;8:205-208
30. Totsuka E. et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transplantation and Surgery* 1999;5:421-428
31. Llado L. et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation?. *Liver Transplantation* 2002 ;8 :795-798
32. Botta F. et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003 ;52 :134-139
33. Merion R.M et al. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003 ;9 :12-18

Capitolo 3

Il Trapianto di Fegato da donatore vivente nella realtà Italiana

1. Linee guida per la selezione del ricevente (indicazioni e timing)

Le linee guida ministeriali attualmente in vigore per il ricorso al trapianto di fegato da vivente in Italia (riassunte peraltro anche nel Protocollo fegato operativo a livello Ntjp) prevedono:

- L'iscrizione in lista del ricevente per trapianto da donatore cadavere
- La collocazione del ricevente in STATUS 2B o 3 al momento del trapianto
- L'assenza (anche per il ricevente) di condizionamenti o pressioni psicologiche

L'indicazione a trapianto da donatore vivente nella realtà italiana dovrebbe inserirsi come possibilità terapeutica "sussidiaria" o complementare nel contesto delle attività di incremento della risorsa di donazione. Non rappresenta invece attività trapiantologica parallela o alternativa a quella eseguita mediante donazione da cadavere. In questo contesto vanno considerati per LDLT solo pazienti già in lista per trapianto da donatore cadavere.

Inoltre, i criteri di selezione dei riceventi per LDLT dovrebbero risultare da una valutazione ponderata tra:

- Disponibilità della risorsa specifica di donazione, tenendo quindi in considerazione, i tempi medi di attesa per gruppo sanguigno, i criteri antropometrici, le tecniche chirurgiche alternative disponibili (split, split tra riceventi adulti etc.) ed in definitiva tutti i fattori relativi alla realtà locale ed alle caratteristiche del paziente che possono modificare il tempo di attesa in lista per trapianto con donazione da cadavere.
- Rischio di dropout/decesso in attesa di donazione da cadavere, con particolare riferimento alle indicazioni oncologiche.
- Rischio operatorio e probabilità di sopravvivenza a medio e lungo termine

1.1 Criteri di esclusione/inclusione per il LDLT in relazione alla probabilità di sopravvivenza post trapianto

Non esistono ad oggi evidenze cliniche in grado di definire criteri assoluti di inclusione/esclusione al LDLT sulla base di parametri di gravità del ricevente, quali Child-Pugh, MELD o altro. L'indicazione al LDLT è ragionevolmente da sconsigliarsi per gli alti gradi di classificazione MELD

1.1.1 Criteri di inclusione/esclusione sulla base dello status UNOS:

Status 1

Lo et al. (1) riportano una sopravvivenza dell'86% dopo LDLT con lobi destri per FHF ma correlano il successo al volume parenchimale trapiantato

In una survey statunitense (2), peraltro, solo nel 2.2% dei 449 LDLT (adulti) eseguiti l'indicazione era una insufficienza epatica acuta.

Status 2A

Si riporta una sopravvivenza ad 1 anno dal 43% al 56% nei pazienti (adulti) sottoposti a LDLT in stato 2A (acute on chronic liver failure) in alcune serie sia occidentali che orientali (3).

In una serie di 41 casi al King's College il 50% degli status 2A è deceduto dopo LDLT, mentre lo status 1 viene considerato una indicazione con accettabili risultati (4).

Status 2B e 3

C'è un discreto accordo sulla selezione per LDLT nel gruppo di pazienti in lista UNOS 2b, mentre qualche controversia si registra nell'indicazione LDLT nello status 3. Secondo alcuni Autori, il rischio "donatore" non giustifica i benefici per il ricevente che può eventualmente essere considerato per LDLT se peggioramento a 2b.

D'altra parte le chances di ottenere buoni risultati sono massime nel gruppo status 3 (5).

Sufficienti evidenze cliniche suggeriscono che il trapianto di fegato da donatore vivente è indicato per pazienti inseriti nelle classi di gravità UNOS 2b e UNOS 3. Gli status UNOS 1 e 2a sono ad oggi da considerare una controindicazione al LDLT.

1.2 Criteri di inclusione/esclusione in relazione alla patologia di base

1.2.1 Cirrosi HCV correlata e LDLT

Esistono in letteratura segnalazioni contrastanti in relazione ad un maggior rischio di ricorrenza di malattia HCV-correlata in presenza di importanti stimoli rigenerativi nell'immediato post-trapianto. Essendo il LDLT un intervento in elezione, ciò può rappresentare un vantaggio potenziale nella gestione della terapia antivirale pre e post-trapianto.

1.2.2 L'epatocarcinoma come patologia ad alto rischio di drop out per progressione di malattia in lista d'attesa: quale il ruolo del LDLT?

Utilizzando il modello matematico di Markov su di una coorte ipotetica di pazienti con piccolo HCC su cirrosi il LDLT aumenta la spettanza di vita dei pazienti di 4.5 anni rispetto al trapianto da cadavere (considerato come intention to treat),(6).

Le indicazioni per patologia primitiva utilizzate per il trapianto da donatore cadavere sono estendibili al LDLT

Contestualmente è da sottolineare che lo sviluppo di protocolli di modulazione immunologica/terapeutica preLT potrebbero essere particolarmente adatti e proficui nel contesto specifico del LDLT

1.3 Controindicazioni relative/assolute (7)

Si considera controindicato il ricorso a LDLT in presenza di fattori di comorbidità quali:

1. Chirurgia addominale pregressa (relativa);
2. Trombosi porto – spleno –mesenterica (assoluta);
3. Obesità patologica (relativa);
4. Trapianti pregressi (assoluta);
5. Età avanzata >65 anni (assoluta);
6. Severe patologie cardiovascolari, ventilatorie associate (relativa).

1.4 Il problema delle indicazioni “avanzate” al LDLT (8)

Tre centri in Europa accettano indicazioni avanzate:

1. HCC avanzato (stadio 4a);
2. Neoplasie diverse da HCC;
3. Cirrosi in stadio estremamente avanzato;
4. Pazienti esclusi dalla lista “cadavere”;
5. Stranieri con accesso al trapianto altrimenti negato.

Non sono attualmente disponibili sostanziali evidenze che giustificano l’allargamento delle indicazioni per LDLT rispetto al trapianto da donazione cadavere.

2. Linee guida per la selezione, lo studio, la gestione perioperatoria del donatore con particolare riferimento alla donor safety

2.1 Il work up diagnostico: Screening bioumorale

Si ritiene che il workup bioumorale del donatore dovrebbe includere almeno i seguenti accertamenti: Gruppo sanguigno, Es. urine, Emocromo, Glicemia, Hb-glicosilata, Urea, Creatinina, Ac. urico, Osmolarità, Ionemia, Mg, P, Fe, Protidogramma, Bilirubina tot. e fraz., AST, ALT, GGT, FA, LDH, PT, PTT, Fibrinogeno FDP, AT III, Fattore V, VII, VIII, Amilasi, Lipasi, Ammonio, Colesterolo, Trigliceridi, PCR, Cu, Cupruria, Ceruloplasmina, α - 1 antitripsina, Ferritina, Transferrina, Proteina C, Proteina S, Anticorpi antifosfolipidi

FT3, FT4, TSH

TPHA, VDRL, Toxoplasma

Test di Coombs, Autoanticorpi organo e non organo specifici

Marcatori di neoplasia: α FP, TPA; CEA; Ca 19-9, Ca 15-3, Ca 125, CYFRA, NSE, PSA

Studio virale: HAV IgG e IgM, HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb), HCV, HIV

CMV IgG e IgM, HSV, EBV IgG e IgM

2.2 Studio diagnostico morfologico: Tipologia e standard minimi di studio morfologico

I seguenti accertamenti rappresentano lo standard minimo accettabile per lo studio morfologico del donatore:

ECG, Rx torace,

Ecocardiogramma, Prove di funzionalità respiratoria

Ecografia addominale con Doppler dei vasi epatici

Angio TAC Addominale, Angio e Colangio RM, Volumetria TAC o RM guidata

PAP test, Mammografia (sesso F)

E' fortemente raccomandabile l'acquisizione di metodiche quali TAC e RMN "all-in-one e/o MEVIS –CT per la ricostruzione tridimensionale del sistema vasculo-biliare

2.2.1 Angiografia e LDLT

L'angiografia del tripode celiaco e della mesenterica superiore non rappresenta oggi una necessità diagnostica per lo studio del donatore e va indicata (eccezionalmente) solo nei casi in cui gli accertamenti "standard" non riescano a dirimere dettagli anatomici essenziali per l'esecuzione dell'intervento.

Tuttavia in alcuni centri italiani viene presa in considerazione in tutti i donatori poichè permette una accurata valutazione anatomica della vascolarizzazione arteriosa e portale. (evidenze C e D), (9-11).

2.2.2 Studio volumetrico

1. GRWR (graft/recipient weight ratio)

Sulla scorta delle numerose evidenze di letteratura che correlano l'outcome dopo LDLT con il volume epatico trapiantato, è fortemente raccomandato l'utilizzo di volumi epatici prelevati superiori o uguali all'1% del peso corporeo del ricevente ($GRWR \geq 1$).

In presenza di steatosi il valore minimo viene aumentato di 0,01 per ogni unità percentuale di steatosi valutata alla biopsia.

Il rispetto di tale rapporto minimo andrebbe considerato perentorio nei centri ad esperienza iniziale.

2. Studio volumetrico del fegato residuo del donatore (Remnant liver)

Il mantenimento di un volume epatico residuo è di fondamentale importanza in un'ottica di particolare attenzione alla donor safety. Il RVBWR dovrebbe risultare sempre ≥ 0.8

2.2.3 Biopsia epatica

Le esperienze della letteratura e la pratica clinica dei diversi centri riguardo l'utilizzo della biopsia epatica sono relativamente contrastanti. Secondo AA non risulta necessaria se le indagini bioumorali e strumentali escludono la presenza di steatosi. La biopsia epatica secondo alcuni centri italiani rimane essenziale per la valutazione della steatosi ma soprattutto di concomitanti patologie non note; questo dato basale può risultare utile sia per l'idoneità alla donazione che per il follow-up post-trapianto del donatore e del ricevente. Non è accettabile per donazione parziale di fegato un donatore con macrosteatosi accertata istologicamente superiore al 25%

2.3 Tecnica e tattica intraoperatoria

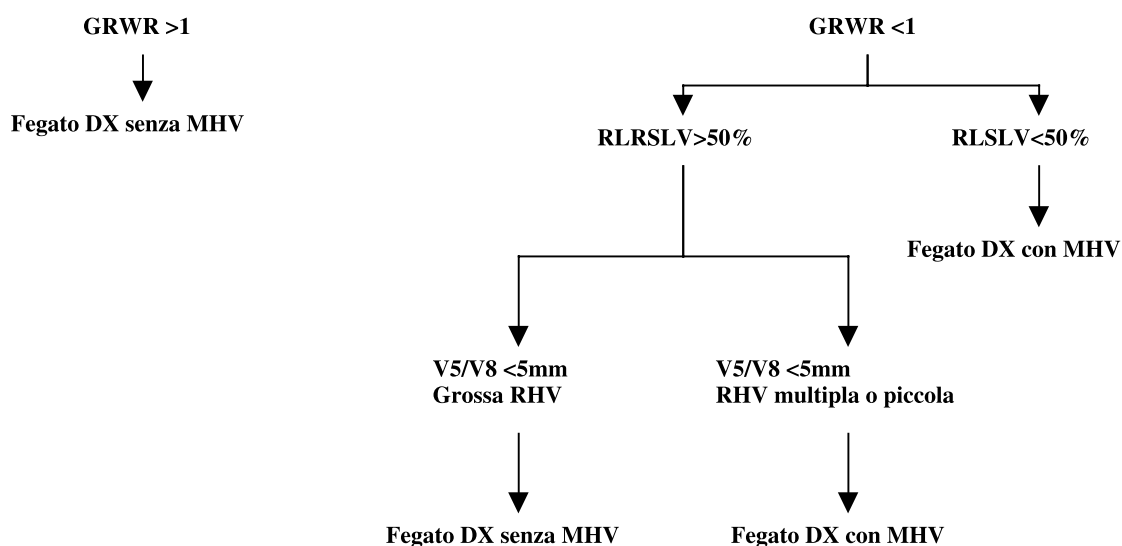
2.3.1 LDLT per riceventi adulti: lobo destro o sinistro? (12-15)

Non sono disponibili studi prospettici controllati relativi al vantaggio dell'utilizzo dell'emifegato destro vs il sinistro sia nell'ottica della donor safety che dei risultati postoperatori nel ricevente dopo LDLT. I risultati in termini di sopravvivenza (graft e patient survival) dopo LDLT con lobi SX nel contesto ELTR (anno 2002) sono risultati significativamente meno buoni rispetto al gruppo di LDLT con emifegati DX. Vanno però considerati i bias relativi alla comparazione temporale, all'esperienza relativa alla metodica ed alla selezione dei pazienti. L'utilizzo dell'emifegato sinistro in alcune esperienze in letteratura correla con un minor rischio per il donatore e una ridotta morbidità post

2.3.2 Conservazione o prelievo della venasovraepatica mediana? (16)

Non sono disponibili studi prospettici controllati relativi alla opportunità di eseguire o meno il prelievo della vena sovraepatica mediana (MHV) in corso di epatectomia destra per donazione parziale di fegato. L'algoritmo di de Villa può rappresentare una ragionevole linea guida generale

VALUTAZIONE PREOPERATORIA



Legenda: MHV= vena sovraepatica mediana; RHV= vena sovraepatica destra; V5= collettore sovraepatico del segmento 5; V8= collettore sovraepatico del segmento 8; RLRSLV=Remnant Liver / Recipient Standard Liver Volume

2.4 Gestione e follow up postoperatorio

Il minimo controllo clinico consigliabile nel postoperatorio del donatore parziale di fegato prevede controlli clinici e biochimici settimanali fino a 1 mese p.o. Successivamente a 3, 6, 12 mesi e quindi annualmente. Ad un mese è consigliabile una TAC/RMN dell'addome superiore per lo studio ed il monitoraggio morfologico della rigenerazione epatica dell'emifegato residuo. In presenza di complicanze il follow-up va contestualmente adeguato.

2.4.1 Outcome psicosociale

Studio psicologico con particolare riferimento al rilevamento della donazione forzata (17)

Una valutazione psico-sociale andrebbe eseguita nel corso del ricovero e nel follow- up a 1, 3, 6, 12 mesi dall'intervento con particolare riferimento a:

Qualità della vita

Cambiamento dell'immagine corporea

Cambiamento del livello di autostima

Comparsa di complicanze psico-patologiche

E' consigliabile la disponibilità di un sostegno psicologico su richiesta

Non esistono criteri standard universalmente accettati per la valutazione psicologica del potenziale donatore.

Le complesse implicazioni etiche e psico-sociali del LDLT impongono una particolare attenzione alle dinamiche psichiche che conducono il soggetto al gesto della donazione.

E' pertanto consigliabile l'esecuzione di tre colloqui psicologici nell'arco minimo di 1 mese che includano in particolare:

- Una valutazione dell'immagine di sé
- Una valutazione del tipo di relazione donatore-ricevente e della compliance familiare
- Un approfondimento sulla presenza di potenziali elementi di forzatura alla donazione e sul vissuto relativo alla malattia del familiare
- La valutazione della piena consapevolezza rispetto all'atto di donazione
- Una valutazione della capacità di affrontare le conseguenze economiche e sociali connesse alla procedura
- Una valutazione della capacità di tollerare un eventuale fallimento del trapianto
- Una valutazione psichiatrica
- Possibilmente l'esecuzione di un Test MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory)

Bibliografia

1. Lo CM, et al. Adult to adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997;226:261.
2. Robert S. Brown, Mark W. Russo, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the U.S. *N Engl J Med* 2003;348:818-825...
3. Chi-Leung Liu, et al. Living donor liver transplantation for high-urgency situations. *Transplantation* 2003; 75:s33-s36.
4. Roger W. et al. Living related adult- to- adult liver transplantation: meeting the donor shortage. *Antiviral Research* 2001;52:217-223.
5. Trotter JF. et al. Adult to adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346:1074-1082.
6. Steve J. et al. Living donor versus cadaveric liver transplantation for non resectable small HCC and compensated cirrhosis: a decision analysis. *Transpl* 2001;72:861-868.
7. Trotter JF, et al. Adult to adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346:1074-1082.
8. Broelsch CE et al. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver transplantation* 2000;6:s64-s65.
9. P.H. Hayashi Review article: adult-to-adult right hepatic lobe living donor liver transplantation *Aliment Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 1833-1841.
10. Mitchell L. Shiffman LDLT: summary of a conference at the NIH Liver Transpl. 2002; 8: 174-188.

11. Chung-Mau Lo. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1508 cases in five Asian centers *Transplantation*, 75, 2003, S12-S15 (3).
12. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation*. 2003 Feb 15;75:S12-5.
13. Suh KS et al. Safety of right lobectomy in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 Oct; 8: 910-5.
14. Ito T et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75:1313-7.
15. Troisi R, et al. Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg*. 2003 Mar;237:429-36.
16. De Villa VH et al. *Annals of Surg* 2003 Vol 238, N. 2 275-282.
17. Walter M., Bronner E., et al. Psychosocial outcome after living donor liver transplantation: a pilot study. *Clin Transplant* 2002;16:339-44.

Capitolo 4

Definizione dei criteri di urgenza e priorità nelle liste di attesa e gestione delle liste

Il processo decisionale che porterà alla scelta del ricevente non può prescindere dalla stretta osservanza di principi di trasparenza, equità ed efficienza. Nonostante gli sforzi di avvalersi di elementi obiettivi, o *evidence-based* quando disponibili, tale processo contiene inevitabilmente alcuni elementi soggettivi. Questi elementi possono riguardare la stima dello stato di gravità di salute del ricevente, il rapporto fra gravità di salute del ricevente e qualità del fegato donato, le eventuali pressioni psicologiche dettate dal paziente, dai familiari o dallo stesso staff medico. E' necessario adottare misure oggettive, che limitino il più possibile tali elementi di soggettività nella definizione della priorità in lista.

Indipendentemente dai criteri oggettivi raccomandati per la gestione della lista (vedi oltre) molti altri fattori influenzano di fatto la selezione di un paziente. Alcuni di questi sono affrontati in altre parti di questo documento. I principali di tali fattori sono:

- il gruppo sanguigno;
- la congruenza fra la taglia del ricevente e le dimensioni del graft ;
- il graft da donatore anti-HBc positivo o anti-HCV positivo (vedi capitolo 2)
- l'uso di fegati "marginali" in pazienti con malattia epatica avanzata (vedi capitolo 2)
- la qualità di vita in corso di malattie colestatiche o nel fegato policistico
- la logistica (es. l'impossibilità del ricevente che risiede lontano dal Centro trapianti a raggiungere il Centro stesso in tempo utile per l'intervento).

L'accesso ad una lista, la sua numerosità e le modalità di avanzamento dei malati già in lista, non sono oggi uniformi fra i vari Centri Trapianto italiani, anche se appartenenti ad una stessa regione od agenzia trapianti. Questa difformità, a prescindere dalla diversa percentuale di contribuzione regionale alla donazione di organi da cadavere, influenza notevolmente le probabilità di un paziente di accedere ad una lista e di avanzare all'interno di essa. Come indicato nella tabella 1, esiste una notevole disparità tra i diversi Centri trapianto italiani non solo in termini di volumi di lavoro, ma anche di tipologia dei pazienti al momento del trapianto. In generale i dati CNT riferiti al 2002 indicano che un numero considerevole di pazienti (in media il 37.2%) è sottoposto a trapianto quando si trova in status UNOS 3, cioè in condizioni cliniche relativamente buone. In alcuni Centri tale numero raggiunge o supera il 50-80% del totale dei trapianti. Tale numero non correla in modo inverso, come ci si dovrebbe attendere, con la mortalità in lista di trapianto, mentre si associa con una maggiore percentuale di rifiuto di organi. Ne consegue che, in Italia, la percentuale di mortalità in lista di trapianto è molto variabile tra i diversi Centri, attestandosi come media al 12.8%, valore peraltro verosimilmente sottostimato, poiché l'accessibilità alle liste trapianto italiane è comunque fortemente limitata (come è facile desumere in relazione ai dati di mortalità (ISS) per cause "epatiche" e dal rapporto tra numero di pazienti in lista e trapianti eseguiti, che in Italia è molto inferiore rispetto ad altri paesi).

Centro	% pazienti deceduti in lista	% pazienti trapiantati in status UNOS 3	% fegati rifiutati
A	47	76	30.1
B	6	32	10.1
C	14	30	7.8
D	9	9	16.2
E	9	4	16.2
F	19	60	46.1
G	3	18	21.5
H	2	28	29.7
I	19	47	62.3
L	7	8	17.5
M	16	20	22.7
N	7	4	21.4
O	10	21	28.2
P	25	43	42.9
Q	11	37	34.7
R	30	34	20.1
S	16	87	21.5
T	2	33	26.9
ITALIA	12.8	37.2	26.4

Tabella 1. Pazienti trapiantati in Italia e nei singoli Centri nel corso del 2002 e percentuale di pazienti deceduti in lista, di pazienti trapiantati in Status UNOS 3 e di fegati rifiutati durante lo stesso anno.

1. Come misurare la severità clinica del paziente in lista di attesa

Al fine di una gestione ottimale della lista di attesa è indispensabile individuare ed utilizzare costantemente strumenti prognostici idonei a misurare correttamente la Severità Clinica della Malattia.

1.1 I criteri UNOS

Lo score clinico più usato per misurare il rischio di mortalità è stato quello di Child-Turcotte-Pugh (CTP) (1). Il CTP score è stato universalmente usato sia per la definizione dei criteri minimi per l'inserimento in lista di trapianto, sia per stratificare i pazienti in lista in differenti classi di severità, e quindi di priorità per trapianto. Un modello di tale stratificazione in classi di severità, ampiamente diffuso a livello dei vari centri di trapianto, è quello proposto dall'agenzia americana United Network for Organ Sharing (UNOS), indicato nel riquadro nella modifica adottata dal NITp:

Criteri di priorità UNOS (modificato NITp)

Status I	insufficienza epatica acuta (epatite fulminante, non funzione primitiva (<i>primary non function</i>) dell'organo entro 10 giorni dal trapianto, trombosi acuta dell'arteria epatica entro 15gg dal trapianto)
Status 2A	<p>insufficienza epatica cronica con deterioramento acuto delle condizioni cliniche con aspettativa inferiore ai 7 giorni in assenza di trapianto, CTP <u>score>10 ed almeno 1 delle seguenti condizioni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sindrome epato-renale • peritonite batterica spontanea (recente) • ascite-idrotorace refrattari • EPS di grado III o IV non responsiva a terapia medica <p>Se il paziente sopravvive oltre 7 giorni viene riclassificato come 2B</p>
Status 2B	<p>CTP score ≥ 10, o CTP ≥ 7 se accompagnato da almeno 1 delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sindrome epato-renale • peritonite batterica spontanea (recente) • ascite-idrotorace refrattari • trombosi portale totale • HCC monofocale in evoluzione, o HCC multifocale • procedura "bridge" (TIPS, trattamento con lamivudina se inizialmente CTP ≥ 10)
Status 3	CTP ≥ 7 , o CTP ≤ 7 se in associazione a patologia epatica metabolica o patologia colestatica (Mayo score $> 6/7$)
Status 4	paziente iscritto al trapianto, ma momentaneamente sospeso

All'atto dell'attribuzione degli organi, all'interno delle classi 2B e 3 (che rappresentano >90% dei pazienti in lista) viene di norma utilizzato il criterio temporale dell'iscrizione in lista.

1.2 Limiti dei criteri di priorità UNOS 1998 basati sull'uso del CTP score

La classificazione UNOS tiene infatti sì conto della gravità clinica, ma nella realtà stratifica i pazienti con insufficienza epatica cronica in sole 3 classi: 2A, 2B e 3. La classe 2A comprende solo pazienti molto gravi (la prognosi senza trapianto è ritenuta <7 giorni) e questi pazienti nella pratica sono per fortuna infrequenti. La classe 2B invece raggruppa circa il 30-50%. Essa comprende pazienti che hanno caratteristiche evolutive molto differenti e di fatto alcuni pazienti di questa classe peggiorano rapidamente anche se inseriti in lista da poco tempo. Questa diversa prognosi non viene considerata dal sistema di allocazione UNOS in quanto i pazienti appartenenti alla classe 2B vengono generalmente chiamati per il trapianto solo in funzione del tempo d'attesa in lista in quella stessa classe. A questo riguardo, va segnalato che sia lo score UNOS che la classificazione di CTP non sono in grado di separare in modo adeguato i pazienti con prognosi diversa, in pratica i "mild grade C" dai "severe grade C". Questo dipende in parte dal fatto che differenze anche sostanziali delle variabili biochimiche non vengono adeguatamente pesate. Ad esempio, pazienti con una bilirubina di 3 mg/dl hanno certamente una prognosi migliore di pazienti con una bilirubina di 30

mg/dL, ma nella classificazione di Child-Pugh-Turcotte vengono valutati allo stesso modo (il cosiddetto “ceiling effect”). Un problema simile si ha con l’albumina, laddove il CTP non distingue tra pazienti con albuminemia di 2.8 mg/dL o di 1.8 mg/dL (“floor effect”). La supplementazione di albumina per via endovenosa poi costituisce un ulteriore elemento di complicazione. Inoltre nel CTP l’ascite e l’encefalopatia si prestano ad interpretazioni soggettive, nell’attribuzione del relativo punteggio, variabili rapidamente in funzione della terapia. Di qui la necessità di individuare uno score continuo di gravità che consenta di portare al trapianto i pazienti che ne abbiano maggiore urgenza relativa, con l’obiettivo primario di ridurre la mortalità in lista.

1.3 Il MELD score

Recentemente (2) è stato proposto come score di severità clinica a breve termine (3 mesi) il MELD (Model for End-stage Liver Disease). Dal febbraio 2002 il MELD è stato adottato dall’UNOS come strumento, evidence-based, di allocazione degli organi per tutti i potenziali candidati, esclusi quelli con epatite fulminante (UNOS status 1). Le modalità per il calcolo del punteggio MELD sono indicate nel riquadro

Il punteggio MELD considera solo 3 variabili oggettive: INR, bilirubina e creatinina. Si calcola applicando la seguente formula

$$R = (0.957 \times \text{Loge} [\text{creatinina mg/dL}] + 0.378 \times \text{Loge} [\text{bilirubina totale mg/dL}] + 1.120 \times \text{Loge} [\text{PT INR}] + 0.643) \times 10$$

Il punteggio MELD può variare da 5 a 40, con significato di gravità clinica crescente (vedi tabella). Ad ogni punteggio corrisponde una probabilità definita di morte a 3 mesi (tabella) Il calcolo del punteggio MELD può essere facilmente effettuato collegandosi al sito dell’UNOS (www.unos.org)

Per convenzione, nello schema UNOS attuale, viene attribuito uno score di 20 per gli HCC di stadio I ed uno score di 24 per gli HCC di stadio II. La figura 1 mostra il rischio di morte a 3 mesi per intervalli di MELD score.

In Italia il sistema MELD non è stato sinora utilizzato in modo sistematico, sebbene alcuni Centri lo abbiano già adottato. In Emilia Romagna è in sperimentazione dal marzo 2004 una lista regionale unica per tutti i pazienti con punteggio MELD ≥ 20 , calcolato con criteri lievemente modificati rispetto a quelli UNOS, che prevedono un minore punteggio addizionale per l’HCC.

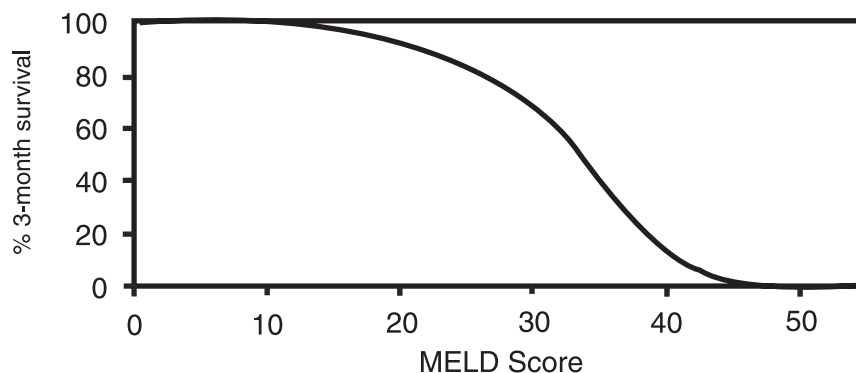


Tabella 2. MELD scores e rischio di mortalità a 3 mesi (3).

1.4 Vantaggi e svantaggi dei criteri di priorità basati sul MELD score

1.4.1 Vantaggi

1. Consente di stratificare i pazienti in funzione della gravità clinica in modo continuo.
2. Si basa su criteri oggettivi facilmente misurabili (INR, creatinina, bilirubina).
3. E' stato validato prospetticamente su numerose popolazioni di pazienti.
4. Negli USA ha comportato una diminuzione della mortalità in lista (dati preliminari).

1.4.2 Svantaggi

1. Non è adeguato per tutti i pazienti, in particolare quelli che possono essere esclusi dal trapianto per situazioni concomitanti non legate alla gravità della malattia epatica (HCC che supera i criteri accettati, amiloidosi, ipertensione porto-polmonare, alcune sintomatologie colestatiche, etc.).
2. Non tiene conto del rischio di alcune complicanze (emorragie, PBS).
3. Nella formulazione attuale premia in modo eccessivo i pazienti con HCC.

Vi è un ampio dibattito in letteratura sulla appropriatezza degli scores clinici esistenti nel predire la mortalità in lista e/o la severità della malattia epatica nel breve termine (4,5). Si è consapevoli che non esiste uno score ideale e che gli scores in uso esprimono una stima media della probabilità di morte (tre mesi con il MELD) e pertanto non sono accurati per la predizione della mortalità nel singolo paziente.

Controversa è anche l'attribuzione di punteggi di priorità aggiuntivi ai pazienti con HCC, indipendentemente dalla gravità della malattia epatica sottostante. L'attribuzione di questi "extra punti" per l'HCC è oggetto di continua revisione e di validazione prospettica. Si segnala anche che l'esperienza dei primi 12 mesi in ambito UNOS, ed esperienze preliminari anche in Italia, hanno dimostrato che i pazienti con HCC sono stati eccessivamente premiati rispetto agli altri (ref LT). Per tale motivo nella formulazione attuale del MELD è stato ridotto il punteggio addizionale originariamente attribuito agli HCC.

E' anche controverso se il MELD sia valido nei centri che effettuano un basso numero di trapianti (6).

2. Raccomandazioni della Commissione in relazione alla realtà italiana

Considerata la grande disparità tra numero di donazioni e di potenziali riceventi in Italia la Commissione AISF raccomanda che il criterio principale di gestione della priorità in lista di attesa debba essere in tutti centri trapianto quello della Severità Clinica di Malattia. Solo a parità di severità clinica della malattia la priorità può essere attribuita in funzione della anzianità di inserimento in lista.

- I pazienti che, in accordo con i criteri UNOS, rientrano nello stadio 1 non rientrano nella lista di attesa elettiva, bensì presentano criteri di urgenza e priorità riconosciuti a livello nazionale (CNT).
- La Commissione raccomanda l'utilizzo del MELD a livello nazionale come principale metodica di misurazione della severità clinica per la definizione della priorità di lista. La Commissione tuttavia ritiene che la sua esclusiva applicazione non sempre coincida con la buona pratica medica e necessiti in alcuni casi di essere integrata con valutazioni cliniche aggiuntive, utili a valutare la prognosi del paziente. L'adozione del MELD su scala nazionale renderebbe comunque più omogenei i criteri di gestione della lista e quindi possibile un reale confronto fra i diversi Centri Trapianto.
- Il MELD non è tuttavia applicabile a candidati al trapianto per malattie metaboliche, amiloidosi, sindrome epato-polmonare, malattia policistica ed in talune patologie colestatiche. In questi scenari clinici l'attribuzione della priorità deve tenere conto anche della qualità della vita, che può non correlarsi con la severità della malattia stessa. Si raccomanda comunque la realizzazione di un registro dei pazienti selezionati per il trapianto al di fuori del criterio MELD.
- Il punteggio MELD può essere facilmente calcolato collegandosi ai seguenti siti Internet:
<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html>
<http://www.unos.org/resources/meldpeldcalculator.asp>.
- La Commissione raccomanda che il MELD venga ricalcolato periodicamente (>25: ogni 7 giorni; 18-24: ogni 30 giorni; 11-18: ogni 90 giorni; <10: ogni 3-6 mesi), onde ridurre il rischio di impropria assegnazione di un organo, specialmente per transitorie elevazioni della creatinina in soggetti con funzione epatica stabile.
- Per quanto attiene al punteggio addizionale da attribuire ad HCC (http://www.unos.org/PoliciesandBylaws/policies/pdfs/policy_8.pdf), la Commissione recepisce l'indicazione UNOS di attribuire, indipendentemente dalla funzione epatica e/o renale, 24 punti MELD all'HCC in stadio 2 (singolo nodo >2 cm oppure multinodularità), e che in nessun caso venga attribuito un numero maggiore di punti se non sulla base della severità della malattia epatica sottostante.
- La Commissione auspica la realizzazione di un progetto di valutazione fra i Centri italiani sull'impatto dell'uso sistematico del MELD sulla mortalità post-trapianto e sulla mortalità/rimozione in lista di attesa per singolo Centro.
- Pur adottando lo score MELD per la gestione della progressione dei pazienti in lista, la Commissione raccomanda di mantenere come criterio minimo per l'inserimento in lista trapianti un punteggio CTP >7, corrispondente ad allo stato UNOS 3 (vedi capitolo 1).

3. Altre raccomandazioni della Commissione:

- La numerosità dei pazienti in lista in ciascun Centro trapianti, in accordo con i criteri del CNT, deve essere non più del doppio, ma non inferiore al numero dei pazienti trapiantati nell'anno precedente. Tuttavia la Commissione ritiene che tale raccomandazione debba essere riconsiderata prospetticamente, specie in relazione all'utilizzo del MELD su scala nazionale.
- Non deve essere consentita la possibilità di iscrizione di uno stesso paziente in più liste nazionali. E' in proposito auspicabile un rigido controllo da parte del CNT e dei vari CRRT.
- Nell'ambito di una stessa agenzia trapianti i pazienti con gruppo sanguigno "raro" (B o AB) possano essere indirizzati presso il Centro che in quel momento ha un minor numero di soggetti con lo stesso gruppo raro. E' auspicabile la realizzazione di una lista comune per i gruppi sanguigni meno frequenti.
- Ogni Centro trapianti dovrebbe predisporre una Carta dei Servizi per il paziente in lista o da sottoporre al trapianto.
- Al paziente che ha richiesto presso un Centro Trapianti una valutazione per l'inserimento in lista deve essere consegnata una relazione attestante l'inserimento, o i motivi della sua esclusione (assoluta o temporanea). In caso di esclusione sarebbe opportuno istituire un registro nazionale (CNT) di tali pazienti e la segnalazione all'agenzia di riferimento.
- Sospensioni temporanee e definitive dalla lista debbono essere certificate dal Centro presso il quale il paziente è in lista.

Bibliografia

1. Pugh RHN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br. J Surg 1973;60:646-649.
2. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease: Hepatology 2001; 333:464-470.
3. Wiesner R. et al. Model for End Stage Liver Disease (MELD) and Allocation of Donor Livers. Gastroenterology 2003;124:91-96.
4. Lladò L. et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation?. Liver Transplantation 2002;8(9):795-8.
5. Freeman R. et al. Redrawing organ distribution boundaries: results of a computer simulated analysis for liver transplantation. Liver Transplantation 2002;8:155-159
6. Osgood M. et al. Significant disparity in MELD scores of liver transplant recipients in small vs large organ procurement organizations : impact on organ allocation. Hepatology 2003;38(4):suppl 1, abstract 109.

Capitolo 5

La Gestione del Paziente dopo il Trapianto

1. L'immunosoppressione nel trapianto di fegato

1.1 Induzione

La terapia immunosoppressiva nell'immediato periodo postoperatorio ha un ruolo cruciale per la sopravvivenza del paziente e del graft dopo trapianto di fegato. Lo scopo fondamentale è quello di prevenire e di trattare gli episodi di rigetto. Nell'ambito della strategia immunosoppressiva, l'induzione, cioè il trattamento immunosoppressivo iniziale, deve essere adeguatamente bilanciata. Due sono i possibili approcci all'induzione nell'ambito della terapia immunosoppressiva: 1) la combinazione di più farmaci ; 2) l'impiego di farmaci dotati di una maggiore selettività d'azione sul sistema immunitario. La prima strategia consente di ridurre la dose dei singoli farmaci impiegati limitandone così la tossicità e di ottenere un'adeguata immunosoppressione attraverso la somma degli effetti dei singoli farmaci impiegati. La seconda strategia si è sviluppata attraverso l'impiego di farmaci antiproliferativi e inibitori della calcineurina ed attualmente si basa sull'impiego di anticorpi monoclonali (1).

1.1.1 Inibitori della calcineurina

La *ciclosporina* ed il *tacrolimus* agiscono precocemente nella sequenza innescata dal coinvolgimento del recettore sulle cellule T da parte degli alloantigeni del ricevente inibendo la calcineurina, una serina-treonina fosfatasi che interviene nella attivazione e translocazione di fattori nucleari di trascrizione [il fattore nucleare delle cellule T attivate (NF-AT), il fattore nucleare kappa B (NF-kB) e l'attivatore della proteina 1 (AP-1)], indispensabili per l'espressione di molte citochine tra cui l'IL2 (2,3).

Oltre che le notevoli affinità nel meccanismo d'azione, la ciclosporina ed il tacrolimus condividono anche molti effetti avversi e tra questi in particolare la nefrotossicità (4,5).

Nonostante i numerosi studi condotti sull'argomento, le nuove formulazioni dei farmaci quale la ciclosporina in microemulsione, la somministrazione per os anziché e.v ed il monitoraggio della terapia mediante dosaggio ematico del farmaco, resta ancora aperta la questione su quale sia l'inibitore della calcineurina più efficace

Ciclosporina in infusione endovenosa continua alla dose di 2.5 mg/Kg*

oppure

Ciclosporina per via orale alla dose di 5 mg/kg ogni 12 ore*

oppure

Tacrolimus per via orale alla dose di 0.05-0.1 mg/kg ogni 12 ore#

più

Steroide (ved. Tabella 2)

*durante il primo mese il dosaggio va regolato in modo da mantenere la concentrazione ematica di ciclosporina tra 250-350 µg/l (il valore si riferisce in caso di somministrazione orale del farmaco alla concentrazione ematica in predose)

durante il primo mese il dosaggio va regolato in modo da mantenere la concentrazione ematica di tacrolimus tra 10-15 µg/l.

Tabella 1: schemi di induzione dell'immunosoppressione a due farmaci

Ciclosporina in infusione endovenosa continua alla dose di 1,25-2.5 mg/Kg*

oppure

Ciclosporina per via orale alla dose di 2,5-5 mg/kg ogni 12 ore*

oppure

Tacrolimus per via orale alla dose di 0.03-0.1 mg/kg ogni 12 ore#

più

Steroide (ved. Tabella 3)

più

azatioprina per via orale alla dose di 1-2 mg/kg/die

oppure

mofetil micofenolato per via orale alla dose di 1-1,5 g ogni 12 ore

*durante il primo mese il dosaggio va regolato in modo da mantenere la concentrazione ematica di ciclosporina tra 150-250 µg/l (il valore si riferisce in caso di somministrazione orale del farmaco alla concentrazione ematica in predose)

durante il primo mese il dosaggio va regolato in modo da mantenere la concentrazione ematica di tacrolimus tra 5-10 µg/l.

Tabella 2: schemi di induzione dell'immunosoppressione a tre farmaci

Metilprednisone per via endovenosa alla dose di:

- 100 mg. il primo giorno dopo l'intervento chirurgico

- 80 mg il secondo giorno dopo l'intervento chirurgico

ridurre successivamente la dose/die di 20 mg fino a raggiungere i 20 mg al giorno
passare poi al prednisone per via orale alla dose di 20 mg/die.

oppure

Prednisone per via orale alla dose di:

- 60 mg. il primo giorno dopo l'intervento chirurgico

- 50 mg il secondo giorno dopo l'intervento chirurgico

ridurre successivamente la dose/die di 10 mg fino a raggiungere i 20 mg al giorno
passare poi al prednisone per via orale alla dose di 20 mg/die.

Tabella 3. Schemi di somministrazione dello steroide nell'induzione dell'immunosoppressione

1.1.2 Agenti antiproliferativi

L'azatioprina viene metabolizzata a livello epatico nel suo metabolita attivo, la *6-mercaptopurina*, che agisce inibendo la sintesi del DNA e dell'RNA nelle cellule in rapida proliferazione, quali i linfociti T, ma anche le cellule degli epiteli di rivestimento e quelle emopoietiche.

Il mofetil micofenolato (MMF) ha minore tossicità sugli epiteli e sulle cellule emopoietiche perché pur essendo un'inibitore della sintesi dei nucleotidi, esplica il suo effetto prevalentemente sui linfociti.

L'associazione ciclosporina, corticosteroidi e MMF appare più efficace di quella tra ciclosporina, steroidi e azatioprina nella prevenzione degli episodi di rigetto epatocellulare acuto e della loro resistenza agli steroidi (6).

L'associazione tra tacrolimus e MMF appare più efficace dell'associazione tra ciclosporina e MMF nel prevenire gli episodi di rigetto epatocellulare. Ciò appare legato, almeno in parte, alle più alte concentrazioni plasmatiche che l'acido micofenolico, il metabolita attivo del MMF, raggiunge nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina. Ma il senso dell'associazione tra tacrolimus e MMF sta nella riduzione del dosaggio del tacrolimus e quindi nella riduzione dei suoi effetti tossici, in primo luogo della nefrotossicità (ved. immunosoppressione in situazioni cliniche particolari) (7,8).

1.1.3 Anticorpi monoclonali

Muromonab CD3.

Il muromonab CD3 (OKT3) è una preparazione murina di un anticorpo monoclonale diretto contro i recettori CD3 posti sulla superficie di tutti i T linfociti. La sua maggiore specificità d'azione rende ragione della rarità di effetti indesiderati su base immunologica rispetto alle preparazioni di globulina antilinfocitarie policlonali. Questo non significa tuttavia che il muromonab sia privo di alcuni degli effetti indesiderati propri dell'OKT3 ed in particolare che non determini la "sindrome da rilascio di citochine". Tale sindrome appare solitamente più grave in coincidenza con le prime somministrazioni e può comunque essere prevenuta con una adeguata premedicazione (Tabella 4).

Prima di somministrare la prima e la seconda dose dell'OKT3 premedicare con:

difenildramina 50 mg per via endovenosa

paracetamolo 500-1000 mg per os

metilprednisolone 250 mg per via endovenosa

poi

OKT3 5 mg e.v. per 7-10 giorni*.

* aumentare la dose a 10 mg se la conta dei CD3 non si riduce a meno del 5 %

Tabella 4: modalità di somministrazione del muromonab CD3 (OKT3)

Nella fase induttiva dell'immunosoppressione il ruolo del OKT3 è quello di consentire una dilazione nell'introduzione degli inibitori della calcineurina. L'impiego del OKT3 si è tradotto in una minore incidenza di rigetti epatocellulari acuti e una più rapida ripresa della funzione renale limitatamente però alle prime 2 settimane dopo il trapianto di fegato, determinando però un'aumentata prevalenza di disordini linfoproliferativi (9).

L'impiego del OKT3 appare giustificato nel paziente a rischio per lo sviluppo di insufficienza renale nel post-trapianto, tuttavia è limitato dalla preoccupazione di poter favorire la comparsa di PLTD. Nella pratica clinica l'impiego del OKT3 è oggi superato dalla disponibilità di anticorpi monoclonali dotati di una ancora maggiore specificità d'azione.

Anticorpi antirecettore IL-2.

Due anticorpi anti-IL2 umanizzati e chimerici (anticorpi monoclonali con una sequenza propria della immunoglobuline umane IgG ed una sequenza murina anti-IL2) sono oggi disponibili: il *basiliximab* e il *daclizumab*. Gli studi relativi al loro impiego nell'induzione dell'immunosoppressione dopo trapianto di fegato suggeriscono che questi farmaci sono efficaci e ben tollerati in questo contesto. Sia per il daclizumab che per il basiliximab viene infatti segnalata minore prevalenza di rigetto epatocellulare acuto, analoga incidenza di altre complicanze tra cui le infezioni opportunistiche ed analoga sopravvivenza sia dei pazienti che dei grafts (10,11).

Essendo privi di nefrotossicità e consentendo di dilazionare l'introduzione degli inibitori della **calcineurina** dopo il trapianto, il loro ruolo appare molto promettente nell'induzione dell'immunosoppressione nei pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale. Va tuttavia sottolineata la necessità di verificare, in studi controllati con follow-up più lunghi rispetto a quelli già condotti, sia i loro possibili effetti negativi sulla recidiva dell'infezione da HCV dopo trapianto che l'impatto sui costi.

1.1.4 Altri farmaci immunosoppressori

Sirolimus

Pur simile nella struttura al tacrolimus, il sirolimus presenta peculiarità sia nel meccanismo d'azione che nel profilo di effetti avversi. Il sirolimus si lega a livello intracellulare al tacrolimus-binding protein-12 (FKBP12) formando il complesso sirolimus-FKBP12 che va ad inibire la rapamicinasi, e quindi la sintesi proteica, bloccando così la proliferazione dei linfociti T. Gli effetti avversi noti del sirolimus comprendono: l'iperlipemia, la trombocitopenia, la leucopenia, la trombosi dell'arteria epatica, la neurotossicità ed un effetto diabetogeno. Queste caratteristiche del sirolimus rendono ragione del fatto che sinora il farmaco sia stato impiegato nei pazienti trapiantati di fegato che presentavano effetti collaterali gravi da inibitori della calcineurina ed in particolare insufficienza renale (12,13).

Nella maggior parte dei pazienti la conversione dall'inibitore della calcineurina al sirolimus consente un miglioramento della funzione renale. Il sirolimus è quindi potenzialmente un farmaco alternativo per l'immunosoppressione di pazienti con nefrotossicità iatrogena dopo trapianto di fegato.

1.1.5 Induzione dell'immunosoppressione in situazioni cliniche specifiche

Non c'è una chiara evidenza del fatto che un determinato schema di induzione dell'immunosoppressione possa rappresentare la migliore opzione in tutti i pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Per contro esiste una chiara evidenza del fatto che alcune combinazioni di farmaci immunosoppressivi possano essere opportune nell'immunosoppressione in specifici sottogruppi di pazienti (pazienti con fattori di rischio per l'insufficienza renale dopo trapianto di fegato; pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi da HCV).

1.2 Mantenimento

Le strategie nel campo dell'immunosoppressione nel *follow up* a medio e lungo termine dopo trapianto di fegato mirano ad identificare schemi terapeutici che utilizzano il dosaggio minimo efficace dei farmaci immunosoppressivi adeguati a controllare la risposta immunitaria del paziente nei confronti del graft, ma che riducano al minimo gli effetti collaterali. La prospettiva ideale è l'accettazione dell'organo trapiantato senza la necessità di alcun farmaco immunosoppressivo. In questo ambito, attualmente, la strategia più comune è quella basata sulla sospensione della terapia steroidea, più o meno precocemente dopo trapianto di fegato e quindi l'approdo ad un regime immunosoppressivo fondato su un solo farmaco (inibitore della calcineurina, tacrolimus o ciclosporina).

1.2.1 Sospensione della terapia steroidea

La sospensione della terapia steroidea dopo trapianto di fegato non ha portato ad alcun incremento della sopravvivenza del graft o del paziente dopo trapianto di fegato ma ha ridotto la prevalenza di complicanze quali infezioni, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito (15,16).

La sospensione precoce o addirittura il non utilizzo degli steroidi nell'ambito del regime immunosoppressivo è stata perseguita utilizzando al posto degli steroidi un altro agente immunosoppressivo, aziatoprina, MMF, OKT3 o anticorpi anti-IL2 cosicché l'intensità dell'immunosoppressione non è risultata necessariamente ridotta (17,19).

Si ipotizza che la sospensione della terapia steroidea possa favorire i meccanismi immunologici necessari per lo sviluppo della tolleranza nonché il processo di rigenerazione epatocitaria (20,21).

La sospensione della terapia steroidea appare non indicata in pazienti sottoposti a trapianto per una epatopatia cronica su base autoimmune nei quali può favorire la ripresa della malattia primitiva ed aumentare la prevalenza sia del rigetto epatocellulare acuto sia di quello cronico (22,23).

La *sospensione* dell'uso degli steroidi è consigliata nella maggior parte dei pazienti entro il terzo mese dopo il trapianto di fegato. Tale sospensione deve avvenire comunque in modo graduale con programma di riduzione della dose giornaliera di prednisone che preveda un intervallo di 2-4 settimane tra una riduzione e l'altra ed un programma di stretto follow-up ambulatoriale dei pazienti. L'interruzione della terapia steroidea non è indicata in trapiantati per patologie autoimmuni.

1.2.2 Immunosoppressione basata su di un solo farmaco

Solo nel corso degli ultimi anni sono stati condotti studi basati su un regime immunosoppressivo ad un solo farmaco, un inibitore della calcineurina, *ab initio*. Dopo la sospensione della terapia steroidea, la monoterapia con ciclosporina o tacrolimus può essere mantenuta in oltre il 90 % dei pazienti, con una modesta incidenza di rigetto acuto clinicamente rilevante. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti non è diversa da quella osservata nei pazienti trattati con un regime immunosoppressivo di mantenimento basato sull'impiego di ciclosporina e di prednisone (77 % vs 82 %) (24).

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa (17 % vs 58 %) e del diabete mellito (6 % vs 25 %) sono significativamente ridotte nei pazienti in monoterapia con ciclosporina.

Nell'unico trial controllato prospettico di confronto tra ciclosporina (10 mg/Kg/die) e tacrolimus (0.1 mg/Kg/die) come monoterapia immunosoppressiva *ab initio*, l'introduzione di un secondo farmaco immunosoppressivo si è resa necessaria nel 6% dei pazienti. Il regime immunosoppressivo ha potuto essere mantenuto nel 70 % dei pazienti trattati con ciclosporina e nell'87% dei pazienti trattati con tacrolimus. Uno o più episodi di rigetto acuto epatocellulare si sono verificati nel 76 % nel gruppo trattato con ciclosporina e nel 73 % nel gruppo trattato con tacrolimus (25).

La sopravvivenza dei pazienti e dei grafts a quattro anni dal trapianto è risultata pari a 74% e 73% per la ciclosporina e 79% e 77% per il tacrolimus, rispettivamente.

Come nel caso dell'immunosoppressione a due o più farmaci, anche nella monoterapia immunosoppressiva resta ancora senza risposta la domanda relativa a quale tra gli inibitori della calcineurina sia da considerare più efficace e meglio tollerato. Resta comunque fermo il fatto che anche in questo contesto il tacrolimus e la ciclosporina continuano a rappresentare le sole opzioni terapeutiche consolidate in monoterapia e le osservazioni relative all'impiego del MMF e del sirolimus in monoterapia hanno un carattere assolutamente preliminare.

1.3 Monitoraggio

In considerazione delle variabilità dei parametri farmacocinetici e dello stretto indice terapeutico degli inibitori della calcineurina, il monitoraggio dei loro livelli ematici rappresenta un punto di fondamentale importanza nella gestione del paziente dopo trapianto di fegato.

Ciclosporina

L'introduzione della formulazione microemulsionata della ciclosporina ed il conseguente incremento della biodisponibilità del farmaco ha riaccessato l'interesse sulla migliore strategia per il monitoraggio della sue concentrazioni ematiche e della sua azione immunosoppressiva. Tradizionalmente è stata valutata la concentrazione ematica della ciclosporina pre dose (C_0). Le evidenze attuali suggeriscono però che la valutazione della concentrazione ematica della ciclosporina due ore dopo l'assunzione del farmaco (C_2) è più affidabile rispetto alla C_0 . In particolare, la C_2 ha dimostrato una migliore correlazione con l'area sotto la curva (AUC) definita con campionamenti orari della concentrazione ematica della ciclosporina dal tempo 0 fino a 5 ore dopo la sua somministrazione, non solo rispetto a C_0 ma anche rispetto a C_1 , C_3 e C_4 (26,27). Inoltre la fase tra la prima e seconda ora dopo la somministrazione della ciclosporina è quella cui si associa la sua maggiore attività immunosoppressiva. Nonostante simili profili di tossicità, la prevalenza degli episodi di rigetto epatocellulare acuto, istologicamente moderato o severo, è risultata maggiore nei pazienti monitorati con la C_0 rispetto a quelli monitorati con la C_2 (73% vs 43%, rispettivamente) (28).

Intervallo di tempo dal trapianto	C_0	C_2
1 mese	250-350 $\mu\text{g/l}$	1000 $\mu\text{g/l} \pm 20 \%$
2-6 mesi	150-250 $\mu\text{g/l}$	800 $\mu\text{g/l} \pm 20 \%$
6-12 mesi	150-200 $\mu\text{g/l}$	800 $\mu\text{g/l} \pm 20 \%$
> 12 mesi	100-150 $\mu\text{g/l}$	600 $\mu\text{g/l} \pm 20 \%$

Tabella 5: concentrazioni ematiche di riferimento della ciclosporina in predose (C_0) o due ore dopo l'assunzione (C_2) dopo trapianto di fegato.

I livelli di ciclosporinemia vanno adeguati alle condizioni cliniche del paziente ed all'eventuale uso di monoterapia, tenendo conto delle concentrazioni di riferimento indicate in tabella

Tacrolimus

In considerazione della sua maggior potenza immunosoppressiva i livelli ematici predose del tacrolimus sono circa 20 volte inferiori a quelli della ciclosporina. Non c'è una chiara associazione tra i livelli ematici pre-dose di Tacrolimus ed il rischio di rigetto. Quest'ultimo è comunque maggiore per valori ematici predose del farmaco $< 5 \mu\text{g/l}$. E' verosimile una relazione tra i livelli ematici predose del tacrolimus e i suoi effetti tossici. In questo contesto sono ritenute potenzialmente pericolosi valori ematici $> 15\text{-}20 \mu\text{g/l}$. (29)

Il range della dose di Tacrolimus raccomandato nei primi tre mesi dopo trapianto di fegato è compreso tra 10 e 15 $\mu\text{g/l}$. Successivamente, in monoterapia di mantenimento, il range consigliato è da 5 a 10 $\mu\text{g/l}$.

2. Rigetto Acuto

Il rigetto di fegato trapiantato è un'inflammatione dell'organo indotta da un'incompatibilità antigenica tra donatore e ricevente che interessa primariamente i dotti biliari e l'endotelio vascolare, incluse le vene portali, le venule epatiche e occasionalmente l'arteria epatica ed i suoi rami (30).

2.1 Diagnosi

Il rigetto acuto si manifesta in genere da 5 giorni a 6 settimane dopo il trapianto (31).

E' necessario distinguere il rigetto "biologico" dal rigetto " clinicamente rilevante".

2.1.1 Rigetto biologico

- E' la reazione del sistema immune del ricevente al fegato trapiantato.
- E' riproducibile in modelli animali sottoposti a trapianto epatico e talvolta precede l'adattamento del ricevente all'organo trapiantato
- E' documentato dal rigetto istologico

2.1.2 Rigetto clinicamente rilevante

- È caratterizzato dalla concomitanza di evidenza istologica di rigetto e di segni biochimici di danno epato-biliare e, talvolta, di manifestazioni cliniche. Richiede terapia immunosoppressiva addizionale (30).

Sul piano clinico il rigetto acuto può decorrere in modo clinicamente silente (i sintomi sono generalmente assenti nel rigetto lieve-moderato). Se clinicamente manifesto possono essere presenti: febbre, malessere, subittero, epatomegalia. Nei pazienti con drenaggio biliare esterno la produzione di bile è diminuita e la bile appare di colore pallido. I segni biochimici del rigetto acuto sono un aumento degli indici di colestasi (bilirubina totale, ALP, GGT) e degli indici di citonecrosi (ALT, AST). Frequentemente si associano leucocitosi ed eosinofilia. Le alterazioni biochimiche e cliniche sono tuttavia mancanti di sensibilità e specificità e la diagnosi richiede necessariamente una conferma istologica.

Fattori che possono frequentemente confondere la diagnosi di rigetto acuto comprendono:

- una biopsia di dimensioni inadeguate (occorre esaminare almeno 5 spazi portali);
- l'incremento della terapia immunosoppressiva poco prima dell'esecuzione della biopsia (il quadro istologico può apparire sfumato e non essere diagnostico);
- nelle prime settimane dopo il trapianto, la concomitanza di danno da preservazione o di problemi anastomotici (vascolari o biliari); nelle fasi successive, la recidiva di epatite HCV o di epatopatia autoimmune (30).

2.2 Prevalenza

La prevalenza degli episodi di rigetto acuto dopo trapianto epatico varia dal 24 al 70% in relazione ai criteri di diagnosi utilizzati, ai protocolli istologici e al regime immunosoppressivo attuato. La percentuale dei pazienti con rigetto acuto moderato-grave (RAI >6) varia dal 2 al 22% (32,33).

2.3 Stadiazione

Il rigetto acuto deve essere sottoposto a una valutazione di GRADING per definire la gravità dei processi necro-infiammatori. Il grading è fondato su una valutazione globale e/o su una valutazione semiquantitativa (RAI SCORE)(30). - Vedi capitolo 9, tabelle 1 e 2.

2.4 Relazione tra stadiazione istologica, necessità di un trattamento immunosoppressivo aggiuntivo e prognosi.

Nel sospetto di un rigetto acuto il ricorso alla biopsia epatica è di massima sempre giustificato. La diagnosi istopatologica di rigetto acuto non è tuttavia sufficiente ad indicare la necessità di uno specifico trattamento, specialmente se il rigetto è clinicamente silente e/o di grado lieve. Infatti, il 40% dei pazienti con diagnosi di rigetto istologico non ha manifestazioni biochimiche o cliniche e non richiede terapia immunosoppressiva aggiuntiva (34) ed un singolo episodio di rigetto acuto di qualsiasi entità (da lieve a grave), anche se inizialmente resistente agli steroidi non influenza la funzionalità epatica e l'istologia epatica a lungo termine. Viceversa, episodi ricorrenti (≥ 2) di rigetto acuto danneggiano l'organo trapiantato, inducendo alterazione dei test di funzione epatica, ridotta clearance di sostanze a metabolismo epatico ed aumento del danno a livello istologico (32). D'altra parte, la presenza di rigetto acuto di grado moderato-grave si associerebbe ad un più frequente sviluppo di fibrosi perivenulare nelle biopsie di follow-up, e la presenza nella diagnosi di rigetto acuto di un danno endoteliale di grado 3 sembra correlarsi con una maggiore probabilità di perdita del graft per rigetto acuto o cronico nel follow up (33,34).

2.5 Strategie nella terapia del rigetto acuto lieve

In questa condizione sono possibili due alternative, a giudizio del clinico:

- Osservazione, se clinicamente irrilevante
- Adeguamento/modifica dell'immunosoppressione

2.6 Strategie nella terapia del rigetto acuto moderato-grave

In questa condizione è abituale ricorrere, a giudizio del clinico, alle seguenti modalità terapeutiche:

- boli intravenosi di corticosteroidi: 1g metilprednisolone/die seguito o meno da una progressiva riduzione del dosaggio dello steroide per os (ciclo orale di prednisone). In uno studio controllato la somministrazione di un bolo di metilprednisolone e.v. (1 gr.) con successivo riduzione progressiva di dose è risultata più efficace rispetto alla somministrazione di tre boli e.v. (ciascuno di 1 gr) nel trattamento del rigetto acuto epatocellulare.
- nei pazienti trapiantati per cirrosi da HCV va limitato il più possibile l'impiego dei boli di metilprednisolone per l'impatto negativo che tali terapie hanno sull'evoluzione della recidiva di epatite C (35,36).

Il sospetto clinico di rigetto acuto deve essere confermato da una biopsia epatica.

Vi è evidenza che un rigetto con RAI score ≤ 5 può risolversi senza ricorso a boli di steroidi.

Il paziente con diagnosi di rigetto clinico e istologico deve comunque essere sorvegliato con esami biochimici più frequenti sino alla loro normalizzazione.

In assenza di normalizzazione dei parametri biochimici, sia nei pazienti trattati che nei pazienti non trattati, è consigliabile ripetere un controllo biotico.

3. Rigetto Cronico

Si definisce rigetto cronico un danno del fegato trapiantato su base immunologia che esita in un danno irreversibile dei dotti biliari, delle arterie e delle vene epatiche (37). Esso può rappresentare l'evoluzione di un rigetto acuto grave o persistente, oppure esordire spontaneamente.

3.1 Diagnosi

Il rigetto cronico può manifestarsi sin dalle fasi relativamente precoci post-trapianto (in un arco variabile dai 60 ai 90 giorni) e portare alla perdita dell'organo entro 4-12 mesi (38), ovvero comparire più tardivamente. La diagnosi deriva sempre dalla valutazione combinata del quadro clinico, laboratoristico, radiologico e istopatologico. Essa deve essere sempre sospettata in un paziente che, eventualmente dopo uno o più episodi di rigetto acuto grave-moderato, sviluppa una colestasi ingravescente non responsiva al trattamento immunosoppressivo.

Si distinguono tre quadri clinici di presentazione:

- 1) evoluzione da un episodio di rigetto acuto non risolto
- 2) evoluzione dopo episodi ricorrenti di rigetto acuto
- 3) forma tardiva indolente senza una chiara diagnosi di episodio acuto (spesso associata a una terapia immunosoppressiva inadeguata).

Sul piano bioumorale il rigetto cronico è caratterizzato prevalentemente da un aumento progressivo degli indici di colestasi (ALP, g-GT). Nella fase di esordio del rigetto cronico da un rigetto acuto non risolto può essere presente una persistente elevazione delle transaminasi (ALT, AST). In particolare la AST è un buon indice di rigetto cronico in presenza di una persistente elevazione di 3-4 volte i valori normali. Con il progredire del danno epatico compare iperbilirubinemia ed alterazione della protidosintesi (39). Poiché il quadro clinico e biochimico di questi pazienti non è specifico, occorre una attenta diagnosi differenziale con altre condizioni, quali colestasi da stenosi delle vie biliari intra od extraepatiche, o stenosi o trombosi dell'arteria epatica (40).

3.1.1 Problematiche diagnostiche

Le alterazioni istologiche tipiche del rigetto cronico possono manifestarsi in modo non uniforme (prevalenza del danno biliare od arteriolare, o della fibrosi perivenulare) e presentare una evoluzione variabile nel tempo. Il quadro istopatologico non è sempre in grado di definire la irreversibilità del rigetto cronico. In particolare la duttopenia, anche in presenza di iperbilirubinemia o di evidenti colestasi, può essere reversibile indipendentemente dalle variazioni della terapia immunosoppressiva. Fattori che possono confondere la diagnosi di rigetto cronico comprendono:

- le colangiopatie destruenti ed altre cause di duttopenia non associate al rigetto
- un danno vascolare del microcircolo non associato al rigetto
- la recidiva di epatite virale specialmente se con carattere colestatico (37)

3.2 Prevalenza

La prevalenza degli episodi di rigetto cronico dopo trapianto epatico, riportata come pari al 10-20% negli anni 80, si è ridotta al 3-5% negli anni più recenti, probabilmente per il miglioramento delle terapie immunosoppressive (42). I seguenti sono stati segnalati come fattori di rischio di rigetto cronico:

- numero degli episodi di rigetto acuto
- gravità degli episodi di rigetto acuto (in terapia con ciclosporina ma non con tacrolimus)
- rigetto acuto tardivo
- età del ricevente (riceventi più giovani = maggiore incidenza di rigetto)
- età del donatore > 40 anni
- mismatch maschio-femmina
- ricevente di razza non caucasica
- diagnosi di epatite autoimmune o di malattia biliare
- farmaci utilizzati nella terapia immunosoppressiva di base
- istocompatibilità (controversa)
- infezione da CMV (controversa)

3.3 Criteri di stadiazione del rigetto cronico

E' utile una stadiazione del rigetto cronico allo scopo di differenziare gli stadi precoci (che possono giovare dell'aumento della terapia immuno-soppressiva con possibile reversibilità del danno) da quelli tardivi, non reversibili. Presupposto della possibilità di stadiazione è l'esistenza di una diagnosi certa di rigetto cronico formulata sulla base di più parametri (clinici, laboratoristici e strumentali ed istologici). Per i criteri istopatologici di stadiazione del rigetto cronico si rimanda al Capitolo 9.

3.4 Terapia

In alcuni pazienti è stata osservata la regressione delle lesioni del rigetto cronico spontaneamente o dopo conversione da ciclosporina a tacrolimus. La sopravvivenza dell'organo e del paziente correlano con il livello della bilirubina al momento della conversione. La regressione del quadro istologico è più frequente se la modificazione dell'immunosoppressore avviene prima del determinarsi di una grave duttopenia.

In alcuni pazienti sottoposti a ritrapianto per rigetto cronico è stata osservata la recidiva di una reazione duttopenica anche nel nuovo graft.

4. Immunotolleranza nel Trapianto di Fegato

Nei primi giorni dopo il trapianto i leucociti del donatore costituiscono da 1-20% delle cellule mononucleate circolanti nel paziente ricevente. Questo pool di leucociti comprende le cellule staminali totipotenti e le cellule dendritiche. Dopo circa 2 settimane queste lasciano l'organo trapiantato, ove sono rimpiazzate da cellule analoghe del ricevente, e si dirigono verso gli organi linfatici. Dopo circa 3 mesi sono riscontrabili nel tessuto non linfatico, come per esempio miocardio e cute (*micro-chimerismo*).

4.1 Sospensione della terapia immunosoppressiva

L'elevata incidenza di complicanze quali diabete, dislipidemie, infezioni opportunistiche, neoplasie

de novo, insufficienza renale e da un lato la difficile compliance alla terapia farmacologia, hanno indotto a compiere tentativi di completa abolizione della terapia immunosoppressiva.

Autore	N	Terapia immunosoppressiva	% di successo di sospensione
Mazariegos 97 (90)	95	Cya	19
Goling 97 (92)	7	Cya	29
Devlin 98 (93)	18	Cya	28
Ramos 95 (94)	59	Cya	27.1

Tabella 6. Sospensione della terapia immunosoppressiva in trapiantati di fegato.

Nessun miglioramento della funzione renale e sull'ipertensione arteriosa secondaria è stato riportato nei protocolli di studio che prevedevano la sospensione della terapia farmacologica.

Non esistono osservazioni sufficienti per raccomandare la sospensione della terapia immunosoppressiva nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Alcune evidenze indicherebbero che ad una più intensa immunosoppressione corrisponde una più severa evoluzione della recidiva di epatite nei trapiantati per cirrosi da HCV, tuttavia gli effetti della sospensione precoce della terapia steroidea in questo contesto clinico rimangono controversi.

5. Complicanze Infettive Virali, Batteriche, Micotiche e Parassitarie nel Paziente sottoposto a Trapianto di Fegato

Le complicanze infettive nel paziente sottoposto a trapianto di fegato sono un evento frequente. Nelle varie casistiche relative a soggetti sottoposti a questo tipo di trapianto, le infezioni batteriche presentano un'incidenza del 33-68%, quelle virali del 3-29% e quelle micotiche dell'1-26%. Queste complicanze possono essere suddivise, in base al periodo di insorgenza rispetto al momento del trapianto, in infezioni del primo mese, del secondo-sesto mese e successive al sesto mese.(46)

5.1 Infezioni del primo mese post-trapianto.

Le **infezioni batteriche** hanno un'incidenza del 90-95% e sono causate generalmente da batteri aerobi gram-negativi (Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia) e meno comunemente da batteri gram-positivi (Staphylococcus aureus, stafilococchi coagulasi-negativi, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium). Si presentano come infezioni intraaddominali, polmoniti, infezioni della ferita chirurgica e dei cateteri o batteriemia.

Le **infezioni micotiche** hanno un'incidenza del 14-50% e sono causate con frequenza decrescente da Candida (stomatite, esofagite, polmonite, infezioni urinarie o della ferita chirurgica), Aspergillus (polmonite, ascessi polmonari, cerebrali o intraaddominali) e Criptococcus neoformans (meningo-encefalite)

Infezioni virali da Herpes simplex (stomatiti, faringiti, lesioni genitali, encefaliti, lesioni oculari e viscerali) o Herpes virus 6 (polmoniti interstiziali, encefaliti, epatiti, aggravamento dell'infezione da CMV) sono molto rare.

5.1.1 Diagnosi

La diagnosi prevede l'esame obiettivo, gli esami di primo livello (emocromo, funzionalità epato-renale, esame urine, almeno 3 emocolture preferibilmente ai picchi febbrili, esami microscopici e colturali per batteri, miceti, e micobatteri sui comuni campioni biologici, esami sierologici, radiografia del torace, ecografia addominale) e di secondo livello (esami microscopici e colturali di BAL, liquor cefalo-rachidiano e versamenti e/o raccolte; TC addome, torace ed encefalo, scintigrafia con leucociti radiomarcanti o equivalenti).

5.2 Infezioni del secondo-sesto mese post-trapianto

Le complicanze infettive più frequenti sono sostenute da **batteri**: Pneumocystis carinii (polmonite interstiziale), Listeria monocytogenes (batteriemia, meningite), Criptococcus neoformans (meningo-encefalite), Mycobacterium tuberculosis (lesioni polmonari, intestinali, meningee, osteoarticolari) Toxoplasma condii (ascessi cerebrali), Strongyloides stercoralis (infestazioni di fegato, polmone ed encefalo).

Le **infezioni virali** sono sostenute da virus influenzali, parainfluenzali, adenovirus e virus respiratorio sinciziale.

Le **infezioni da CMV** (23-85% dei casi), asintomatiche, con linfadenomegalie, polmonite, corio-retinite, epatite, gastrite, colite ulcerativa, sono più gravi in caso di infezione primaria post-trapianto nei riceventi sieronegativi.

Le **infezioni da virus di Epstein Barr** (monocucleosi infettiva, disordini linfoproliferativi), virus varicella-zoster (a volte con lesioni vescicolose disseminate), herpes virus 8 (sarcoma di Kaposi, malattia di Castelman, linfoma delle sierose), parvovirus B19 (anemia cronica) sono più rari.

5.2.1 Diagnosi

La diagnosi delle infezioni batteriche si avvale dell'esame microscopico e colturale (eventualmente con PCR per micobatteri tubercolari) di espettorato, BAL, sangue, liquor, feci, urina, e liquido pleurico o peritoneale, oltre che di radiografia del torace e TC di encefalo, torace, addome o pelvi.

La diagnosi delle infezioni virali prevede il ricorso ad esami culturali virologici sulle secrezioni respiratorie o alla ricerca di antigeni specifici nel sangue.

La diagnosi di infezione da CMV prevede la ricerca dell'antigene pp65 nel sangue o sui campioni biotici, oltre che l'esame istopatologico degli stessi.

Infine, la diagnosi di infezione da EBV si basa sull'utilizzo dei rispettivi esami sierologici o la PCR sul sangue.

5.3 Infezioni successive al sesto mese dal trapianto

I pazienti con normale funzione d'organo e dosaggio standard di immunosoppressori hanno un rischio di complicanze infettive sovrapponibile a quello dei soggetti immunocompetenti. Nei pazienti con rigetto d'organo o che assumono alti dosaggi di immunosoppressori si ha un rischio più elevato di infezioni gravi quali criptococchi, pneumocistosi, misteriosi, nocardiasi, aspergillosi sistemica

5.4 Schemi di profilassi delle infezioni post-trapianto

Gli schemi di profilassi e di terapia delle infezioni dopo trapianto differiscono non poco tra i diversi Centri. La loro scelta dipende, almeno in parte, dall'esperienza e dalla consuetudine dei singoli centri, ma anche dall'incidenza delle diverse patologie infettive e dalla maggiore o minore disponibilità e possibilità di utilizzo di metodiche diagnostiche complesse. La commissione, di ciò consapevole, auspica che si possa trovare un maggiore consenso tra i diversi Centri Trapianto Italiani su questo importante aspetto. A mero titolo di esempio, si riportano di seguito schemi per la profilassi e la terapia delle infezioni post-trapianto in uso presso alcuni Centri italiani.

Chemioprolifassi antibatterica		Livelli di evidenza
Decontaminazione intestinale selettiva da 7 giorni prima del trapianto per 21 giorni per os o per sondino nasogastrico	1 fl da 80mg di gentamicina diluita in 10cc + nistatina 2 MU/10ml di soluzione + polimixina 100mg/10ml x 4 volte al giorno	BIII
Profilassi endovenosa perioperatoria dall'ingresso in sala sino a 24-72 ore dopo l'intervento	Ceftriaxone o cefotaxime+ampicillina (I scelta); cotrimoxazolo (II scelta); ceftriaxone o cefotaxime + aminoglicoside (III scelta); vancomicina nel paziente portatore di S.Aureus meticillino-resistente.	AII
La profilassi antibiotica è raccomandata per ogni manovra o indagine strumentale sulle vie biliari		

Chemioprofilassi contro infezione da CMV		Livelli di evidenza
Ricevente sieronegativo donatore sieropositivo	Gancyclovir 5 mg/Kg ev x2/die entro 72 ore dal trapianto per 120 gg ed immunoglobuline specifiche anti-CMV 100-150 mg/Kg per 7 dosi ad intervalli di 2 settimane	BII
Ricevente sieropositivo	Monitoraggio dell'antigenemia o del CMV DNA nel sangue periferico alla 2-4-6-8-12-18-24 settimana; in caso di positività: gancyclovir 5mg/Kg ev x2/die per 14-21 gg sino alla negativizzazione dell'antigenemia, seguito da gancyclovir 5mg/Kg/die ev o 3gr/die per os per almeno 10 gg	AII
Ceppi CMV resistenti al gancyclovir	Foscarnet 90mg/Kg x2/die ev o cidofovir 5mg/Kg/sett per due sett, poi 1 volta/14 gg sino alla negativizzazione dell'antigenemia	AII
Ricevente sieronegativo sottoposto a terapia con siero anti-linfocitario	Gancyclovir 5mg/Kg x2/die ev per 4 settimane	AII

Ci sono dati contrastanti sul trattamento solo con ganciclovir 5mg/KG 2/die ev per 120gg o terapia preventiva

Chemioprofilassi contro infezione da Epstein-Barr, Herpes virus 6, Herpes virus 8		Livelli di evidenza
Monitoraggio settimanale o mensile tramite PCR sul sangue periferico, oltre alla ricerca di lesioni compatibili con sarcoma di Kaposi in relazione all'infezione da HHV-8.	Gancyclovir 5mg/Kg x2/die per ev per 4 sett; riduzione dell'immunosoppressione in caso di infezione asintomatica con positività per EBV-DNA (>400 genomi/100 mila cellule).	AII

Chemioprofilassi anti-tubercolare		Livelli di evidenza
Nei pazienti con: reattività alla tubercolina, alto rischio di riattivazione dell'infezione, recente cuticonversione, riceventi di organi da donatori con pregressa tubercolosi reattività alla tubercolina senza adeguata profilassi	Isoniazide 330mg/die + vitamina B6 per 9 mesi con monitoraggio della funzione epatica	CI
	Ciprofloxacina 500mg/die per 9 mesi post-trapianto (se PPD positivo, anamnesi negativa per TBC, Rx torace negativo, assenza di fattori di rischio; oppure se PPD negativo, anamnesi positiva per TBC, rx torace negativo).	CIII

Chemioprofilassi anti-Toxoplasma		Livelli di evidenza
Soggetti sieronegativi riceventi organo da sieropositivi	Pirimetamina 25mg/die + ac.folinico per 6 mesi dopo il trapianto	AII
Soggetti ad alto rischio nelle aree ad elevata endemia	Cotrimoxazolo e sorveglianza sierologica	AII
In caso di sieroconversione è utile una terapia immediata proseguita per almeno 6 settimane		
Chemioprofilassi anti-fungina		Livelli di evidenza
Candidosi <i>orale</i> nelle prime 4 settimane	Nistatina per os	CII
Candidosi <i>sistemica</i>	Fluconazolo 100-400mg/die per os per 4-8 settimane; formulazioni liposomiali di anfotericina B 1mg/Kg ev per 5 gg post-OLT	AI;BI
Candida <i>Krusei</i> e <i>C. glabrata</i>	Non va usato il fluconazolo	AII
Aspergillosi	Amfotericina B 1-3 mg/Kg/die ev o itraconazolo pre-OLT e per 4 settimane post-OLT (nei pz a rischio epatite fulminante o infezione da CMV); monitoraggio Ag galattomannano, PCR, pre-emptive terapia.	CIII
Pneumocistosi	Trimethoprim 80mg+sulfametossazolo 400 mg/die oppure Trimethoprim 160mg+sulfametossazolo 800mg/die per 3gg/sett per 6 mesi oppure dapsone 100mg/die oppure pentamidina 300mg/mese per aerosol oppure dapsone 50mg/die+ pirimetamina 50mg/sett + folati oppure atovaquone 750 mg x 2/die	AI

5.5 Schemi di terapia delle infezioni post-trapianto

Infezioni batteriche		Livelli di evidenza
Nei centri colonizzati da stafilococchi meticillino-resistenti	Antibiotici beta-lattamici o glicopeptidici	AI
Listeriosi	Ampicillina 1.5-2gr/4 ore per ev per almeno 21 gg	BII
Diarrea da <i>Clostridium</i> difficile	Metronidazolo 500 mg 3/die per 7-10gg	AI
Infezione da <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Schemi terapeutici secondo le linee guida internazionali prestando attenzione alla funzionalità epatica	AI

Infezioni virali		Livelli di evidenza
CMV	Gancyclovir 5mg/Kg x2/die ev per 2-3 settimane sino alla negativizzazione di due antigenemie successive, seguito gancyclovir 5mg/Kg/die ev o 3 g/die per os per almeno 10 gg.	AII
Forme di CMV resistente al gancyclovir	Foscarnet (sicurezza ancora incerta nel trapiantato)	BII
Virus varicella-zoster	Acyclovir 10-15 mg/Kg x 3/die per 10gg	AI
Herpes zoster	Acyclovir 800mg x5/die per os per 7-10gg o valacyclovir 1g x3/die per os per 7 gg	AII
Herpes simplex:		
<i>encefalite</i>	Acyclovir 10mg/Kg ogni 8ore ev per 14-21 gg	BII
<i>Infezione sistemica</i>	Acyclovir 5mg/Kg ogni 8 ore per 7-14 gg	
<i>Herpes labialis</i>	Acyclovir 400mg x3/die per os o valacyclovir 500mg x2/die per os	
<i>Infezione genitale primaria</i>	Acyclovir 400 mg x3/die per os per 5gg o valacyclovir 1g x2/die per almeno 5 gg	
<i>Infezione genitale ricorrente</i>	Acyclovir 400 mg x3/die per os per 5gg o valacyclovir 500mgx 2/die per almeno 5 gg	
Infezioni primarie da Epstein-Barr/ riattivazioni/ viremie>400 genomi equivalenti	Gancyclovir 5mg/Kg x/die per 4 sett e riduzione dell'immunosoppressione	CII
Parvovirus B19	Riduzione dell' immunosoppressione. Se impraticabile o inefficace o in caso di anemia severa: IVIG 0.4 mg/Kg ev per 5gg e	CII

Infezioni fungine		Livelli di evidenza
Malattia invasiva da Candida Albicans	Fluconazolo 6-12 mg/Kg/die	AII
C.Glabrata o C. Krusei	Amfotericina B deossicolato 1-1.5 mg/Kg/die oppure amfotericina B liposomiale >3.5 mg/Kg/die oppure itraconazolo >400mg/die per almeno 2 settimane dopo l'ultimo esame colturale positivo o dopo risoluzione clinica	AI,CIII
Aspergillosi	Amfotericina B liposomiale (dose standard) o voriconazolo 6 mg/Kg x2/die ev il 1°giorno, poi 4mg/Kg x2/die ev	AI, BI
Criptococcus neoformans	Terapia d'attacco: amfotericina B deossicolato 0.5-0.8 mg/Kg/die ev+flucitosina 37.5mg/Kg x4/die; terapia di mantenimento: fluconazolo 400mg/die per os	AI

Infezioni protozoarie: <i>Toxoplasma condii</i>		Livelli di evidenza
Terapia di prima scelta	Pirimetamina 100-200 mg/die il 1°giorno poi 50-75 mg/die per os + sulfadiazina 4-6 g/die in 4 dosi per os + folati per 4-6 settimane	AI
Terapie alternative (intolleranza alla sulfadiazina)	Pirimetamina+clindamicina 600mg x4/die per os o ev	BII
	Pirimetamina+claritromicina 1gx2/die per os	
	Pirimetamina + azitromicina 1.2-1.5g/die per os	
	Pirimetamina+ atovaquone 750mg x4/die per os	
	Trimethoprim 10 mg/Kg/die + sulfametossazolo 50 mg/Kg/die per os o ev in 2 dosi per 30 gg	

Infezioni parassitarie: <i>Strongyloides stercoralis</i>		Livelli di evidenza
Terapia di prima scelta	Ivermectina 200mg/Kg/die per os per 1-2 gg o tiabendazolo 25 mg/Kg/die per os per 2gg	
Sindrome da iperinfestazione	Come sopra ma per 7-10 gg	

5.6 Infezioni del fegato e dell'albero biliare

Una infezione del tratto biliare può manifestarsi sia come ascesso (intra o extraepatico) che come colangite, peritonite, o infezione della ferita. Peritonite e ascessi extraepatici spesso sono indicativi di spandimento biliare. Gli ascessi epatici possono essere secondari a stenosi dell'albero biliare o a trombosi dell'arteria epatica.

La maggior parte degli ascessi piogenici epatici è di tipo polimicrobico. I microrganismi più frequentemente in causa appartengono alla specie *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* e *Streptococcus*. Le specie anaerobie isolate più frequentemente sono *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides fragilis* ed altri *Bacteroides*. Talvolta possono comparire ascessi sostenuti anche da funghi, in particolare *Candida*.

La terapia antibiotica ed il drenaggio sono essenziali per controllare l'infezione. Gli antibiotici utilizzabili possono essere: Piperacillina/tazobactam, imipenem/cilastatin, meropenem, cefalosporine di terza/quarta generazione + metronidazolo, chinolonici + metronidazolo, Aztreonam + metronidazolo.

5.6.1 Colangiti

Le colangiti possono essere comuni dopo trapianto di fegato, generalmente due sono le condizioni che predispongono alle colangiti. La prima è una stenosi dell'albero biliare, talvolta questi pazienti hanno periodici episodi di colangiti, e possono migliorare dopo procedure di dilatazione, ma in altri casi è necessario intervenire chirurgicamente. La seconda condizione è determinata dall'insorgenza di colangite dopo esami radiologici sulle vie biliari (es. colangiografie trans Kher). In questi pazienti non sempre è presente la classica triade di Charcot (febbre, ittero e dolori addominali). Talvolta può essere difficile la diagnosi differenziale con il rigetto epatico. La diagnosi è più facile se, in seguito a biopsia epatica, si rileva un quadro di pericolangite con aggregati neutrofili attorno all'albero biliare. E' importante effettuare una scelta di terapia antibiotica che sia efficace contro enterobatteri gram negativi e batteri anaerobi (Piperacillina/tazobactam, imipenem/cilastatin, meropenem, cefalosporine di terza/quarta generazione + metronidazolo, chinolonici+metronidazolo, Aztreonam + metronidazolo).

E' importante effettuare una profilassi antibiotica ogni qualvolta si effettuano indagini sulle vie biliari, proprio per prevenire queste infezioni.

5.6.2 Peritonite

Può essere presente in concomitanza con altre infezioni addominali, quali ascessi addominali e colangiti e frequentemente è una complicanza di uno spandimento biliare. In seguito all'estrazione del tubo di Kher si può verificare una reazione peritonitica. Questa in genere è ben tollerata e può risolversi spontaneamente, ma occasionalmente lo spandimento biliare persiste e la peritonite chimica può successivamente infettarsi. I più comuni agenti infettivi responsabili di tale quadro sono enterococcus ed enterobacilli gram neg., ma talvolta anche Stafilococchi e Candida. La terapia antibiotica deve essere prolungata ma è necessario anche risolvere lo spandimento biliare.

5.6.3 Ascessi addominali

Possono verificarsi nei soggetti che sono andati incontro a reinterventi o che abbiano avuto un intervento che si è protratto per lungo tempo. Soltanto un terzo degli ascessi addominali è associato a batteriemia. Sono generalmente localizzati in prossimità del fegato, ma sono stati riscontrati anche in vicinanza della milza, pericoli e pelvici. Si presentano usualmente entro trenta giorni dal trapianto. Un terzo di questi ascessi è sostenuto da più agenti infettivi, anche se sono generalmente presenti anaerobi e batteri gram negativi, si possono identificare anche Stafilococchi coagulasi positivi e coagulasi negativi (49-51).

6. Ipertensione Arteriosa dopo Trapianto di Fegato

Il 50-75 % dei pazienti sviluppa un'ipertensione arteriosa "de novo" dopo il trapianto (52).

6.1 Patogenesi

L'effetto ipertensivo indotto dagli inibitori della calcineurina è almeno in parte legata a:

- aumento delle resistenze vascolari periferiche legato ad una vasocostrizione arteriosa.
- riduzione dell'escrezione urinaria di sodio, legata alla riduzione del carico di sodio filtrato a livello glomerulare (53,54).

La vasocostrizione arteriosa indotta dagli inibitori calcineurina è almeno in parte legata a:

- aumento della sintesi e del rilascio di vasocostrittori, in particolare di endotelina
- riduzione della biodisponibilità di vasodilatatori, in particolare di ossido nitrico.

Nella vasocostrizione arteriosa indotta dagli inibitori delle calcineurine sembrano essere meno coinvolti sia il sistema renina-angiotensina che quello nervoso simpatico (56).

6.2 Storia naturale

La storia naturale dell'ipertensione arteriosa dopo trapianto di fegato non è nota, perché di fatto tutti i pazienti vengono posti in trattamento. Va tuttavia segnalata la possibilità di una normalizzazione spontanea dei valori pressori a distanza di due-tre anni dal trapianto di fegato, senza che a tale fenomeno si associno variazioni della perfusione o della funzione renale o dei livelli circolanti od urinari di endotelina. Per contro nei pazienti che restano ipertesi a distanza di cinque anni dal trapianto, i livelli pressori e l'intensità della terapia anti-ipertensiva correlano strettamente con il grado di compromissione della funzione renale (57).

6.3 Manifestazione cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'ipertensione arteriosa dopo trapianto di fegato comprendono:

- Perdita del ritmo circadiano della pressione arteriosa
 - Riscontro di valori pressori più elevati durante la notte
- Danni agli organi bersaglio
 - Ipertrofia ventricolare sinistra
 - Ischemia cerebrale
 - Emorragia cerebrale
 - Aggravamento del grado di compromissione della funzione renale
- Aggravamento dell'aterosclerosi
 - Aggravamento del rischio cardiovascolare
 - Coronaropatia
 - Aterosclerosi carotidea o periferica (57).

6.4 Trattamento

La scelta di un regime immunosoppressivo adeguato rappresenta una componente fondamentale del trattamento dell'ipertensione arteriosa dopo trapianto di fegato.

- L'impiego del tacrolimus, rispetto alla ciclosporina determina infatti una minore prevalenza di ipertensione arteriosa.
- L'impiego del tacrolimus comportando, rispetto a quello della ciclosporina, anche una minore prevalenza di obesità e ipercolesterolemia, sembra incrementare in minor misura il rischio cardiovascolare.
- Una minore prevalenza dell'ipertensione arteriosa ed un minore aggravamento del rischio cardiovascolare sono garantiti anche dalla precoce sospensione degli steroidi.
- Nei pazienti con insufficienza renale cronica severa la riduzione delle dosi dell'inibitore della calcineurina, resa possibile dall'impiego del mofetil micofenolato, può contribuire a garantire un miglior controllo dei valori pressori.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa dopo trapianto di fegato si deve ispirare ai principi generali del trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

- Nella scelta dei farmaci antipertensivi vanno tuttavia prese in considerazione con molta attenzione le possibili interazioni farmacologiche ed in particolare quelle che possono tradursi in un incremento dei livelli ematici di ciclosporina e tacrolimus.
- Pur in assenza di trial clinici controllati la scelta dei farmaci vasodilatatori appare giustificata dalle considerazioni patogenetiche.
- Tra i farmaci vasodilatatori, i calcio-antagonisti rappresentano spesso quelli di prima scelta.
- Tra i farmaci calcio-antagonisti, il diltiazem ed il verapamil aumentano i livelli ematici di ciclosporina e tacrolimus.
- L'impiego degli Ace-inibitori o di diuretici risparmiatori di potassio può comportare, in particolare in presenza di insufficienza renale cronica, lo sviluppo di gravi iperkaliemie (57).

7. Complicanze Metaboliche

7.1 Diabete Mellito (DM)

La prevalenza del diabete mellito (DM) nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è ancora controversa. Ciò è in parte legato alla non omogeneità dei criteri utilizzati per porre diagnosi (non sempre vengono utilizzati i criteri OMS), in parte al periodo di follow-up che varia notevolmente nei diversi studi, ed in parte alla disomogeneità dei protocolli terapeutici adottati (59-61).

Per quanto riguarda i *fattori di rischio* associati all'insorgenza di DM dopo trapianto, lo studio di numerose variabili pre e post-operatorie (età, sesso, eziologia della malattia, score di Child-Turcotte-Pugh, familiarità, BMI, glicemia basale, terapia steroidea, infezioni, episodi di rigetto) non ha evidenziato in modo univoco differenze significative fra diabetici e non diabetici, se non per la presenza di infezione da HCV, che sembra associarsi ad una maggiore incidenza di DM (62). Una possibile spiegazione di ciò, che tuttavia necessita di ulteriori conferme, potrebbe essere la combinazione di un'aumentata insulino-resistenza periferica e di un effetto citopatico, diretto o immunomediato, ddi HCV sulle cellule b-pancreatiche (63).

La terapia immunosoppressiva è anch'essa un fattore di rischio per l'insorgenza di DM post-trapianto. Da un lato la terapia steroidea induce insulino-resistenza in maniera dose dipendente, dall'altro gli inibitori della calcineurina causano sia una riduzione di sintesi e di rilascio di insulina che un probabile effetto tossico sulle b-cellule. In particolare, il maggior effetto diabetogeno del tacrolimus rispetto alla ciclosporina pare evidenziarsi ad alte dosi di farmaco, mentre si annulla utilizzando dosaggi minori (64).

Alcuni studi non hanno riscontrato differenze significative in termini prognostici fra diabetici e non diabetici prima del trapianto, mentre hanno osservato una prognosi peggiore a 5 anni nei pazienti che sviluppano diabete *de novo* dopo il trapianto. La spiegazione di ciò è verosimilmente dovuta al maggior numero di complicanze (ad es. episodi di rigetto, infezioni e complicanze cardiovascolari) nei pazienti con diabete post-trapianto. Altri studi, al contrario, dimostrano una mortalità e morbilità a 5 anni maggiori nei pazienti con DM pre-trapianto.

Non è chiaro se il diabete, sia pre che post-trapianto, influenzi in modo significativo la prognosi. Sono necessari al riguardo ulteriori studi con follow-up più lungo

La gestione del DM nel paziente trapiantato non differisce da quella del non trapiantato. Il controllo del peso corporeo, la modificazione dello stile di vita e un accettabile controllo glicemico, devono essere raccomandati. Qualora tali misure terapeutiche non fossero sufficienti, la somministrazione di ipoglicemizzanti orali o di insulina deve essere considerata (66).

7.2 Iperlipidemia

Lo sviluppo di una iperlipidemia rappresenta una tipica complicanza dei trapianti di organi solidi e contribuisce, in associazione al DM, all'obesità ed ipertensione arteriosa, ad aumentare il rischio cardiovascolare del trapiantato. Un aumento dei lipidi plasmatici si osserva nel 20-60% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, ed è inferiore rispetto ai riceventi di un trapianto di cuore o di rene (66). Nelle varie casistiche l'ipercolesterolemia è segnalata nel 7-43% dei casi ed l'ipertrigliceridemia nel 40-59% dei casi. Nel 10-12% dei casi la dislipidemia è caratterizzata da un aumento sia del colesterolo che dei trigliceridi. Tale variabilità è legata sia ai diversi criteri impiegati per la definizione di dislipidemia, sia ai diversi regimi di terapia immunosoppressiva utilizzati. La diagnosi di dislipidemia deve essere confermata ripetendo il prelievo per colesterolo e trigliceridi a digiuno almeno una seconda volta a congrua distanza. In presenza di ipercolesterolemia è necessario determinare la quota di colesterolo HDL, in quanto bassi livelli di colesterolo HDL sono associati ad aumentato rischio di patologia coronaria (67).

Nella maggior parte dei casi l'ipertrigliceridemia si manifesta nei primi sei mesi dopo il trapianto. La sua prevalenza si mantiene sostanzialmente invariata nel corso del primo anno, quindi i valori tendono a diminuire. L'ipercolesterolemia compare più tardivamente. La sua prevalenza aumenta progressivamente nei primi sei mesi per raggiungere circa il 26-30% al termine del primo anno. Dopo 5 anni dal trapianto la prevalenza di ipercolesterolemia, corretta per età e sesso, si sovrappone a quella della popolazione generale (68).

La genesi dell'iperlipidemia post-trapianto di fegato è multifattoriale (predisposizione genetica, DM post-OLT, disfunzione renale cronica, recupero dell'appetito dopo anni di iporessia con conseguente incremento ponderale e frequente obesità, effetti iperlipemizzanti dei farmaci immunosoppressori e di eventuali altri farmaci). L'uso protratto di corticosteroidi, ad esempio, aumenta l'appetito e contribuisce alla obesità, aumenta la sintesi e secrezione epatica di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e la loro conversione a lipoproteine a bassa densità (LDL) ed induce diabete, tutti fattori che spiegano l'effetto iperlipidemico. E' anche possibile che il ricevente acquisisca una iper(dis)lipidemia genetica dal donatore attraverso il fegato trapiantato (66)..

La terapia con ciclosporina è stata associata ad iperdislipidemia in numerosi studi, sia in pazienti trapiantati che con non trapiantati con patologie diverse (psoriasi, sclerosi laterale amiotrofica). I meccanismi biochimici sono complessi e non completamente chiariti. La ciclosporina inibisce l'enzima epatico 26-idrossilasi, riducendo la sintesi di acidi biliari dal colesterolo e la conseguente eliminazione del colesterolo nella bile. L'accumulo di colesterolo intraepatocitario determina una *down-regulation* del recettore di membrana per le LDL, con conseguente riduzione dell'*uptake* epatocitario del colesterolo veicolato da queste lipoproteine. La ciclosporina, inoltre, viene trasportata in circolo legata alle LDL, con conseguente possibile interferenza nel legame fra queste ultime ed il recettore epatocitario specifico. Aumentati livelli ematici di ciclosporina riducono l'attività della lipoprotein-lipasi con conseguente riduzione della clearance periferica delle VLDL e dei chilomicroni ed ipertrigliceridemia. La ciclosporina esercita infine un effetto attivante sulla 3-idrossi-3metilglu-

taril-coenzimaA (HMG-CoA)-reduttasi ed induce uno stato di resistenza periferica all'insulina con conseguente iperinsulinismo (69).

E' documentato un minor effetto iperlipemizzante del tacrolimus rispetto alla ciclosporina nei trapiantati di fegato. La conversione da ciclosporina a tacrolimus migliora significativamente la dislipidemia, senza effetti avversi, in pazienti trapiantati con funzione stabile del graft (70).

La terapia con sirolimus si associa a maggiore incidenza di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia rispetto alla terapia con ciclosporina. I meccanismi non sono ancora completamente conosciuti. Vi è evidenza che prevalenza e severità della dislipidemia indotta da sirolimus è maggiori in associazione a ciclosporina rispetto a tacrolimus (71).

Micofenolato ed azatioprina non hanno dimostrato effetti iperlipemizzanti.

7.2.1 Fattori di rischio

Sono fattori predittivi di ipercolesterolemia post-OLT all'analisi univariata i seguenti:

- sesso femminile
- malattia colestatica cronica pre-OLT
- livelli di colesterolo pre-OLT superiori a 141 mg/dl
- somministrazione di più di 3 boli di metilprednisolone per il trattamento di episodi di rigetto

Nell'analisi multivariata, solo il livello di colesterolo pre-OLT superiore a 141 mg/dl risulta essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipercolesterolemia post-OLT.

Quanto all'ipertrigliceridemia è predittiva la presenza di disfunzione renale post-OLT (72).

7.2.2 Dislipidemia e rischio cardiovascolare

Una correlazione tra iperdislipidemia e patologia cardiovascolare non è stata ancora dimostrata nei riceventi il trapianto di fegato. Tuttavia una relazione causa-effetto fra iperdislipidemia ed eventi cardiovascolari può essere ipotizzata considerando sia le osservazioni nella popolazione immunocompetente sia nei pazienti sottoposti ad altri trapianti d'organo. L'indice di rischio cardiaco (una stima della probabilità di sviluppare coronaropatia sulla base del rischio relativo di età, sesso, pressione arteriosa sistolica, livelli di colesterolo e fumo di sigaretta) risulta raddoppiato dopo circa 3 anni dal trapianto di fegato (73). Inoltre l'iperdislipidemia può associarsi a vasculopatia del graft, che nel trapianto di fegato può manifestarsi come "vanishing bile duct syndrome".

7.2.3 Trattamento

Il management dell'iperdislipidemia dovrebbe essere condotto a tappe. Il trattamento di prima linea è rappresentato dalla dieta e dalle modificazioni dello stile di vita. Raccomandati il trattamento dietetico dell'obesità e del diabete mellito, l'introduzione di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo, l'abolizione degli alcolici, del fumo di sigaretta e l'adozione di un programma individualizzato di esercizio fisico. Opportuna, se possibile, la sospensione di farmaci potenzialmente iperlipemizzanti quali tiazidici, beta-bloccanti, ticlopidina, estrogeni, progestinici, chinolonici sistemici, fluoxetina. Se non è possibile la sospensione è necessario valutare attentamente il rapporto

rischio-beneficio dei singoli trattamenti e pianificarne la durata (73). Se tali misure non riducono significativamente l'iperlipidemia dopo 3-6 mesi è indicato un trattamento farmacologico specifico.

FARMACI INDICATI	FARMACI CONTROINDICATI	MOTIVAZIONE
	Resine chelanti gli acidi biliari (colestiramina)	Possono legare altri farmaci quali gli immunosoppressori ed interferire con il loro assorbimento
	Acido nicotinico	Potenzialmente epatotossico
	Fibrati (Gemfibrozil)	Utili per le ipertrigliceridemie ma potenziale causa di miositi, soprattutto se associati ad inibitori della HMG-CoA reduttasi
Statine (pravastatina)		Riducono l'ipercolesterolemia; hanno effetti antiproliferativi ed immunosoppressivi utili nel rigetto acuto e cronico
Acidi grassi omega-3		Utili nelle ipertrigliceridemie, ma mancano studi sul loro uso nel post-trapianto

La scelta fra le singole statine deve essere fatta in base al grado di riduzione lipidica desiderato e del rapporto costo-beneficio, per i possibili effetti collaterali quali danno epatico, miositi e rabdomiositi. Si dovrebbero evitare le alte dosi e monitorizzare strettamente i pazienti.

Nelle dislipidemie persistenti può essere utile modificare la terapia immunosoppressiva, riducendo o sospendendo gli steroidi ed eventualmente sostituendo la ciclosporina con il tacrolimus

7.3 Obesità

7.3.1 Dati epidemiologici

L'obesità rappresenta un importante fattore di morbidità e mortalità dopo interventi chirurgici maggiori. Quattro studi retrospettivi non hanno evidenziato invece un'impatto significativo dell'obesità sulla mortalità a lungo termine dopo trapianto di fegato (74-77). Tuttavia, sempre retrospettivamente, considerando tutti gli obesi sottoposti a trapianto di fegato negli Stati Uniti dal 1988 al 1996, è stato osservato che la presenza di obesità ($BMI > 30.1 \text{ kg/m}^2$) al momento del trapianto di fegato comporta un incremento della mortalità a 5 anni e che la mortalità è prevalentemente espressione di eventi cardiovascolari (78). In tema di morbidità legata alla presenza di obesità al momento del trapianto vanno segnalate anche una maggiore prevalenza delle infezioni della ferita chirurgica (79,80) e della dislocazione del Kehr (74).

L'incremento di peso dopo trapianto di fegato è da considerarsi come evento positivo allorché viene a correggere gli stati di malnutrizione anche severa che possono essere associati all'epatopatia cronica in fase avanzata. Purtroppo l'incremento ponderale in molti pazienti sottoposti a trapianto di fegato diviene eccessivo, portando a quadri di obesità vera e propria. Circa il 21.6 % dei pazienti non obesi al momento del trapianto sviluppa obesità nei primi due anni dopo il trapianto (79,80). L'incremento ponderale, che è massimo durante il primo anno, appare ancora maggiore nei pazienti che già si presentano obesi al momento del trapianto (79,80).

7.3.2 Patogenesi

La patogenesi dell'obesità dopo trapianto di fegato è multifattoriale e chiama in causa fattori in parte comuni rispetto a quelli dell'iperlipidemia e del diabete mellito.

La terapia steroidea può stimolare la sensazione di fame. L'eccessiva introduzione di alimenti può inoltre essere favorita dalla caduta delle numerose restrizioni dietetiche che il paziente affetto da epatopatia cronica ha subito prima del trapianto. La positività del bilancio calorico può, talora, essere principalmente legata ad una riduzione dell'attività fisica (79,80). L'uso del tacrolimus come immunosoppressore di base si associa ad una minore prevalenza di obesità dopo trapianto rispetto alla ciclosporina (27 % vs 46 %) (81).

Sono considerati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di obesità dopo trapianto: un maggior BMI sia del ricevente che del donatore, l'essere sposati, l'assenza di episodi di rigetto acuto epatocellulare e maggiori dosi cumulative di steroidi (82).

Tra le possibili conseguenze cliniche dell'obesità dopo trapianto di fegato va segnalata la possibilità dello sviluppo di una steatosi o di una steatoepatite a carico del graft (83).

7.3.3 Trattamento

Come nel caso dell'iperlipidemia, la terapia dell'obesità si basa su un trattamento dietetico e su un programma personalizzato di esercizio fisico. Va inoltre suggerita una modificazione dello stile di vita che comprenda l'abolizione delle bevande alcoliche e del fumo di sigaretta.

Anche la scelta di un regime immunosoppressivo adeguato rappresenta una componente fondamentale del trattamento dell'obesità dopo trapianto di fegato. La riduzione o la sospensione precoce degli steroidi è accompagnata da una riduzione del peso corporeo (84). La conversione dalla ciclosporina al tacrolimus può favorire la perdita di peso (85).

In assenza di studi clinici controllati, l'impiego di farmaci per perseguire una riduzione di peso appare molto problematico nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per le potenziali interazioni con quelli ad azione immunosoppressiva e va quindi evitato (86).

7.4 Insufficienza renale dopo Trapianto di Fegato

L'insufficienza renale dopo trapianto di fegato può manifestarsi con le caratteristiche dell'insufficienza renale acuta, che insorge nell'immediato post-trapianto, o dell'insufficienza renale cronica, che nella maggior parte dei casi si sviluppa tra 5 e 10 anni dopo il trapianto. La prevalenza dell'insufficienza renale varia in relazione ai criteri diagnostici adottati.

7.4.1 Insufficienza renale acuta (IRA)

La prevalenza di IRA, definita da una creatinina $>2\text{mg/dl}$ o dalla necessità della terapia dialitica, è compresa tra il 19% ed il 30%.

L'IRA che comporta la necessità di dialisi si associa ad un aumentato rischio di mortalità nel post-operatorio, presumibilmente legato ad una maggiore instabilità emodinamica dei pazienti dializzati, all'aumentato rischio di sepsi e di insufficienza multiorgano (88).

L'IRA dopo trapianto di fegato assume in circa la metà dei casi le caratteristiche della necrosi tubulare acuta. Le cause più frequenti sono l'ischemia renale legata a episodi di ipovolemia o sepsi nel peri e post-operatorio e l'uso di inibitori della calcineurina. La nefrotossicità acuta da inibitori della calcineurina è un fenomeno reversibile e dose indipendente, caratterizzato da una vasocostrizione renale legata a meccanismi solo in parte noti. Tra essi va segnalato l'aumentato rilascio o sintesi di fattori vasocostrittori, quali l'endotelina, e la ridotta sintesi o rilascio a livello renale di fattori vasodilatatori, quali la prostaciclina.

I principali fattori di rischio legati allo sviluppo di IRA sono :

- Insufficienza renale pre-trapianto
- Instabilità emodinamica nel peri e post-operatorio
- Disfunzione del graft

Attualmente il danno renale da inibitori della calcineurina non può essere completamente prevenuto, ma è possibile adottare strategie terapeutiche che possono ridurre l'entità del danno, o prevenirne l'evoluzione. Nei pazienti a rischio di sviluppare un'IRA, quali quelli che giungono all'intervento in sindrome epato-renale o che presentano nell'immediato post-operatorio un rapido declino della funzione renale, sarebbe opportuno adottare trattamenti che permettano di ritardare l'utilizzo degli inibitori della calcineurina. L'induzione dell'immunosoppressione con anticorpi chimerici diretti contro la catena alfa del recettore per l'interleuchina 2 (daclizumab, basiliximab) con un'introduzione ritardata dell'inibitore della calcineurina, ha permesso di ottenere una normalizzazione della funzione renale dopo trapianto. Una delle controversie relative all'uso di protocolli che comprendano anticorpi monoclonali è la recente segnalazione di una più severa recidiva dell'epatite C.

7.4.2 Insufficienza renale cronica (IRC)

La prevalenza dell'IRC severa - definita da una clearance della creatinina inferiore al 30ml/min per 1.73 mq di superficie corporea - varia tra l'8% e il 18% 5 anni dopo il trapianto, con una prevalenza di forma terminale che necessita di terapia dialitica o di trapianto renale di circa il 4%. Nonostante lo sviluppo di IRC sia un evento tardivo nella storia naturale del paziente trapiantato di fegato è dimostrato che dal 25% al 50% della funzione renale viene persa nel primo anno post-trapianto, quando la terapia immunosoppressiva viene somministrata a dosaggi più elevati. In particolare, i valori di creatininemia e di filtrato glomerulare presentano la riduzione maggiore nei primi 3 mesi post-trapianto; successivamente vi è un declino continuo (circa il 5% l'anno) a dimostrazione della progressione del danno renale nonostante la riduzione della dose di immunosoppressori negli anni successivi al primo (88-92).

Nell'ambito dell'IRC, il fattore patogenetico più importante è la nefrotossicità da inibitori della calcineurina. Il protrarsi nel tempo della vasocostrizione indotta da questi farmaci unitamente ai loro effetti tossici diretti, porta allo sviluppo di alterazioni istologiche irreversibili, quali l'ispessimento delle pareti arteriolari con restringimenti ed ostruzioni del lume, glomerulo sclerosi, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale. La nefrotossicità cronica da inibitori della calcineurina rappresenta pertanto un fenomeno non dose dipendente e non completamente reversibile. Gli effetti nefrotossici di ciclosporina e di tacrolimus appaiono sovrapponibili. Non vi sono evidenze di una diversa prevalenza di insufficienza renale dopo trapianto di fegato legata all'uso dei due farmaci.

I fattori di rischio nello sviluppo di IRC sono:

- insufficienza renale nel pre-trapianto: è stato osservato che una riduzione nel trapianto del GFR di 10 ml/min per 1,73 mq si associa ad un aumento del rischio di IRC severa del 9%
- diabete mellito nel pre-trapianto, verosimilmente per l'associato danno microvascolare
- IRA nel post-operatorio e l'essere sottoposti a dialisi nell'immediato post-operatorio aumentano il rischio di IRC severa o terminale di circa 5 volte
- Impiego degli inibitori della calcineurina come primi farmaci immunosoppressori dopo trapianto (93).

L'impiego del mofetil micofenolato consente, attraverso la riduzione del dosaggio o la sospensione degli inibitori della calcineurina, di ottenere un sensibile miglioramento della funzione renale (94,95). Anche la rapamicina è un immunosoppressore non nefrotossico che, impiegato in sostituzione o in associazione agli inibitori della calcineurina, consente un significativo miglioramento della funzione renale. Sono stati tuttavia segnalati importanti effetti avversi quali trombosi dell'arteria epatica ed ipercolesterolemia (96,97).

Le modificazioni del regime immunosoppressivo allo scopo di ottenere un miglioramento della funzione renale nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato vanno sempre attuate con cautela e gradualità. Quando necessarie, tali modificazioni vanno però attuate il più precocemente possibile, entro il primo anno dopo trapianto, perché possano risultare efficaci in termini di reversibilità o di riduzione del danno renale.

Un regime immunosoppressivo alternativo all'utilizzo degli inibitori della calcineurina non è attualmente proponibile in quanto non sono ancora disponibili dati conclusivi che ne comprovino la sicurezza

8. Recidiva di Malattia Epatica Primitiva

8.1 Recidiva di Epatite C

La recidiva dell'infezione C dopo trapianto di fegato si manifesta nel 100% dei pazienti viremici pre-trapianto. La storia naturale della malattia post-trapianto è più rapida ed aggressiva rispetto a quella dei pazienti non trapiantati. La recidiva istologica dell'epatite C si sviluppa nel 75-80% dei casi ed 1/3 dei pazienti con epatite progredisce a cirrosi entro 5-7 anni. Queste percentuali mostrano un trend in aumento, perché sottostimate laddove non si eseguano biopsie protocollari. Altrettanto rapido appare dopo trapianto il decorso della cirrosi verso lo scompenso e l'insufficienza epatica rispetto a ciò che si osserva nell'immunocompetente. Un sottogruppo di pazienti (1-9%) sviluppa un'epatite colestatica fibrosante, rapidamente progressiva verso l'insufficienza epatica. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trapiantati per epatite C è significativamente inferiore rispetto a quella dei pazienti senza epatite C (98,99).

La patogenesi del danno epatico in corso di recidiva di infezione C è multifattoriale. Debbono essere considerati come fattori di rischio:

- **Fattori virologici:** alta viremia, elevata replicazione intraepatica, maggiore frequenza di genotipi 1 e 4, infezione con CMV, infezione con HBV.
- **Caratteristiche del Ricevente:** età avanzata, razza non-bianca, ridotta risposta immune HCV-specifica.
- **Caratteristiche del Donatore:** età avanzata, sesso femminile, insulto ischemico del graft, mutazioni genetiche.
- **Modalità di Immunosoppressione:** Boli di steroide o uso di OKT3 per episodi di rigetto, diversi schemi di terapia immunosoppressiva di induzione e mantenimento.

A livello individuale, inoltre, sono stati identificati marcatori istologici di pregressione come l'epatite acuta, un elevato indice di attività e statosi (100,101).

La manipolazione del sistema immune per scongiurare il rigetto d'organo sembra avere un ruolo preminente nell'evoluzione dell'infezione verso l'epatite C e la cirrosi, come avviene in altri modelli di immunodeficienza. L'immunosoppressione, infatti, può facilitare la replicazione virale e modulare la risposta immune T linfocitaria CD4 e CD8 HCV-specifica che è fondamentale per il controllo a lungo termine dell'infezione virale in fase acuta. Infatti, nei soggetti con epatite acuta che guarisce vi è una vigorosa risposta CD4 e CD8 HCV-specifica, mentre il contrario avviene in coloro che cronicizzano l'infezione C. Nel post-trapianto una efficace risposta proliferativa CD4 HCV-specifica è stata osservata in un sottogruppo di pazienti con recidiva di epatite C ad un anno dal trapianto. Questi soggetti mostravano un'epatite lieve nel graft mentre coloro che erano evoluti in cirrosi non mostravano CD4 reattività virus-specifica (102).

Nella storia naturale del trapianto di fegato, la diagnosi di recidiva di epatite C è spesso complicata dalla presenza di possibili lesioni epatiche concomitanti (rigetto, colangiopatia, ischemia, etc).

La diagnosi di recidiva di epatite C si basa principalmente sulla biopsia epatica, utile sia quando vi sia un sospetto clinico che quando il paziente presenti le transaminasi normali. Esiste infatti una quota rilevante (dal 30 al 50%) di pazienti viremici senza evidenza malattia epatica ed anche di pazienti con evidenza di epatite cronica attiva o di cirrosi ed indici epatici nella norma. Le

transaminasi sono aspecifiche potendo essere alterate per cause non legate all'epatite. La biopsia a scadenza ravvicinata (eventualmente annuale o biennale) è inoltre necessaria per valutare la progressione del danno epatico verso la fibrosi. La misurazione frequente della viremia non è in genere utile. Il livello di viremia è di solito più alto rispetto al pre-trapianto e può essere utilizzato per monitorare l'eventuale terapia (103).

8.1.1 Opzioni terapeutiche

A tutt'oggi la terapia antivirale della recidiva di epatite C è scarsamente efficace. E' inoltre controverso quale sia il momento più opportuno, nella storia naturale della recidiva di infezione C, per intervenire con la terapia antivirale. Sono da considerare le seguenti possibilità:

- **Terapia antivirale pre-trapianto**

La strategia ideale è eradicare l'infezione o ridurre la viremia C prima del trapianto. Questo approccio può essere tentato (ed dovrebbe essere comunque valutato) nei pazienti che vengono trapiantati in elezione, come accade nel trapianto da vivente, o nei cirrotici compensati portatori di piccolo epatocarcinoma. Controversa è invece l'indicazione al trattamento antivirale pre-trapianto nel cirrotico in classe B-C di Child-Turcotte-Pugh per l'elevato rischio di mielosoppressione ed infezioni e la esiguità dei pazienti che tollera il trattamento. Alcuni studi recenti hanno comunque documentato che il trattamento antivirale con interferone-alfa (IFN) + ribavirina, condotto per alcuni mesi prima del trapianto, può consentire di ottenere la negativizzazione dell'HCV-RNA al momento del trapianto nel 30-60% dei casi, che si associerebbe nel 20% dei casi ad assenza di recidiva dopo trapianto (139).

- **Prevenzione della recidiva epatitica (trattamento *pre-emptive*)**

Per prevenzione della recidiva epatitica si intende il trattamento "precoce" della reinfezione del graft dopo trapianto, cioè entro le prime 2-4 settimane. Alcuni studi con IFN in monoterapia o con terapia combinata IFN + ribavirina evidenziano che in una modesta quota di pazienti (fino al 33% dei casi) si può ottenere la negativizzazione di HCV-RNA un anno dopo il trapianto ed un certo beneficio istologico (recidiva più tardiva o minore severità). Tuttavia la terapia *pre-emptive* è scarsamente tollerata e comporta una riduzione della dose o la sospensione sino al 50% dei casi. Vi è inoltre il rischio di trattare anche quel sottogruppo di pazienti con un decorso benigno della recidiva d'infezione C.

- **Trattamento della recidiva epatitica**

Gli studi pubblicati sono molto eterogenei per modalità di trattamento e per campionamento. Si possono suddividere in quattro gruppi: monoterapia con Ribavirina, monoterapia con IFN, terapia combinata IFN+Ribavirina, terapia con IFN-peghilati con o senza ribavirina. *La Ribavirina in monoterapia* induce una significativa ma transitoria riduzione delle transaminasi ma non modifica la viremia C (140). Sono in corso studi volti a definire se il trattamento abbia effetti favorevoli sulla progressione dell'epatite. *La monoterapia con interferone* induce una bassa risposta virologica (0-11%) e può provocare comparsa di rigetto in corso di trattamento. *La terapia combinata (IFN+RIBA)* si è superiore in termini di efficacia alle precedenti nella recidiva di epatite C. Tuttavia, essa comporta una maggiore intolleranza ai farmaci, per lo più dovuta agli effetti ematologici ed alle patologie concomitanti in questi

pazienti, specie l'insufficienza renale più o meno latente. La riduzione o la sospensione della terapia antivirale è stata infatti necessaria in circa 50% dei pazienti trattati. In alcuni studi sono stati utilizzati con apparente beneficio fattori di crescita (eritropoietina e/o fattore di stimolazione granulocitaria), il cui utilizzo deve essere ancora validato. La terapia combinata induce una risposta virologica a fine terapia in circa il 50% dei casi, ma solo il 20-22% dei pazienti ha una risposta virologica sostenuta la mantiene nel tempo (141,142). *Interferone-peghilato*. Sono disponibili solo dati preliminari o derivanti da studi pilota, sia in monoterapia che in combinazione con ribavirina, i quali sembrano documentare una maggiore probabilità di risposta virologica sostenuta rispetto alla terapia convenzionale. La scarsa tollerabilità al trattamento rimane tuttavia un problema che limita fortemente la terapia (143). In generale, sono predittori di risposta al trattamento i seguenti: la tolleranza alle dosi di farmaci utilizzati, il genotipo virale, i livelli di viremia pre-trattamento e la severità istologica pre-terapia.

Il “timing ed il target” del trattamento antivirale nel post-trapianto sono a tutt'oggi controversi. Non è definito infatti quali pazienti debbano essere trattati (tutti quelli con recidiva di epatite cronica o solo quelli con più rapida evoluzione di malattia), né quando sia più opportuno iniziare il trattamento (prima del trapianto, subito dopo il trapianto o dopo l'evidenza di recidiva). Inoltre, gli effetti collaterali soprattutto ematologici, rendono molto elevato il tasso di riduzione o sospensione della terapia, riducendo quindi l'efficacia terapeutica.

Per migliorare la conoscenza e la gestione della recidiva di epatite C dopo trapianto è auspicabile standardizzare protocolli di follow-up che comprendano:

- stretto monitoraggio istologico (possibilmente annuale) per valutare la progressione della recidiva epatitica e la reale necessità di trattamento antivirale
- attenta manipolazione dell'immunosoppressione nel singolo paziente evitando l'utilizzo di farmaci molto potenti seguiti da brusche interruzioni (la ricostituzione repentina dell'immunità del trapiantato con alta carica virale C potrebbe infatti favorire riacutizzazioni epatiche ed accelerare il decorso della malattia).

8.2 Recidiva Epatite B

La disponibilità di farmaci antivirali dotati di potente attività anti-HBV, ha rivoluzionato il trattamento e la prognosi del paziente sottoposto a trapianto di fegato per ESLD HBV-correlata (144). La combinazione di trattamento “preemptive” con lamivudina allo scopo di ridurre la replicazione virale pretrapianto ed il trattamento profilattico post-trapianto con HBIG e lamivudina hanno ridotto il rischio di recidiva da HBV a meno del 5%, anche in pazienti con alti livelli di HBV DNA alla immisione in lista. (145,146,147). I pochi casi di recidiva post-trapianto ancora segnalati sono da attribuirsi al trapianto di pazienti che hanno sviluppato resistenza clinica alla lamivudina (HBV-DNA >5 log₁₀ copie/ml) nell'immediato pretrapianto. I pazienti che sviluppano resistenza clinica alla lamivudina devono essere sospesi dalla lista, avviati ad un trattamento di “rescue”, con farmaci efficaci anche su ceppi virali lamivudina resistenti, quali l'adefovir dipivoxil (148). Questi pazienti possono essere rimessi in lista trapianto quando i livelli di viremia scendano al di sotto dei 5 log₁₀ copie/ml, anche se ad oggi non è ancora stato definito il livello di viremia al di sotto del quale sia possibile trapiantare questi pazienti con sicurezza. Dopo il trapianto di fegato, questi pazienti devono continuare il trattamento triplice (HBIG, lamivudina e adefovir), pur tenendo conto che circa il 15% dei pazienti trattati con adefovir ed inibitori della calcineurina ha un aumento della creatinina sierica tale da rendere necessaria la riduzione o la sospensione dell'adefovir.

Sono necessari ulteriori studi per definire se la triplice terapia nei pazienti trapiantati con resistenza alla lamivudina sia veramente necessaria in tutti pazienti oppure se sia possibile identificare un sottogruppo di pazienti in cui si possano sospendere uno o più farmaci.

Tutti i pazienti post trapianto sono attualmente in trattamento profilattico per prevenire la recidiva da HBV.

Alcuni sono in trattamento solo con HBIG. Si tratta soprattutto di pazienti trapiantati prima del 1997 e/o affetti da patologie che si associano a bassi livelli di HBV-DNA, quali cirrosi HDV o epatite fulminante da HBV.

Molti sono in trattamento con HBIG e lamivudina, soprattutto pazienti trapiantati dal 1997 ad oggi per patologia associate ad alti livelli di replicazione B, quali cirrosi B, HBeAg-positiva e negativa. Un terzo gruppo di pazienti sono quelli trapiantati dal 2001 ad oggi per cirrosi B con lamivudina resistenza e sono in trattamento con HBIG, lamivudina e adefovir.

Il monitoraggio dell'epatite B post trapianto si basa essenzialmente sulla determinazione di HBsAg/anti-HBs e sulla valutazione quantitativa del titolo anti-HBs. La frequenza della determinazione del titolo anti-HBs e i livelli al di sopra dei quali mantenere il titolo dipendono dal tempo trascorso dal trapianto e dalla patologia che ha determinato il trapianto. Il mantenimento di livelli di anti-HBs superiori a 200-400 U/I e determinazioni ogni 2-3 mesi sono un programma ragionevole nella maggior parte dei pazienti; tuttavia se HBIG vengono somministrate in associazione a lamivudina o adefovir possono essere mantenuti livelli di anti-HBs anche minori (100-200 U/I) (149). Si raccomanda di determinare il titolo anti-HBs al nadir dei livelli, cioè la mattina in cui si somministrano le dosi di HBIG; nel caso di somministrazioni settimanali asimmetriche, è consigliato il dosaggio del titolo la mattina del giorno in cui si somministrano le dosi maggiori. La determinazione dell'HBV-DNA sierico va riservata a condizioni particolari: per esempio, nel primo mese post-trapianto in pazienti ad elevato rischio di recidiva da HBV, o in pazienti con abnorme consumo di anti-HBs, o in pazienti nei quali sia necessario sospendere uno dei farmaci anti-HBV o in altri casi particolari. La determinazione dell'HBV-DNA sierico deve essere quantitativa e deve essere eseguita utilizzando tecniche che abbiano una sensibilità fino a 2-3 log₁₀ copie/ml, quali Amplicor HBV (Roche) o bDNA v3 (Bayer). Numerosi studi condotti in pazienti HBsAg negativi con alti titoli anti-HBs che sono stati trapiantati da oltre 12 mesi, hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di HBV-DNA nel siero in circa il 50% dei pazienti in trattamento con HBIG monoterapia o HBIG e lamivudina. Gli stessi risultati sono stati ottenuti studiando alcuni pazienti 30 anni dopo la guarigione da una epatite acuta B o i pazienti HCV positivi con o senza marcatori di pregressa esposizione ad epatite B (anti-HBc). Questi dati suggeriscono che è possibile ottenere il controllo dell'infezione da HBV, ma non l'eradicazione virale e quindi suggeriscono la necessità di continuare i trattamenti antivirali a tempo indefinito (150). In pazienti HBsAg negativi ed alti titoli di anti-HBs oltre il 12° mese di trapianto, non sembrano indicate biopsie epatiche periodiche di controllo. In pazienti con titoli stabili di anti-HBs non sembra necessario il dosaggio di HBsAg, né di HBeAg o anti-HBe, né HBV DNA. In pazienti con titoli anti-HBs in progressiva diminuzione a fronte di un regolare somministrazione di HBIG, si consiglia il dosaggio di HBsAg, HBeAg, anti-HBe e HBV DNA. La comparsa di HBsAg, anche in presenza di bassi titoli di anti-HBs, è il marcatore di recidiva da HBV e richiede la determinazione di HBeAg, anti-HBe e HBV DNA, oltre che degli esami epatici. La somministrazione di HBIG può essere sospesa e va presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia epatica. La recidiva B può essere una malattia rapidamente progressiva, se si verifica nei primi mesi dal trapianto e richiede un rapido trattamento antivirale, che dipende dallo schema terapeutico utilizzato prima della recidiva. In pazienti che sono stati trattati con HBIG in monoterapia è consigliato il trattamento con lamivudina. In pazienti che recidivano per lamivudina resistenza è indicato il trattamento con adefovir dipivoxil.

Le strategie terapeutiche attuali consentono di ridurre praticamente a zero il rischio di recidiva B post-trapianto di fegato. Tuttavia questo è possibile con costi molto elevati, sia per la somministrazione prolungata di farmaci molto costosi quali HBIG o adefovir, sia per la necessità di controlli ravvicinati ai pazienti. Sono necessari nuovi studi che esplorino la possibilità di mantenere gli stessi risultati in termine di efficacia a fronte di una significativa riduzione di costi, tenendo tuttavia conto che i meccanismi di azione delle HBIG e degli antivirali sono profondamente diversi e complementari e che i pazienti che arrivano ora al trapianto di fegato sono diversi da quanto accadeva solo qualche anno fa. Infatti, i farmaci antivirali non sono più ora utilizzati solo dai centri trapianti con lo scopo di pre-trattare per un breve periodo (6 mesi) i pazienti in lista, ma sono largamente utilizzati nei centri epatologici per prevenire le complicanze nel paziente cirrotico, scompenso epatico e HCC. Quindi la terapia antivirale è utilizzata nella maggior parte dei casi per prevenire il trapianto di fegato e i pazienti che arrivano al trapianto rappresentano un insuccesso del trattamento antivirale, con scompenso epatico o HCC associato a farmaco-resistenza. Questa strategia terapeutica associata alla disponibilità di nuovi farmaci antivirali, ciascuno caratterizzato da uno specifico profilo di resistenza, renderà più complicata la gestione dei pazienti pre e post-trapianto. È probabile che il problema della farmaco resistenza agli antivirali, come dimostrato dal modello HIV, diventerà uno dei problemi principali nel setting del trapianto di fegato, considerando anche che la maggior parte delle mutazioni della trascrittasi inversa che caratterizzano la resistenza farmacologica si associano anche a mutazioni della regione "S" e quindi possono modificare uno dei target principali della terapia di combinazione post trapianto, sia in termini di HBIG che di vaccinoterapia.

8.3 Recidiva Epatite Autoimmune

La sopravvivenza post-trapianto dei pazienti con epatite autoimmune è maggiore dell'85% a 5 anni a condizione che i livelli di immunosoppressione (duplice-triplice terapia) siano adeguati. L'epatite autoimmune può recidivare dopo trapianto in circa il 20% dei casi a breve termine e fino al 40% dopo 10 anni di follow-up. Gli autoanticorpi persistono nel siero dopo il trapianto in circa l'80% dei casi sebbene, possa diminuire il titolo anticorpale.

La diagnosi di recidiva di malattia si basa su ricomparsa di segni e sintomi, evidenza istologica di epatite periportale, aumento delle transaminasi e delle gammaglobuline in presenza di autoanticorpi circolanti e risposta alla terapia con azatioprina. La sospensione degli steroidi dopo trapianto aumenta il rischio di recidiva dell'epatite autoimmune (104,105).

Pre-trapianto:

- studio dei marcatori di autoimmunità (ANA, ASMA, LKM, LC1, SLA-LP) in pazienti con insufficienza epatica "criptogenetica" al momento del trapianto.

Post-trapianto:

- mantenere elevati livelli di immunosoppressione
- monitoraggio istologico per evidenziare la recidiva anche in fase subclinica

Il meccanismo patogenetico alla base della ricorrenza non è chiarito. Una predisposizione genetica alla recidiva è ipotizzata in coloro che posseggono l'aplotipo HLA DR3, come avviene per la malattia originaria. Ma poiché la maggior parte dei pazienti risponde ad una aumentata dose di steroidi ed alla azatioprina è verosimile che una bassa immunosoppressione possa scatenare la recidiva.

8.4 Epatite Autoimmune “de novo”

Il termine “autoimmune” per definire l’epatite che si sviluppa dopo un trapianto allogenico di fegato è controverso e la definizione di “epatite immune post-trapianto” potrebbe essere più idonea per spiegare una risposta immune dell’ospite contro proteine non-native del graft. Tuttavia il termine di epatite autoimmune “de novo”, con le sue implicazioni cliniche e terapeutiche, rimane il migliore per definire una disfunzione del graft in presenza di autoanticorpi circolanti che occorre in pazienti trapiantati per epatopatie diverse dall’epatite autoimmune. Dapprima descritta in pazienti pediatrici dopo trapianto è stata associata in un sottogruppo di casi a presenza di anticorpi anti-LKM citosolici “atipici”. Successivamente una simile disfunzione è stata osservata in pazienti adulti sottoposti a trapianto per varie patologie. Numerosi “case-report” sono apparsi in letteratura sull’epatite autoimmune “de novo” in pazienti trapiantati per Cirrosi Biliare Primitiva. La patogenesi è verosimilmente multifattoriale:

- il rilascio di antigeni dal tessuto danneggiato e l’esposizione a virus che dividono omologie antigeniche con l’ospite potrebbero portare ad immunità crociata.
- I farmaci inibitori della calcineurina possono interferire con la maturazione dei T linfociti ed indurre la comparsa di cloni B autoaggressivi.
- La suscettibilità all’autoimmunità “de novo” è chiaramente influenzata da fattori genetici e l’associazione con l’aplotipo HLA DR3 e B(è stata osservata in alcune casistiche.

Gli attuali criteri diagnostici sono:

- la presenza di disfunzione epatica in assenza di altre cause
- la positività di autoanticorpi
- l’epatite portale con infiltrato linfoplasmocitario, necrosi periportale e centrolobulare
- la risposta agli steroidi

Il trattamento con steroidi o azatioprina, o l’incremento del dosaggio di tali farmaci, si sono dimostrati efficaci in questi pazienti, e casi ad evoluzione severa con insufficienza epatica e ritrapianto sono stati descritti soltanto in pazienti che non assumono steroidi (106).

La patogenesi, la storia naturale ed i criteri diagnostici e l’approccio terapeutico dell’epatite autoimmune “de novo” non sono a tutt’oggi ben definiti

Ricercare sempre gli autoanticorpi sierici nel follow-up post-trapianto in presenza di una disfunzione epatica non spiegata da altre cause.

8.5 Recidiva di Cirrosi Biliare Primitiva (PBC)

La sopravvivenza dei pazienti trapiantati per PBC raggiunge oggi livelli ottimali ed è pari all'83%, 77% e 69% rispettivamente a 1, 5 e 10 anni di follow-up. La probabilità di ricorrenza di PBC è variabile nelle casistiche pubblicate verosimilmente a causa della diversa immunosoppressione e dei differenti criteri diagnostici utilizzati. In USA ed Europa si stima che la recidiva di PBC si verifichi nell'8-28% a 5 anni e nel 22-30% a 10 anni. Tuttavia, l'impatto clinico della recidiva sulla funzione epatica e sulla sopravvivenza sembra a tutt'oggi modesto. Fattori di rischio per recidiva sono: l'età del ricevente, ischemia calda/fredda, tipo di immunosoppressione ed l'uso di tacrolimus vs ciclosporina.

La diagnosi di recidiva si basa principalmente sulla presenza istologica di colangite distruttiva granulomatosa all'istologia. La lesione istologica diagnostica è portale (infiltrato linfomononucleato, granuloma e necrosi del dotto biliare) e dipende dal campionamento della biopsia. L'accumulo di rame (orceina) è indicativo per presenza di colestasi cronica e supporta la diagnosi. I tests epatici sono aspecifici e gli indici di colestasi possono essere elevati per altre cause o essere nella norma in presenza di lesioni istologiche patognomoniche di PBC. Gli autoanticorpi antimitocondri non sono diagnostici di recidiva in quanto sono sempre positivi dopo il trapianto (alto e basso titolo). La diagnosi differenziale è con il rigetto acuto e cronico, l'infezione da CMV, l'epatite C, la GVHD e la presenza di fibrosi avanzata in questi pazienti potrebbe essere correlata a concomitanti lesioni meccaniche biliari.

L'immunosoppressione in questa categoria di pazienti deve essere più intensa rispetto ad altre categorie in quanto una maggior percentuale di questi pazienti sviluppa rigetto acuto e cronico oppure epatite autoimmune "de novo". Il tacrolimus sembra essere associato ad una più precoce ed aggressiva ricorrenza, mentre steroidi ed azatioprina hanno un effetto protettivo e la duplice o triplice immunosoppressione appare più sicura (108).

La patogenesi della recidiva di PBC è incerta. Il meccanismo patogenetico che genera la malattia ed i fattori scatenanti la PBC nel fegato nativo persistono dopo il trapianto, ma potrebbero essere attenuati dalla terapia immunosoppressiva. Non è a tutt'oggi dimostrata l'efficacia del trattamento con acidi biliari nella recidiva di PBC.

La diagnosi di recidiva di PBC si basa sulla diagnosi istologica di colangite distruttiva granulomatosa e non sulla persistenza di autoanticorpi nel siero.

La scelta della terapia immunosoppressiva potrebbe influenzare la recidiva di PBC. Essa deve essere strettamente monitorata ed eventualmente prevedere l'utilizzo di due o più farmaci (ciclosporina/azatioprina/steroidi).

8.6 Recidiva di Colangite Sclerosante (PSC)

La sopravvivenza dei pazienti trapiantati per PSC è dell'80%, 70% e 60% rispettivamente a 1, 5 e 10 anni. La frequenza di recidiva di PSC varia dal 5 al 40% nelle varie casistiche, per lo più a partire da primo anno dal trapianto e non sembra influenzare la sopravvivenza del graft a medio termine. Tale variabilità è correlata alla scarsa standardizzazione di criteri diagnostici e schemi di immunosoppressione oltre che dalla lunghezza del follow-up post-trapianto. Un recente studio retrospettivo con analisi multivariata ha dimostrato che sesso maschile ed assenza di colectomia pretrapianto sono significativamente associati a ricorrenza della PSC. Quest'ultima associazione potrebbe avere delle interessanti implicazioni patogenetiche. Infatti, tra le ipotesi patogenetiche più accreditate della PSC, reazioni autoimmuni che si sviluppano verso antigeni del colon e biliari, tossine batteriche rilasciate dal colon infiammato ed infezioni varie potrebbero verificarsi anche nel graft nell'ambito di una predisposizione genetica.

La diagnosi di recidiva di PSC è problematica perché la distinzione tra ricorrenza della malattia primaria e colangite sclerosante secondaria a stenosi biliare su base ischemica, rigetto o sepsi può essere difficoltosa. Inoltre, nella maggior parte dei pazienti il drenaggio bilare avviene tramite ansa alla Roux e questo limita la diagnostica endoscopico-radiologica. La diagnosi deve essere basata su stringenti criteri colangiografici ed istologici. La lesione istologica fondamentale è la colangite sclerosante fibro-obliterativa.

Il rischio di adenocarcinoma è aumentato nei pazienti trapiantati per PSC con CU.

Non vi è accordo in letteratura sul ruolo del tipo di immunosoppressione nella storia naturale della PSC post-trapianto. Dati recenti sembrano a favore della sospensione precoce degli steroidi, e dell'utilizzo di ciclosporina o tacrolimus indifferentemente. L'uso di OKT3 sembrerebbe associato a maggior incidenza di recidiva. La descrizione in letteratura di possibile sviluppo di epatite autoimmune "de novo" in pazienti trapiantati per PSC in monoterapia responsiva agli steroidi/azatioprina suggerisce comunque uno stretto monitoraggio clinico ed istologico in questi pazienti (109,111).

La diagnosi di recidiva di PSC si basa sulla diagnosi radiologica ed istologica

La scelta della terapia immunosoppressiva potrebbe influenzare la recidiva di PSC/epatite autoimmune "de novo".

9. Sorveglianza e Prevenzione dell'HCC dopo Trapianto di Fegato

La selezione dei pazienti con epatocarcinoma da candidare al trapianto di fegato secondo i criteri di Milano (vedi capitolo 1) ha drammaticamente ridotto la ricorrenza della neoplasia (112). Quindi al di fuori di protocolli di studio, l'applicazione di rigidi criteri di selezione è fondamentale per ottenere una prognosi favorevole post-trapianto.

9.1 Marcatori di recidiva

Istologici. Un punto cruciale, molto discusso in questi ultimi anni avendo la possibilità di studiare ampie serie di fegati nativi di pazienti con HCC sottoposti a trapianto di fegato, è quello che in una quota non irrilevante dei casi vi è una discrepanza tra stadiazione radiologica pretrapianto (numero e dimensione dei noduli) e stadiazione istopatologica del tumore. Questo può spiegare l'esistenza di recidive neoplastiche anche in pazienti selezionati al trapianto in accordo con i criteri di Milano. Anche le caratteristiche biologiche del tumore, intese come grado di differenziazione epatocellulare secondo Edmonson, correlano con la microinvasione vascolare e sembrano essere fattori prognostici indipendenti di recidiva post-trapianto, insieme all'assenza di capsula peritumorale.

Sierici. Livelli elevati di alfafetoproteina (AFP) pre-trapianto sono risultati essere fattori indipendenti di recidiva all'analisi di Cox. Nella pratica clinica, in pazienti con AFP elevata pre-trapianto, questo marcatore è altamente sensibile e specifico di recidiva in coloro che hanno normale funzione epatica post-trapianto, mentre perde specificità laddove vi sia un attivo processo necro-infiammatorio nel fegato (vedi epatite C) (113).

9.2 Ruolo della terapia immunosoppressiva nella prevenzione della recidiva di HCC

Vi sono poche segnalazioni in letteratura su questo importante punto. L'orientamento corrente è quello di mantenere bassi dosaggi di farmaci immunosoppressivi nei pazienti trapiantati per HCC. In uno studio retrospettivo si dimostra che mantenere bassi livelli di ciclosporina nel primo anno post-trapianto riduce la probabilità di recidiva neoplastica.

9.3 Sorveglianza post-OLT

L'impatto dei marcatori di recidiva neoplastica può avere importanti implicazioni sul tipo di sorveglianza post-trapianto dei pazienti trapiantati per CE. Il timing dello screening post-trapianto per la diagnosi precoce di recidiva è variabile da Centro a Centro e per lo più prevede frequenti controlli mediante ecografia, AFP, Rx torace (a cadenza trimestrale), CT torace ed addome e scintigrafia ossea (a cadenza semestrale/annuale).

Oggi, alla luce della bassa incidenza globale di recidiva dovuta sia alla miglior selezione dei candidati che alla possibilità di caratterizzazione istopatologica del tumore nel fegato nativo si potrebbe individualizzare la sorveglianza post-OLT a seconda del differente rischio biologico. Studi prospettici clinico-patologici sono necessari per validare la reale efficacia delle terapie adiuvanti pre-trapianto (radiofrequenza, chemioembolizzazione) nel determinare la necrosi tumorale e l'impatto sull'incidenza di recidiva post-trapianto.

10. Trapianto di Fegato e Neoplasie de novo

Le neoplasie *de novo* costituiscono una complicanza che negli anni ha assunto sempre maggiore rilevanza per via dell'aumento della sopravvivenza media dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Esse costituiscono, assieme alle malattie cardiovascolari, la più comune causa di morte non correlata al graft dopo trapianto di fegato e sono causate da una complessa interazione tra immunosoppressione, predisposizione genetica, abitudini di vita e infezioni virali ed opportunistiche. Rispetto alla popolazione generale, i pazienti sottoposti a trapianto di fegato presentano un rischio relativo di insorgenza di malattie neoplastiche superiore di 4 volte; inoltre, l'incidenza media di neoplasia *de novo* nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato oscilla tra il 3 e il 15%, ed aumenta con la durata del follow-up. È stato calcolato che il rischio cumulativo di insorgenza di neoplasie *de novo* è pari al 6%, 20% e 55% rispettivamente a 5, 10 e 15 anni (114).

Le neoplasie *de novo* più frequenti dopo trapianto di fegato sono i tumori della pelle (in prevalenza carcinoma squamocellulare, ma anche basocellulare e sarcoma di Kaposi), che rappresentano il 30-70% del totale, ed i disordini linfoproliferativi, più frequenti nei pazienti pediatrici, e che rappresentano il 20-50% del totale. Rispetto alla popolazione generale nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è stato documentato un aumento relativo dell'incidenza di tumori della pelle, di malattie linfoproliferative, di tumori orofaringei, dell'apparato respiratorio e della tiroide. Non sembrerebbero invece più frequenti i tumori ginecologici, del tratto gastrointestinale e genitourinario (115).

Tra le etiologie che portano a trapianto, la cirrosi alcolica sembra essere particolarmente correlata ad una maggior incidenza di neoplasie *de novo*, in particolare di tumori della pelle e di tumori della cavità orale, del laringe e dell'esofago. Questa correlazione si può spiegare anche con l'alto tasso di tabagismo presente in questa coorte di pazienti (116,117).

Anche le infezioni virali possono giocare un ruolo importante nello sviluppo di molte neoplasie *de novo*: in particolare, come nei soggetti immunocompetenti, l'infezione da Human Papilloma Virus è stata correlata al cancro della cervice uterina e quella da Human Herpes Virus 8 al sarcoma di Kaposi. L'infezione da virus di Epstein Barr (EBV) rappresenta invece il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di malattie linfoproliferative, del carcinoma nasofaringeo e di alcuni tipi di leiomiomasarcoma. In particolare l'insorgenza di malattie linfoproliferative è frequente nei pazienti pediatrici frequentemente sieronegativi per l'EBV al momento del trapianto. Altri fattori di rischio per le malattie linfoproliferative sono l'infezione da HCV e l'abuso di alcool prima del trapianto (118,119). Nella tabella seguente sono riassunte le neoplasie per le quali è accertata una maggiore incidenza nei pazienti trapiantati rispetto alla popolazione generale

	Trapiantati totali	Trapiantati per cirrosi alcolica	Trapiantati per cirrosi per cirrosi HCV relata
Tumori della pelle	+++	+++	+++
Malattie linfoproliferative	++	+++	+++
Tumori orofaringei	+	+++	-
Tumori dell'apparato respiratorio	+	+++	-
Tumori della tiroide	+	-	-
Tumori ginecologici	-	-	-
Tumori gastrointestinali	-	+++ (solo esofago)	-
Tumori genitourinari	-	-	-

- +: maggiore incidenza segnalata in letteratura
- -: maggiore incidenza non segnalata in letteratura

I tumori cutanei basocellulari tenderebbero a comparire precocemente (a meno di due anni dall'intervento), mentre i tumori del collo, della testa, colorettali e anali tenderebbero a comparire tardivamente (oltre i quattro anni). I tumori polmonari, mammari, e i tumori cutanei non basocellulari avrebbero un tempo di comparsa intermedio. I linfomi sembrano avere un tempo medio di comparsa fra uno e due anni. Il tempo di comparsa dei linfomi è particolarmente precoce nei pazienti pediatrici (120,121).

Il fattore di rischio più importante per l'insorgenza di neoplasie *de novo* è rappresentato dal regime immunosoppressivo a cui questi pazienti sono sottoposti. Sebbene esista in letteratura una segnalazione di minor incidenza di neoplasie nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina, altri autori non hanno confermato questa differenza. Molto più rilevante sembrerebbe la durata di esposizione ai farmaci immunosoppressivi e quindi del follow-up post trapianto, e anche l'eventuale somministrazione di farmaci immunosoppressivi prima del trapianto, come accade in alcuni pazienti affetti da epatite cronica autoimmune. Controversa è la relazione tra neoplasie *de novo*, numero di rigetti acuti ed eventuale somministrazione di OKT3 nei pazienti con rigetto acuto steroideo-resistenti (120).

La mortalità nei pazienti che sviluppano una neoplasia *de novo* varia in base al tipo di tumore: una mortalità più elevata si riscontra nei pazienti con linfoma (73,3%), mentre una bassa mortalità è stata segnalata nei pazienti affetti da tumori della pelle diversi dal sarcoma di Kaposi (5,8%) (122).

È opportuno che i pazienti sottoposti a trapianto di fegato si astengano dal fumo e dalla esposizione ai raggi solari e che eseguano controlli annuali di tipo dermatologico, endoscopico (in gruppi selezionati di pazienti a rischio: colonscopia nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, esofagogastroduodenoscopia nei pazienti con esofago di Barrett), otorinolaringoiatrici e radiologici (larinoscopia e Rx torace nei pazienti con più di 45 anni, fumatori e con storia di abuso alcolico), ginecologici ed urologici.

11. Monitoraggio dopo Trapianto e Protocollo Biopsie

Nella gestione del paziente trapiantato la biopsia epatica svolge un ruolo fondamentale. E' necessaria sia nell'immediato post-trapianto che più tardivamente per stabilire la diagnosi di rigetto in presenza di alterazione degli indici di funzione epatica e per escludere altre cause concomitanti di danno epatico (colangiopatia, ischemia, epatite da CMV, HIV etc).

Controversa è invece l'utilità della biopsia epatica di protocollo dopo trapianto specie in pazienti con transaminasi normali. E' necessario differenziare nell'ambito del post-trapianto i pazienti a seconda della patologia di base per il diverso impatto della recidiva di malattia. A tutt'oggi, la biopsia epatica protocolle (per es. annuale) deve essere effettuata in pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi ± epatocarcinoma HCV-correlata con recidiva di infezione C post-trapianto, anche in presenza di transaminasi normali. Ciò permette di studiare l'entità del danno epatico nel tempo e di valutare l'opportunità di un trattamento antivirale specifico o di altre misure terapeutiche necessarie a migliorare il processo necro-infiammatorio cronico nel fegato (tipo di immunosoppressione). La biopsia epatica protocolle è inoltre necessaria ogni qualvolta il paziente HCV e non-HCV positivo faccia parte di un protocollo clinico su nuovi farmaci immunosoppressivi, al fine di verificare il reale impatto di quel farmaco sulla storia naturale a medio-lungo termine e non soltanto valutarne l'efficacia anti-rigetto.

Nel paziente con funzione epatica normale non-HCV infetto, la biopsia protocolle non è per lo più giustificata. La sua utilità per valutare la presenza di recidiva subclinica di malattia ha soprattutto valore di studio di particolari casistiche (es. PBC, PSC).

Un ulteriore significato assume la biopsia epatica protocolle nell'ambito di studi di storia naturale post-trapianto, laddove si voglia verificare l'impatto clinico dell'utilizzo di cosiddetti fegati marginali (ad es. da donatori anziani, o steatosici, o anti-HBc positivi).

12. Complicanze chirurgiche precoci e tardive nel Post Trapianto

12.1 Complicanze biliari

La ricostruzione biliare nel trapianto epatico può essere del tipo duct-to-duct o può essere creata una bilio-digiunostomia. In alcuni centri l'anastomosi biliare viene ancora confezionata lasciando *in situ* un drenaggio biliare (T-tube o tubo di Kehr).

Le complicanze biliari nel post trapianto nei riceventi da donatore cadavere hanno una frequenza variabile tra il 5.8% ed il 24.5% e costituiscono una causa importante di morbidità, perdita del graft e mortalità (123). Le complicanze biliari nei riceventi da donatore vivente sono circa il 5.8% (124) mentre nei trapiantati con uno split di fegato (es segmenti I, IV-VIII) le complicanze variano tra il 9% e il 40% (125,126). La complicanza più frequente è la stenosi biliare (frequenza compresa tra l'11% e il 68.4%) che può manifestarsi da alcuni mesi sino a diversi anni dopo il trapianto. Il leakage biliare in presenza di fistola biliare si manifesta tra l'8% e il 31.6% (127) ed è una complicanza precoce. Altre complicanze biliari più rare, generalmente di minore importanza clinica, comprendono: il leakage biliare dal T tube, dall'anastomosi biliare o dopo rimozione del T tube, la discinesia dello sfintere di Oddi, la comparsa di sabbia biliare (coaguli di sangue ed epitelio di sfaldamento) o di raccolta biliare intraperitoneale.

Nel trapianto di emifegato (split liver da cadavere o da donatore vivente) alle precedenti complicazioni biliari si aggiunge il leakage intraperitoneale dalla sezione parenchimale e dal moncone del dotto amputato.

L'incidenza di complicanze biliari nel post trapianto del lobo epatico destro da donatore vivente è scesa dal 35% allo 0% dopo l'uso routinario di stent biliare.

L'uso di stent biliare nei casi trapiantati con lobo destro da donatore vivente è efficace nei pazienti con stenosi biliari multiple, mentre la dilatazione con catetere a palloncino per via percutanea può essere effettuata con successo nei casi "unbranched".

Nel trapianto del lobo epatico sinistro da donatore vivente l'incidenza delle complicanze biliari (stenosi, colangiti) è di circa il 21%: esse sono per lo più da attribuire alle multiple anastomosi biliari (128,129). Un fattore di rischio importante per la stenosi dell'anastomosi biliare è la ricostruzione arteriosa parziale. La doppia ricostruzione dell'arteria epatica media e dell'arteria epatica sinistra (quando presenti) minimizza tale rischio (130). La patogenesi della stenosi biliare può essere oltre- che primaria, ovvero a livello dell'anastomosi, anche secondaria a complicanze vascolari (trombosi o stenosi dell'arteria epatica). Esiste anche la possibilità di riscontrare stenosi biliare extraepatica distale (ossia nel ricevente) qualora vi siano disturbi della funzionalità dello sfintere di Oddi.

Le indagini utili ai fini diagnostici nel sospetto di complicanze biliari sono: l'ecografia addominale, la TAC spirale, l'ERCP, la colangiografia percutanea o trans-T-tube, la colangio-RMN, l'arteriografia.

La terapia può essere conservativa, endoscopica o per-cutanea, oppure chirurgica con la creazione di un'anastomosi bilio-digestiva o riconfezionamento della stessa. La tendenza attuale è quella di un'approccio iniziale non chirurgico. Nel trattamento della stenosi biliare (anastomosi duct-to-duct), l'intervento di tipo endoscopico (sfinterotomia, ballon dilation, stenting) è efficace nell'80-100% dei casi.

Il trattamento endoscopico della stenosi biliare senza il posizionamento di uno stent biliare aumenta il rischio di fallimento della procedura (Livello C). Il trattamento endoscopico della stenosi biliare con la sola dilatazione è ugualmente efficace (Livello D)

Le procedure radiologiche migliorano l'outcome nel 73-88% dei pazienti con stenosi o fistola biliare (132) (Livello C). Nel trattamento delle complicanze biliari L'ERCP e la colangiografia transepatica percutanea danno risultati equivalenti (133). (Livello C)

Le complicanze post ERCP riguardano la comparsa di pancreatite (0-23%), colangite (7-11.5%), la migrazione dello stent biliare (28.5%), ed il sanguinamento (3.7-6.6%). Le complicanze della colangiografia percutanea riguardano prevalentemente la comparsa di colangite (23.8-58%) o embolia 0-11.5%. La mortalità è compresa tra 0 e 3%. Circa il 16-18% dei pazienti avrà comunque necessità di un intervento chirurgico.

12.2 Complicanze vascolari

Le complicanze vascolari possono essere precoci (di natura emorragica, stenotica o trombotica) e tardive (di natura stenotica, trombotica od aneurismatica). Le sedi di sanguinamento postoperatorio di maggiore rilevanza ai fini clinici riguardano le arterie, la vena porta, le vene sovraepatiche e la

vena cava. La terapia della complicanza emorragica è pressochè sempre chirurgica.

La trombosi dell'arteria epatica si verifica generalmente entro il primo mese dal trapianto ed ha un'incidenza di 1.6-10.5% (133,134). L'evento trombotico tardivo può manifestarsi dopo il primo mese, con un'incidenza variabile tra l'1 e il 25%. I fattori di rischio suggeriti per la trombosi precoce dell'arteria epatica sono gli interventi multipli, l'anastomosi arteriosa utilizzando un vecchio conduit, il ricevente con anticorpi negativi per CMV, ed un rapporto del peso corporeo donatore-ricevente superiore a 1:25. Il tipo di anastomosi comunque ha il maggior impatto sull'etiologia (134). La mortalità è elevata (circa del 55%) quindi è importante una diagnosi precoce. La causa principale della trombosi epatica tardiva è l'infezione da CMV (135).

L'ecografia, associata all'esame Doppler, ha un'elevata sensibilità e va eseguita di routine già in Unità Intensiva. Nel sospetto di anomalie arteriose va eseguita una TAC addominale con contrasto o un angiografia viscerale. Quest'ultima consente inoltre di poter effettuare un angioplastica o la fibrinolisi con urochinasi o streptochinasi. Se non si riesce ad ottenere per via radiologica la pervietà dell'arteria epatica sarà necessario ricorrere alla trombectomia per via chirurgica. Il ritrapianto si rende necessario in presenza di progressivo ed irreversibile deterioramento del graft.

La stenosi dell'arteria epatica ha un'incidenza di circa l'11% ed è generalmente imputabile ad un errore chirurgico. In alcuni casi costituisce un'indicazione al ritrapianto. Una stenosi significativa può ridurre il flusso ematico e conseguentemente aumentare il rischio che si sviluppi una trombosi. In alcuni casi la stenosi dell'arteria epatica costituisce un'indicazione al ritrapianto. In casi particolari (19-28%) possono essere efficaci l'angioplastica percutanea (utilizzando un catetere a palloncino e pressione alta) o la ricostruzione chirurgica (136).

Il rischio di trombosi portale varia tra l'1 e il 12.5%. Un flusso portale anomalo può dipendere da un errore chirurgico, da disordini della coagulazione, da interventi precedenti (splenectomia) o da danno endoteliale da incannulazione. Il trattamento radiologico richiede immediatamente la trombectomia o la resezione parziale della stenosi seguita dalla ri-anastomosi o dalla trombolisi con l'inserzione di uno stent. In casi estremi sarà necessario il ritrapianto.

Il maggior numero delle stenosi e trombosi della vena cava inferiore interessano l'anastomosi. La stenosi è generalmente causata dalla sproporzione dei diametri dei vasi tra donatore e ricevente. La trombosi è strettamente legata al tipo d'intervento chirurgico: è circa l'1% utilizzando la tecnica standard, mentre raggiunge il 4% nella tecnica di preservazione cavale (137). Il trattamento di scelta in questo caso è l'angioplastica con l'inserimento di uno stent.

La trombosi di una vena epatica può essere una conseguenza di un errore chirurgico, di una variante anatomica o di una compressione esterna. Per confermare la presenza di una trombosi è necessario effettuare un cavogramma. Quando la stenosi è in prossimità dell'anastomosi il trattamento di scelta è costituito dall'angioplastica con l'inserimento di uno stent. Nei casi rimanenti è necessaria la ricostruzione chirurgica dell'anastomosi. Quando la trombosi è delle vene epatiche si rende necessario effettuare il ritrapianto.

Nei trapianti di emifegato si aggiunge il rischio di mancato deflusso dalle vene sovraepatiche (*outlet syndrome*), per l'anatomia vascolare e per il *kinking* dell'anastomosi sovraepatico/cavale (138). Una complicanza vascolare molto rara (138) è la formazione di uno pseudoaneurisma dell'arteria epatica, più spesso nell'anastomosi chirurgica. La terapia è chirurgica con resezione e ricostruzione dell'albero arterioso ovvero indicazione al ritrapianto.

Bibliografia

1. Moser MA. Et al. Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. *Drugs* 2002;62:995-1011.
2. Thomson AW. Et al. Dendritic cells as regulators of immune reactivity: implications for transplation. *Transplantation*. 1999;68:1-8.
3. Goddard S. et al. Differential expression of chemokines and chemokine receptors shapes the inflammatory response in rejecting human liver transplants. *Transplantation* 2001;72:1957-67.
4. The US multicenter FK506 liver study group. *New Engl. J. Med.* 1994;331:1110-1115.
5. European FK506 multicenter liver study group. *Lancet* 1994;344:423-428.
6. Wiesner R. et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver trasplant recipients. *Liver Transplantation* 2001;7:442-450.
7. Fisher RA. et, al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1616-1621.
8. Glanemann M. et al. Higher immunosuppressive efficacy of mycophenolate mofetil in combination with FK 506 than in combination with cyclosporine A. *Transplant Proceeding*. 2000;32:522-523.
9. Swinnen LJ. et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1990;323:1723-1728.
10. Eckhoff DE. et al. The safety and efficacy of a two-dose daclizumab (zenapax) induction therapy in liver trasplant recipients. *Transplantation* 2000;69:1867-1872.
11. Neuhaus P. et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation : results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transplantation* 2002;8:132-42.
12. Nair S. et al. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2003;9:126-129.
13. Fairbanks KD. et al. Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Liver Transplantation* 2003;9:1079-1085.
14. Everson GT. et al. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transplantation* 2002;8: S19-S27.
15. Belli LS. et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-up of a prospective, randomized trial. *Hepatology*. 1998;27:1524-1529.
16. Stegall MD. et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology*. 1997;25:173-177.
17. Ringe B. et al. A novel management strategy of steroid-free immunosuppressive after liver transplantation : efficacy and safety of tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2000;71:508-515.
18. Pirenne J. et al. Steroid-free immunosuppression during and after liver transplantation-a 3-yr follow-up report. *Clin Transplant*. 2003;17:177-182.
19. Tisone G. et al. A pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. *Transplantation* 1999;67:1308-1313.
20. Reding R. et al. Steroid withdrawal in liver transplantation: benefits, risks, and unanswered questions. *Transplantation* 2000;70: 405-410.
21. Bishop GA. et al. Immune activation is required for the induction of liver allograft tolerance: implicatios for immunosuppressive therapy. *Liver Transplantation* 2001;7:161-172.
22. Neuberger J. et al. Transplantation for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22:379-385.
23. Czaja AJ. et al. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transplantation* 2002;8:505-513.
24. Belli LS. et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-years follow-up of a prospective, randomized trial. *Hepatology* 1998;27:1524-1529.
25. Dagher L. et al. Calcineurin inhibitor monotherapy AB-initio after liver transplantation: 4 years follow up. *Journal of Hepatolpgy* 2001;34 (suppl.1):31(Abstract).
26. Oellerich M et al. Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor neoral therapy? *Ther Drug Monit.* 2002;24:40-46.
27. Keown PA. Et al. New concepts in cyclosporine monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:619-626.

28. Levy G. et al. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation*. 2002;73:953-959.
29. Ringe B. et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil in clinical liver transplantation: experience with a steroid- sparing concept. *Transplant. Proceeding* 1998;30:1415-1416.
30. No authors listed. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25:658-663.
31. Wiesner RH. et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-645.
32. Dousset B. et al. Is acute rejection deleterious to long- term liver allograft function? *Journal of Hepatology*. 1998; 29:660-668.
33. Demetris AJ. et al. Real time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. *Transplantation*. 2002;74:1290-6.
34. Barlett AS. et al. The natural history of acute histologic rejection without biochemical graft dysfunction in orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2002;8:1147-53.
35. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:S19-S27.
36. Volpin R. et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 2002;8:527-534.
37. Demetris A. et al. Update of the International Banff schema for liver allograft rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology*. 2000;31:792-799.
38. Desley A.H Neil. et al. Histologic and biochemical changes during the evolution of chronic rejection of liver allografts. *Hepatology* 2002;35:639-651.
39. Blakolmer K. et al. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection implications for a staging schema. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1328-1339.
40. Devlin J. et al. Angiographically determined arteriopathy in liver graft dysfunction and survival. *Journal of Hepatology* 1993;18:68-73.
41. Demetris AJ. et al. Conversion on liver allograft recipients from cyclosporine to FK 506 immunosuppressive therapy a clinicopathologic study of 96 patients. *Transplantation* 1992;53:1056-1062.
42. Demetris AJ. et al. Chronic rejection. A general overview of histopathology and pathophysiology with emphasis on liver, heart and intestinal allografts. *Ann Transplant* 1997;2:27-44.
43. Wiesner RH. et al. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:388-400.
44. Starzl TE. et al. The mystique of hepatic tolerogenicity. *Semin liver dis*. 2000;20 (4):497-509.
45. Devlin J. et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:926-3.
46. Snyderman DR. et al. Epidemiology of infections after solid- organ transplantation. *CID* 2001;33:suppl 1S5-8.Reviw.
47. Razonable RR. et al. 40th Annual Meeting of Infectious Disease Society of America; October 24-27,2002.
48. Singh N. *Med* 2002;19(9):428-435.
49. Rerknimitr R. et al. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;56 (6):885-9.
50. Solomkin JS. et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *CID* 2003;37:997-1005.
51. Dummer JS. et al. Infections in solid organ transplant recipients, da Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases. V ed. 3148-3158; 2000.
52. Textor SC. et al. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl*. 2000;6:521-530.
53. Ciresi DL. et al. The sodium retaining effects of cyclosporine. *Kidney Int*. 1992;41:1599-605.
54. Canzanella VJ. et al. Renal sodium handling with cyclosporin A and FK 506 after orthotopic liver transplantation. *J.Am. Soc. Nephrol*. 1995;5:1910-1917.
55. Oriji GK. et al. Role of nitric oxide in cyclosporine A-included hypertension. *Hypertension*. 1998;32:849-55.

56. Wheatley AM. et al. Effect of orthotopic liver transplantation and chemical denervation of the liver on the activities of hepatic monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase. *Transplantation*. 1993;56:202-207.
57. Textor SC. et al. Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK 506 after liver transplantation. *Kidney Int*. 1995;47:1426-1433.
58. Rabkin JM. et al. Tacrolimus is associated with a lower incidence of cardiovascular complications in liver transplant recipients. *Transplantation Proc*. 2002;34:1557-1558.
59. Stockmann M. et al. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proc* 2002;34:1571-1572.
60. Steinmuller T. et al. Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108:401-405.
61. Ahmad A. et al. Post- liver transplantation diabetes mellitus: An association with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2002;8:356-361.
62. Preeti R. et al. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transplantation* 2002;8:708-713.
63. Ahmad A. et al. Post- liver transplantation diabetes mellitus: An association with hepatitis C. *Liver Transplantation* 2002;8:356-361.
64. Baid S. et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-72.
65. Preeti R. et al. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: A case-control study. *Hepatology* 2001;34:889-895.
66. Reuben A. et al. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transplantation* 2001;7:S13-S21.
67. Gisbert C. et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transplantation and Surgery* 1997;3:416-422.
68. Sheiner PA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:780-789.
69. Munoz SJ. et al. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transplantation and Surgery* 1995;1,5 suppl 1:29-38.
70. Manzarbeitia C. et al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2001;7,2:93-99.
71. Trotter JF. et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver Transplantation* 2001;7:401-408.
72. Gisbert C. et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transplantation and Surgery* 1997;3:416-422.
73. Munoz SJ. et al. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proc* 1991;23:1480-1483.
74. Keefe EB. et al. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation* 1994;57:309-311.
75. Braunfeld MY. et al. Liver transplantation in the morbidly obese. *J Clin Anesth*. 1996;8:585-590.
76. Sawyer RG. et al. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in everily obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplantation* 1999 ;13:126-130.
77. Nair S. et al. Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Am. J. Gastroenterol*. 2001;96:842-845.
78. Nair S. et al. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002 ; 35:105-109.
79. Munoz SJ. et al. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1991 ; 23:1480-1483.
80. Palmer M. et al. Excessive weight gain after liver transplantation. *Transplantation*. 1991;51:797-800.
81. Canzanello VJ. et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation. A comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl. Surg*. 1997;3:1-9.
82. Everhart JE. et al. Weight change and obesity after liver transplantation. Incidence and risk factors. *Liver Transpl. Surg*. 1998; 4:285-296.
83. Garcia RF. et al. Recurrent and de novo non alcoholic steatohepatitis following orthotopic liver transplantation. *Arq. Gastroenterol*. 2001;38:247-253.

84. Punch JD. et al. Corticosteroid withdrawal after liver transplantation. *Surgery* 1995;118:783-788.
85. Neal D.A.J. et al. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids and weight. *Liver Transpl.* 2001;7: 533-539.
86. Reuben A. et al. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl.* 2001;7(suppl. 1);S13-S21.
87. H.P Liver Dis 1995;15:123-13
88. A.O.Ojo et al. Chronic renal failure after a transplantation of a nonrenal organ. *NEJM* 2003;349:931-940
89. Neau-Cransac M. et al. Renal failure after liver transplantation : outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. *Clin Transplant* 2002;16:368-373.
90. Nelson DR, et al. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2001;12:1064-1070.
91. Emre S. et al. Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function . *Liver Transplantation Surg.* 2001;7:220-225.
92. Gonwa TA. et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001 vol 72, 1934-39.
93. Wiesner RH. et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. *Transplantation* 1998;66:493-9.
94. Schlitt H.J. et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001; 357:587-591.
95. Stewart SF. et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation. *Lancet* 2001;357:609-610.
96. Nair S. et al. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors transplant recipients. *Liver Transplantation* 2003;9:126-129.
97. Cotterell AH. et al. Calcineurin inhibitor- induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent. *Clin Transplant.* 2002;16:49-51.
98. Berenguer M. et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-684.
99. Berenguer M. et al. Hepatitis C virus and host: an imbalance induced by immunosuppression?. *Hepatology* 2000;32:433-435.P
100. Pelletier SJ. et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pretransplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 2000;32:418-426.
101. Rosen HR. et al. Association of multispecific CD4+ response to hepatitis C and severity of recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 1999;117:926-932.
102. Papatheodoridis GV. et al. The role of different immunosuppression in the long-term histological outcome of HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Transplantation* 2001;72:412-418.
103. Berenguer M. et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transplant* 2001;7:790-796.
104. Molmenti M. et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant Recipients. *Liver Transplantation* 2002;519-526.
105. Vergani D. et al. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology* 2002;36:271-276.
106. Salcedo M. et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:349-356.
107. Faust TW. et al. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transplantation* 2001;7:S99-S108.
108. Neuberger J. et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. *J Hepatology* 2003;39:142-148.
109. Graziadei IW. et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002;7:575-581.
110. Vera A. et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet* 2002;360:1943-44.
111. Kugelman M. et al. Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003;7:727-732.
112. De Carlis L. et al. Liver transplantation for hepatocellular cancer: should the current indication criteria be changed ? *Transpl Int.* 2003;16:115-122.

113. Vivarelli L. et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression ? *Transplantation* 2002;74:1746-51.
114. Vogt DP. et al. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002;132:775-780.
115. Duvoux C. et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418-421.
116. Jimenez C. et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2002;34:297-298.
117. Kenngott S. et al. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003;16(9):639-41.
118. Catena F. et al. De novo malignancies after organ transplantation. *Transplantation Proceedings* 2001;33:1858-1859.
119. Duvoux C. et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74:1103-1109.
120. Sanchez EQ. et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transplantation* 2002;8:285-291.
121. Jain A. et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-years experience. *Annals of Surgery* 2002;236:429-437.
122. Galve ML. et al. Incidence and outcome of de novo malignancies after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1999;31:1275-1277.
123. Park MK. et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *Gastrointest. Endosc* 2003; 57:78-85.
124. Sherman S. et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Endoscopic approach to diagnosis and therapy. *Transplantation* 1995;60:467-70.
125. Yersiz H. et al. One hundred in situ split-liver transplantations. A single-center experience. *Annals of Surgery* 2003;228:496-507.
126. Kawachi S. et al. Biliary complications in adult living donor liver transplantation with duct-to-duct hepaticocholedochostomy or Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary reconstruction. *Surgery* 2002;132:49-56.
127. Shah SR. et al. Routine endoscopy retrograde cholangiography in the detection of early biliary complications after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002;8:491-494.
128. Hisatsune H. et al. Endoscopic management of biliary strictures after duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:810-815.
129. Testa G. et al. Biliary anastomosis in living related liver transplantation using the right lobe: techniques and complications. *Liver Transpl* 2000;6:710-714.
130. Suehiro T. et al. Hepatic artery reconstruction and biliary stricture formation after living donor adult liver transplantation using the left lobe. *Liver Transpl* 2002;8:495-499.
131. Roumilhac D. et al. Long-term results of percutaneous management for anastomotic biliary stricture after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003;9:394-400.
132. Zamboni F. et al. Use of arterial conduit as an alternative technique in arterial revascularization during orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2002;34:122-126.
133. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler Nc, et al. Hepatic artery thrombosis after Adult Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2003;9:612-620.
134. Chang-Kwon O, et al. Uni-and Multivariate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:767-772.
135. Pawlak J. et al. Vascular complications after Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2003;35:2313-2315.
136. Navarro F. et al. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation* 1999;68: 646-650.
137. Ghobrial R. et al. Technical challenges of hepatic venous outflow reconstruction in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:551-555.
138. Marshall M. et al. Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management. *Clin Radiol* 2001;56:785.
139. Forns X. et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003 Sep;39(3):389-96.

140. Cattral et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1999;67:1277-80
141. Samuel et al. Interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124:642-650.
142. Abdelmalek et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004; 10:199-207).
143. Dumortier et al. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669-674.
144. Lok AS. Hepatitis B: progress in the last decade. *Semin Liver disease*. 2003;23:1-4.
145. Shouval et al. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32:1189-1195.
146. Perrillo et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33:424-432.
147. Marzano et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001 Jun;34(6):903-10).
148. Schiff et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38:1419-1427.
149. Di Paolo D. et al. Low-dose hepatitis B immunoglobulin given "on demand" in combination with lamivudine: a highly cost-effective approach to prevent recurrent hepatitis B virus infection in the long-term follow up after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77.
150. Samuel D. et al. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis*. 2004;24(Suppl 1):55-62.

Capitolo 6

Il ritrapianto di fegato

In Italia tra il 1983 e il 1999 sono stati effettuati 297 ritrapianti, pari al 8,9% del totale dei trapianti effettuati nello stesso periodo (3323) (1). Dai dati disponibili in letteratura emerge che circa 2/3 dei ritrapianti vengono effettuati entro 6 mesi dal primo trapianto. Definiamo “tardivo” un ritrapianto eseguito dopo 6 mesi dal primo trapianto

Se viene considerato eticamente dovuto il ritrapianto urgente legato al non funzionamento primario dell'organo od a complicanze precoci, è in corso un ampio dibattito sugli orientamenti da assumere di fronte al ritrapianto tardivo. Infatti, con l'aumento della popolazione di pazienti trapiantati è ipotizzabile anche un aumento della quota di pazienti con recidiva della patologia di base (ad esempio recidiva di cirrosi HCV-correlata) o con complicanze tardive, che potrebbero trarre beneficio da un secondo trapianto. In carenza di organi si pone il problema etico della loro destinazione e del loro buon uso (2).

Il ritrapianto per recidiva di malattia HCV-correlata, considerando che la cirrosi da infezione HCV rappresenta circa il 40% delle indicazioni al trapianto e che non sono disponibili sicure strategie per prevenirne la recidiva, è il principale oggetto di discussione. Fino al 1997 i pazienti anti-HCV positivi venivano ritrapiantati più frequentemente degli altri. Viene descritta un'inversione di tendenza dal 1998, ma non è chiaro quanto questo sia legato a mutate esigenze cliniche, o piuttosto a mutati orientamenti in tema di ritrapianto (2). La situazione appare particolarmente difficile nei pazienti in cui il primo trapianto sia stato seguito da una recidiva precoce e severa di malattia. Numerosi studi retrospettivi hanno investigato i fattori predittivi di esito del ritrapianto (3-8). Da tali studi sono emersi i seguenti concetti principali:

- I dati della letteratura mostrano concordemente che la sopravvivenza globale dei pazienti ritrapiantati non supera il 50% a 5 anni, con uno scarto negativo di circa il 20% rispetto al primo trapianto e con ulteriore peggioramento della sopravvivenza in caso di ulteriori ritrapianti.
- Il dibattito etico oscilla tra la spinta a mantenere il “contratto terapeutico” con il paziente già trapiantato e la necessità di garantire una opportunità a chi non l'ha mai avuta. Questa ultima posizione sembra prevalere (2). Non emerge peraltro un orientamento condiviso su quale sia la probabilità a priori di sopravvivenza accettabile per il candidato al ritrapianto.
- I fattori prognostici negativi per la sopravvivenza dopo ritrapianto che ricorrono nei diversi studi sono: elevata età del ricevente, breve distanza dal primo trapianto (esclusa PNF e complicanze vascolari precoci), elevati valori di creatinina, bilirubina, score CTP, MELD (con valore soglia di 25 per elevato rischio di bassa sopravvivenza) e, in alcuni studi, la ricorrenza di epatite C.
- Il ruolo prognostico sfavorevole dell'etiologia da HCV nella sopravvivenza dopo ritrapianto è controverso. In alcuni studi l'eziologia da HCV non è risultata essere significativamente associata ad evoluzione peggiore (3,4,9). Tuttavia altri studi recenti hanno documentato una maggiore

mortalità dopo ritrapianto per recidiva di malattia da HCV rispetto a pazienti con eziologie più favorevoli, dovuta soprattutto a morte per sepsi nei primi 6 mesi postoperatori (10). Nei pazienti HCV positivi la recidiva di malattia epatica da HCV rappresenta la causa dell'insufficienza epatica e della necessità del ritrapianto solo in una minoranza di casi, mentre più frequentemente, in presenza di concause, rappresenta un'aggravante (5,9).

- Nel complesso appare evidente che il fattore principale condizionante la sopravvivenza dopo il ritrapianto è la gravità clinica del paziente al momento del ritrapianto. Il ritrapianto in elezione, con paziente non grave, ha migliore prognosi di quello in urgenza e simile a quella del primo trapianto (4,9).

- Indicazioni e controindicazioni al ritrapianto tardivo devono essere analoghe a quelle del primo trapianto
- Il limite di età del ricevente di ritrapianto tardivo deve essere 60 anni.
- I pazienti vanno inseriti in una lista di attesa comune con i pazienti candidati al primo trapianto, gestita per gravità clinica utilizzando lo score MELD.
- I pazienti con valore di MELD superiore a 25 non dovrebbero essere ritrapiantati, a causa di una peggiore sopravvivenza post-reOLT.

- Non esistono dati conclusivi che dimostrino che l'evoluzione dell'epatite C dopo il ritrapianto sia analoga a quella del primo trapianto. Tuttavia la recidiva precoce di malattia ed in particolare la forma colestatica fibrosante con sviluppo di insufficienza epatica precoce in assenza di concause di danno epatico suggerisce particolare cautela nel porre l'indicazione al ritrapianto.
- Considerato che i pazienti da ritrapiantare, in particolare quelli con recidiva di epatite C, hanno prognosi migliore se ritrapiantati con MELD <25, resta indefinito se sia opportuno assegnare ad essi un punteggio "aggiuntivo" per consentirgli di raggiungere la testa della lista in "condizioni accettabili", ovvero mantenere la normale dinamica della lista, favorendo chi non ha mai avuto un trapianto.

Bibliografia

1. Fagioli S, Mirante VG, Pompili M and the Monotematica AISF 2000- OLT Study Group. Liver Transplantation: the Italian experience. *Dig Liv Dis* 2002, 34: 640-648.
2. Ubel PA, Arnold RM, Caplan AL. Rationing failure: the ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs. *JAMA* 1993; 270: 2469-2474.
3. Watt KDS, Lyden ER, McCashlan TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transplantation* 2003, 9 : 1019-1024.
4. Azoulay D, Linhare MM, Huguet E et al. Decision for retransplantation of the liver. An experience- and cost-based analysis. *Annals of Surgery* 2002, 236: 713-721.
5. Berenguer M, Prieto M, Palau A et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transplantation* 2003 : 9, 228-235.
6. Biggins SW, Terraults NA. Should HCV-Related cirrhosis be a contraindication for retransplantation? *Liver Transplantation* 2003, 9: 236-238.
7. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the model for end-stage liver disease era: How should we or shouldn't we? *Liver Transpl.* 2003 Oct;9(10):1025-7.
8. Biggins SW, Beldecos A, Rabkin JM, Rosen HR. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. *Liver Transpl.* 2002 Apr;8(4):313-22.
9. Rosen HR, Prieto M, Casanovas -Taltavull T et al. Validation and Refinement of Survival Models for Liver Retransplantation. *Hepatology* 2003,38: 460-469.
10. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, Schwartz. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003;8:1428-36

Capitolo 7

Valutazione dei risultati del Trapianto di Fegato

I criteri per la valutazione dei risultati del trapianto di fegato possono essere sviluppati nei seguenti punti:

1. Parametri di outcome
2. Criteri per la raccolta dei dati di outcome
3. Criteri per la verifica dei dati raccolti
4. Corrette metodologie statistiche per il calcolo ed il confronto dei parametri di outcome
5. Modalità di individuazione dei fattori di rischio che condizionano l'outcome
6. Corretto impiego dell'outcome nella valutazione dei trial clinici: come misurare il miglioramento dell'outcome e quando considerarlo significativo
7. Corretto impiego dell'outcome per la valutazione della performance di un centro e per il confronto delle performance di più centri.

1. Parametri di outcome

I dati generali di outcome fanno riferimento ad ampie casistiche istituzionali (network trapianto nazionale o sopranazionale, livello B) e considerano, essenzialmente, il **parametro di sopravvivenza dell'organo e del graft** (a).

- **European Liver Transplant registry (ELTR) study** (22.089 pazienti, periodo 1995-1997, da 102 centri), (1).
- **UNOS report** (97.587 trapianti organi solidi, 16.568 fegato da 103 centri), (2).

La sopravvivenza dell'organo e del paziente appaiono migliorate nel periodo successivo al 1994 (organo 67% vs 74%, paziente 77% vs 82%).

Sopravvivenza	anni			
	1	3	5	8
ELTR 2000				
organo	72*		57	52
paziente	79*		66	61
UNOS 1998				
organo	70 (80**)	62		
paziente	79 (87**)	71		
CNT 2003				
organo	76			
paziente	82			
* trapianti 1968-2000				
** trapianti 1998-99				

Dati relativi alla sopravvivenza d'organo e paziente, riferiti alle diverse esperienze internazionali o, nel caso italiano, ai diversi network trapianto (AIRT, NITp, OCST) sono reperibili in rete (www.airt.it, www.nitp.org), (3).

Dati nazionali sono, inoltre, reperibili sul sito del Ministero della Salute, a cura del Centro Nazionale Trapianti (www.ministerosalute.it) con dati di sopravvivenza ad 1 anno d'organo e paziente, rispettivamente, del 76% e 82%.

L'analisi dei risultati del trapianto epatico in Italia deve considerare, innanzitutto, la valutazione dei parametri di outcome generali (sopravvivenza del paziente ed organo) estesi a lungo termine post-trapianto.

Cofattori associati ad aumento di rischio di mortalità o perdita graft (b):

ELTR	UNOS
multivariata	1 anno
Ritrapianto	Causa morte donatore (stroke)
Cancro	Donatore nero/ispanico
Epatite fulminante	Donatore sesso femminile
Split (minore RR procedure/anno > 20)	Incompatibilità ABO
Incompatibilità ABO	Età donatore (media 28 anni!)*
Età ricevente < 2 o > 60 anni	Ricevente ICU/ventilazione meccanica
n. trapianti (-RR se > 25, --RR se > 90)	Ipercreatinina ricevente
Ischemia > 12h	Cancro
Donatore > 55 anni	Ritrapianto
Sesso donatore (femmina in maschio)	Razza asiatica
	Età ricev. < 1 o > 40 (media 40 anni!)**
	Trapianto < 1993***
Univariata	Influenza sulla mortalità a 3 anni
Donatore > 55 anni	Split o fegato ridotto
Ricevente < 15 anni	Ritrapianto
Incompatibilità ABO	Ricevente < 1 anno
Cancro	Ricevente nero
Fulminante	Cancro
HBsAg-positività	Epatite fulminante
Soluzione UW	Malattia colestatica o CBP
Ischemia > 12h	Non significativi: urgenza medica (scompenso, ICU, ipercreatininemia)
Trapianto ausiliario o eterotopico	
ritrapianto	
n. trapianti < 25/anno	* incremento di graft-failure del 13% per i primi 10 anni (oltre i 28 anni), ulteriore 17% per i successivi 10 ** incremento graft-failure del 11% per i primi 10 anni ed ulteriore 21% per il decennio successivo *** Dopo 1989 graft failure ridotta del 41% rispetto ai trapianti eseguiti prima

L'analisi delle variabili legate al donatore, al ricevente, al match, alla procedura chirurgica ed alle caratteristiche del centro permettono il monitoraggio ed il costante aggiornamento dell'attività, alla luce dei parametri individuati come utili e significativi.

I dati di **outcome riferiti alla ricorrenza della malattia epatica originaria (c)**, (di particolare importanza, in quanto il rischio di recidiva è comune alle principali indicazioni al trapianto epatico, quali le cirrosi virali, le malattie colestatiche e quelle autoimmuni) appaiono scarsamente rappresentati nei grossi studi istituzionali e devono essere estrapolati da casistiche riferite ai maggiori centri di riferimento (livello C). Analogo discorso vale per il parametro qualità della vita e per le correlazioni tra le caratteristiche cliniche del ricevente e l'eziologia

1.1 Epatite B

Sopravvivenza paziente a 1 e 3 anni del 75 e 63%, sopravvivenza nei pazienti con recidiva B del 68 e 44%, (evidenza B), (4). Sopravvivenza paziente a 10 anni in presenza, o meno, di recidiva del 65% e 77%, (5). Sopravvivenza paziente a 2 anni incrementata con l'avvento dei nuovi antivirali (85% prima del 1993 e 94% dopo il 1996), (6).

1.2 Epatite C

Studio UNOS (11.791 trapianti in 11.036 pazienti, evidenza B):

Sopravvivenza pazienti HCV+ a 1, 3 e 5 anni dell' 86, 78 e 70%; nei soggetti HCV- dell' 87.5, 82 e 77% ($p<0.0001$). Sopravvivenza d'organo in HCV+ a 1, 3 e 5 anni del 77, 66 e 57%; nei pazienti HCV- dell' 80, 73 e 68% ($p<0.0001$). Sopravvivenza d'organo e paziente superiore in HCV+ rispetto alla sola indicazione per neoplasia. Sopravvivenza paziente HCV comparabile rispetto ad HBV, colestatiche, autoimmuni, metaboliche, criptogenetiche ed alcoliche. Sopravvivenza graft significativamente ridotta in HCV+ rispetto ai diversi sottogruppi, (7).

Studio multicentrico Spagna/USA (554 pazienti, evidenza B):

Sopravvivenza pazienti a 5 anni 77-89% nei 4 centri, non influenzata dalla data di trapianto (prima o dopo 1993). Ricorrenza severa HCV (fibrosi 3-4) in trapiantati prima del 1993, 1993-94, 1995-97 era rispettivamente del 10, 23 e 26%. Variabili significative sulla ricorrenza severa all'analisi multivariata: Micofenolato, breve terapia azatioprina e prednisone, OKT3, età del donatore > 50 anni ($p=0.001$), 31-50 anni ($p=0.007$), (8).

1.3 Cirrosi Biliare Primitiva

Studio Inglese (400 pazienti con CBP; evidenza B):

Sopravvivenza paziente a 1, 5 e 10 anni dell' 83%, 78% e 67%; sopravvivenza organo 82%, 75% e 61%, (9). Recidiva di malattia descritta nel 17-30% (in termini di CBP o epatite autoimmune), (evidenza C; 10).

1.4 Colangite sclerosante primitiva

Studio canadese (evidenza C):

Sopravvivenza d'organo a 1, 3, 5 e 10 anni e' dell' 81, 80, 73 e 55%. Sopravvivenza paziente a 1,3, 5 e 10 anni dell' 84.5, 84.5, 83 e 69%. Sopravvivenza analoga ai pazienti PSC-negativi.

Colangiocarcinoma in 3 pazienti (tutti deceduti per MTS). Recidiva PSC in 6 (4 ritrapianti) e sospettata in 6 (in letteratura 8.6-37%). Rigetto cronico in 9 pazienti (overlapping), (11).

1.5 Epatite autoimmune

Studio USA e Francese, (evidenza C):

In 32 pazienti americani la sopravvivenza paziente a 1 e 2 anni è risultata dell' 81%, e la recidiva di malattia del 25%, con una maggiore frequenza di rigetto e possibilità di severe riacutizzazioni (specie in pazienti ritrapiantati), (12). Una recidiva del 41%, con severe recidive, è stata segnalata in un recente studio francese, (13).

1.6 Correlazione tra le caratteristiche del ricevente (MELD) e outcome

Studio americano su 669 pazienti (evidenza B). Sopravvivenza a 2 anni dell' 86, 82 e 75% per MELD score pre-intervento < 15, 15-24 e ≥ 24 . In totale sopravvivenza peggiore nei soggetti HCV+, migliore nelle forme colestatiche. Nessuna differenza rispetto all'età del donatore, (14).

In relazione all'eziologia (HCV+ o negativi):

MELD <15 ➡ sopravvivenza dei pazienti HCV+/negativi, a 2 anni del 82/89%, significativamente ridotta oltre il 18° mese;

MELD 15-24 ➡ sopravvivenza dei pazienti HCV+/negativi, a 2 anni del 74/87%, significativa dal 90° giorno

MELD ≥ 25 ➡ sopravvivenza dei pazienti HCV+/negativi, a 2 anni del 64/79%, significativa dal 12 mesi.

1.7 Qualità della vita

Lavori provenienti da USA e Francia (evidenza C) concordano nell'indicare un significativo miglioramento della qualità della vita, (15,16).

1.8 Trapianto da vivente (LDLT), (evidenza C; 17)

Donatore: rischio mortalità 0.5% (UNOS 1.158 ALDLTs, 3 morti, di cui un suicidio 2 anni dopo), complicanze 10-20%,

Ricevente: sopravvivenza paziente a 3 mesi, 1 e 3 anni in LDLT versus DDLT (cadaverico); 88 e 86%, 84 e 82%, 76 e 78%. Sopravvivenza graft a 3 mesi, 1 e 3 anni nei due gruppi 82 e 84%, 76 e 80%, 60 e 70%.

La valutazione dell'outcome, inteso come sopravvivenza dell'organo e del paziente in relazione all'eziologia (condizioni cliniche, necessità di medicalizzazione e qualità della vita) risultano ancora incerte e correlate ad evidenze in gran parte di livello C (studi descrittivi monocentrici). Ne consegue la necessità di studi nazionali con caratteristiche di livello di evidenza B.

Riguardo le diverse eziologie alcune indicazioni appaiono confortate da dati significativi:

- HBV: netto miglioramento della sopravvivenza, in relazione al controllo della recidiva, con la profilassi e la recente introduzione degli antivirali.
- HCV: ridotta sopravvivenza d'organo e paziente, specie negli ultimi anni di attività.

- CBP e CSP: sopravvivenza assimilabile alle forme non colestatiche. Recidiva di malattia nel 9-37% dei casi (con problemi interpretativi legati all'uso del criterio istologico nella CBP e all'overlapping con il rigetto cronico/complicanze biliari nella CSP)
- AIH: sopravvivenza dell'80% con recidiva di malattia del 25%, maggiore frequenza di rigetti e possibilità di riacutizzazioni severe a distanza.
- LDLT: sopravvivenza del paziente equiparabile al cadaverico, ma significativa riduzione della sopravvivenza d'organo (problematiche chirurgiche).

Indicazioni alla correlazione tra le condizioni cliniche del ricevente (MELD) e la sopravvivenza post-trapianto, specie nei pazienti HCV-positivi.

I dati sull'influenza dell'età del donatore sull'outcome post-trapianto (d) sono riferiti:

- alle problematiche generali di sopravvivenza d'organo e paziente in casistiche generali istituzionali o mono-centriche di ampie dimensioni, con evidenza di mortalità correlata alla maggiore età del donatore (evidenza B; 2): e non correlata (evidenza B; 18).
- alla ricorrenza di malattia (in particolare da HCV), in studi riferiti a singoli centri di riferimento (evidenza C) e ad un ampio studio multicentrico di coorte, (evidenza B; 19). Nel caso dei donatori anziani (> 80 anni) c'è una recente segnalazione italiana (evidenza C) di una sopravvivenza comparabile (100% e 75% a 1 e 3 anni) ma con una significativa morbidità nei 5/12 soggetti HCV (20).

La correlazione tra l'età del donatore e la sopravvivenza d'organo e paziente appaiono ancora incerte, in particolare per i pazienti HCV-positivi.

La difficile confrontabilità delle diverse casistiche rende necessario uno studio nazionale, indirizzato sia ai parametri di outcome generale, sia (ed in particolare) alla correlazione tra questi e le diverse indicazioni al trapianto

2. Criteri per la raccolta dei dati di outcome

Clinical Database (21). L'uso del database è strettamente legato alla qualità dei dati raccolti (22). La valutazione dei risultati del trapianto epatico in Italia richiede la costituzione di un database nazionale che comprenda le caratteristiche dei donatori e riceventi e permetta la valutazione dei parametri di outcome (sopravvivenza del paziente ed organo) generali e riferiti alla patologia specifica. E' auspicabile la partecipazione delle diverse componenti (medica, chirurgica, anestesilogica) all'impostazione, aggiornamento e gestione del data base.

3. Criteri per la verifica dei dati raccolti

La qualità del database deve essere verificata (audit) (22).

La verifica avviene tramite la valutazione:

- della completezza dei dati;
- del confronto tra i dati forniti al registro e la documentazione;
- della qualità dei dati forniti e dell'attività dei centri visitati.

E' auspicabile il controllo dei dati alla fonte (sulla base della documentazione clinica), su un numero di casi proporzionale all'attività e rappresentativo del centro.

Il metodo appare economicamente sostenibile e ha confermato, nel caso dell'ELTR, l'appropriatezza dei dati, anche se le segnalazioni riguardo le cause di morte, di perdita del graft e di outcome sono apparse migliorabili, (23).

Il sistema dell'audit permette il controllo dell'appropriatezza dei dati. E' auspicabile l'analisi alla fonte (sulla base della documentazione clinica) ed in un numero di casi proporzionato all'attività del centro. Anche in questo caso è auspicabile il coinvolgimento delle diverse componenti medico-chirurgiche.

4. Corrette metodologie statistiche per il calcolo e il confronto dei parametri di outcome

Il più accettato descrittore di outcome è la probabilità di sopravvivenza nel tempo del graft e del paziente, calcolato con il metodo di Kaplan-Meier. La probabilità di sopravvivenza deve essere espressa come valore assoluto corredato dagli intervalli di confidenza al 95%. La probabilità di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier può essere calcolata in tre modi.

- a) La "sopravvivenza del paziente", calcolata dalla data del trapianto alla data di morte o alla data dell'ultimo follow-up;
- b) La "sopravvivenza del graft", non censorizzata dei decessi, calcolata dalla data del trapianto alla data del ritrapianto o alla data dell'ultimo follow-up, oppure alla data di morte. In questo caso il decesso del paziente con graft funzionante viene considerato come "graft failure".
- c) La "sopravvivenza del graft", censorizzata dei decessi avvenuti con graft funzionante, deve essere calcolata dalla data del trapianto alla data del ritrapianto o alla data dell'ultimo follow-up. Nel caso di decesso con graft funzionante il graft viene considerato perso al follow-up al momento del decesso.

Le tecniche di determinazione della sopravvivenza attuariale o secondo Kaplan-Meier sono metodiche comunemente utilizzate per riassumere e rappresentare graficamente l'evoluzione temporale degli indicatori di outcome dopo trapianto. La sopravvivenza dei pazienti rappresenta la stima della probabilità di un paziente sottoposto a trapianto di fegato di essere vivo ad un certo intervallo di tempo dal trapianto, (24).

Il metodo di Kaplan-Meier può essere utilizzato anche per stimare la probabilità di verificarsi di altri eventi successivi al trapianto (ad es. il primo episodio di rigetto acuto). Nonostante l'apparente semplicità ed immediatezza di questa metodica, alcuni elementi statistici vanno attentamente considerati (omissis), (25).

Per il confronto delle curve di sopravvivenza devono essere utilizzati i test log-rank o di Mantel-Haenszel, (26).

5. Modalità di individuazione dei fattori di rischio che condizionano l'outcome

I principali fattori di rischio che condizionano l'outcome possono essere identificati utilizzando metodiche di analisi multivariata di dati ottenuti da ampie casistiche multicentriche di follow-up. Sebbene questi fattori di rischio possono non essere identificabili in quanto tali nell'ambito delle casistiche di singoli centri, essi vanno tenuti in considerazione nell'analisi di outcome.

L'analisi di outcome effettuata nell'ambito delle casistiche di singoli centri ha il vantaggio, rispetto agli studi multicentrici, di non risentire delle differenze che possono esistere tra centro e centro nei protocolli terapeutici; lo svantaggio sono i piccoli numeri, per cui gli studi a singolo centro sono

meno sensibili rispetto alle analisi condotte nell'ambito di studi multicentrici, analizzati secondo le metodiche di analisi univariata di Kaplan-Meier. L'analisi univariata presenta alcune limitazioni non tenendo conto delle possibili correlazioni esistenti tra le variabili analizzate. Con questa tecnica non è possibile stimare il rischio complessivo associato ad ogni variabile. Le metodiche di analisi multivariata sono state introdotte per ovviare a questi problemi e tra queste quella di più semplice applicazione è il metodo di regressione di Cox, risultati espressi come "hazard ratio" associato a ogni variabile. Questo viene normalmente espressa con i propri livelli di confidenza al 95%), (27).

6. Corretto impiego dell'outcome nella valutazione dei trial clinici: come misurare il miglioramento dell'outcome e quando considerarlo significativo

L'implementazione di un nuovo protocollo, dimostratosi efficace in uno o più studi clinici multicentrici, va verificata centro per centro in quanto le caratteristiche dei pazienti possono essere diverse da quelle dello studio multicentrico.

Nel progettare un trial clinico è importante misurare la potenza dello studio nel dimostrare le differenze statistiche attese e la loro significatività statistica, così come nella valutazione dei risultati di un trial è essenziale considerare quale differenza può essere rilevata sulla base della potenza dello studio. Ad esempio esistono numerosi trial clinici di nuovi farmaci immunosoppressori che hanno dimostrato miglioramenti della sopravvivenza del graft a 6 e 12 mesi dell'ordine di pochi punti percentuale, con differenze raramente statisticamente significative. Emerge quindi come siano necessari grossi studi multicentrici per dimostrare piccole differenze e come, di conseguenza, sia difficile ottenere una dimostrazione statistica di tali differenze. Resta inoltre da chiarire se piccoli miglioramenti nell'outcome, dell'ordine del 3-5% a un anno, siano clinicamente significativi.

7. Corretto impiego dell'outcome per la valutazione della performance di un centro e per il confronto della performance di più centri

L'identificazione delle caratteristiche di rischio (in negativo o positivo) di donatori e riceventi che influenzano, a livello nazionale, i parametri di outcome sono rilevabili con la regressione logistica. Sulla base della particolare combinazione dei fattori di rischio è possibile stabilire una sopravvivenza d'organo e paziente attesa a 3 mesi, 1 e 3 anni (crude-Center effect).

Per ogni programma la differenza tra i parametri di outcome attesi ed osservati (tramite l'analisi del database e la successiva validazione da parte del centro e tramite audit) permette di valutare la performance (nello studio UNOS il 24.3% dei programmi di trapianto di fegato presentavano una performance significativamente ridotta a 1 anno, decisamente più bassa a 3 anni). Le differenze più evidenti sono state riscontrate nei programmi con scarsa attività annuale (<25/anno), (2). Recentemente sono stati proposti nuovi strumenti di analisi statistica (empirical Bayes methods, EB) nell'ambito delle procedure di audit, per valutare gli standard di qualità dei centri trapianto ed il loro confronto, (28).

La definizione di parametri di outcome (intesi sia come generali, che riferiti alle specifiche indicazioni e analizzati secondo le metodiche standardizzate-crude center effect- o avanzate- EB methods), permetterebbe di stabilire le sopravvivenze attese utili a definire la performance dei diversi programmi trapianto, relative alla specifica realtà nazionale.

A tal riguardo risulta auspicabile la costituzione di un database nazionale, dotato del necessario supporto logistico e gestito dalle diverse componenti medico-chirurgiche.

In ogni caso, nella valutazione dei risultati dei centri trapianti si dovrà tenere conto dei seguenti dati:

- numero totale di trapianti e numero di trapianti adulti e pediatrici
- numero di trapianti con graft split (totale, graft destri e graft sinistri)
- numero trapianti da vivente
- età mediana, minima e massima dei riceventi
- età mediana, minima e massima dei donatori
- numero di pazienti in lista di attesa
- tempo mediano di attesa in lista (totale, e per gruppi sanguigni)
- mortalità in lista di attesa
- MELD mediano, minimo e massimo, al momento del trapianto
- distribuzione status UNOS (1, 2A, 2B, 3) al momento del trapianto
- sopravvivenze di graft e paziente a 3 mesi, 1 anno e 3 anni (complessive, per status UNOS e per intervalli di MELD)

Bibliografia

1. Adam R, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356: 621-7.
2. Lin HM L, et al. Center-Specific graft and patient survival rates: 1997 United Network for Organ Sharing (UNOS) report. *JAMA* 1998; 280:1153-1160.
3. Kogan A, et al. Organ transplantation statistics in different countries: Internet review. *Tranplant Proc* 2003; 35: 641-42.
4. Samuel D, et al. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. *NEJM* 1993; 329:1842-7.
5. Roche B, et al. HBV DNA persistence 10 years after LT despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003; 38: 86-95.
6. Steinmuller T, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with HBV-related liver disease. *Hepatology* 2002; 35:1528-35.
7. Forman L, et al. The association between HCV infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2003; 122: 889-896.
8. Berenguer M, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38:34-41.
9. Liermann G, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single centre. *Hepatology* 2001; 33: 22-7.
10. Khettry U, et al. Liver transplantation for PBC, a long term pathologic study, *Liver Transpl* 2003; 9: 87-96.
11. Solano E, Liver Transplantation for Primary sclerosing cholangitis. *Transpl Proc* 2003; 35: 2431-2434.
12. Reich DJ, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 693-700.
13. Duclos-Vallee JC, et al. A 10-year follow-up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis. *Gut* 2003; 52: 893-7.
14. Onaca NN, et al. A correlation between the pre-transplantation MELD score and mortality in the first 2 years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:117-23.
15. Kim WR, et al. Reliability and validity of the NIDDK-QA instrument in the assessment of quality of life in ambulatory patients with cholestatic liver disease. *Hepatology* 2000; 32:924-29.
16. Karam V, et al. Longitudinal prospective evaluation of quality of life in adult patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 703-711.
17. Humar A, et al. Donor and recipient outcomes after adult living donor liver transplantation. *Liver transplant* 2003; 9: S42-44.
18. Onaca NN, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortalità in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:117-23.
19. Berenguer M, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41.
20. Cescon M, et al. Long term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl* Nov 2003; 9: 1174-80.
21. Black N, et al. High-quality clinical databases: breaking down barriers. *Lancet* 1999;353:1205-06.
22. Van der Meulen, et al. Assessing the quality of the data in a transplant registry: the European Liver Transplant Registry, *Transplantation* 2003; 75: 2164-67.
23. Karam V, et al. Quality control of the ELTR: results of audit visits to the contributing centers. *Transplantation* 2003; 75:2167-2173.
24. Kalpan E, et al. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
25. Peto R, Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patients. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
26. Parmar M, et al. A Practical approach. John Wiley, Chichester, 1995.
27. Gilks WR, et al. Analyzing transplant survival data. *Transplantation* 1986; 42: 46-49.
28. Smiths JMA, et al. Mortality rates after heart transplantation: how to compare centre-specific outcome data? *Transplantation* 2003; 75: 90-96.

Capitolo 8

Proposizione di Curriculum Formativo del Personale Medico Dedicato all'Area dei Trapianti di Fegato

La Medicina dei trapianti d'organo è una delle principali conquiste della medicina moderna ed attualmente rappresenta l'unico approccio curativo per un numero crescente di condizioni cliniche che portano all'insufficienza acuta o cronica degli organi addominali. A queste indicazioni, ormai classiche, si vanno aggiungendo con ritmo incalzante indicazioni per patologie metaboliche ed oncologiche. Il successo di questo approccio terapeutico ha portato ad un costante incremento del numero dei centri trapianti autorizzati, all'aumento della lista d'attesa, ed alla ricerca di innovazioni biologiche e chirurgiche atte ad aumentare la disponibilità di organi.

La Medicina del trapianto richiede conoscenze specifiche, venendosi sempre di più a configurare come una branca a sé. Infatti i medici coinvolti nei centri Trapianto devono: 1) conoscerne le implicazioni immunologiche e chirurgiche; 2) avere familiarità con numerosi tipi di protocolli immunosoppressivi ed essere capaci di adattarli al singolo paziente; 3) avere conoscenze di farmacologia e farmacodinamica; 4) avere una approfondita conoscenza della fisiopatologia e clinica dell'organo trapiantato; 5) possedere una competenza clinica nella cura del paziente con insufficienza d'organo terminale per poter gestire al meglio la popolazione in lista d'attesa; 6) conoscere i criteri di indicazione al trapianto, gli indici prognostici per i diversi organi, le procedure di selezione, i criteri di allocazione degli organi ed i criteri di "timing" del trapianto; 7) avere conoscenze di medicina intensivistica; 8) conoscere la gestione post-chirurgica, gestione dei drenaggi, monitoraggio intensivo; 9) essere in grado di gestire le complicanze a breve e lungo termine del trapianto; 10) conoscere come prevenire e trattare la recidiva di malattia; 11) essere in grado di riconoscere i diversi problemi clinici intercorrenti del trapiantato, che in virtù dello stato di immunosoppressione spesso hanno modalità di presentazione e storia naturale molto diversa rispetto al paziente non-immunodepresso; 12) conoscere le problematiche dei trapianti multiorgano; 13) avere familiarità con gli aspetti etici e medico-legali della donazione e della gestione delle priorità.

Sino ad oggi questo corpus di conoscenze non è stato sistematizzato in un corso accademico specialistico o di formazione post-laurea, e la formazione dei "trapiantologi" è sempre avvenuta tramite stage in qualche Centro estero o direttamente per aver lavorato per un certo periodo in un centro Trapianti. Con la continua crescita del numero di trapianti e dei Centri Trapianti le Facoltà di Medicina dovranno essere in grado di formare personale specificamente addestrato a questo fine.

1. Criteri di identificazione dei Centri idonei alla formazione

I requisiti di idoneità dei Centri Trapianti per la formazione del personale chirurgico, dei clinici e degli anatomico-patologi dedicati al trapianto di fegato **sono i seguenti**:

- Volumi di lavoro del Centro comprendenti:
 - ≥ 50 Trapianti anno
 - ≥ 100 Candidati valutati anno
 - ≥ 150 Pazienti in Follow-Up
- Outcomes del trapianto (sopravvivenza del paziente e del graft) nell'ambito della media nazionale, dopo normalizzazione dei dati per severità clinica del ricevente;
- Disponibilità di una Unità di Epatologia clinica, con Epatologo dedicato al trapianto;
- Disponibilità di un Servizio di Anatomia Patologica con Patologo dedicato al trapianto;
- Disponibilità di un Servizio di Endoscopia con esperienza nella diagnostica e terapia delle complicanze biliari;
- Applicazione/utilizzo di Tecniche innovative (Split/Vivente) in proporzione adeguata:
 - ≥ 20% dei trapianti ogni anno deve essere eseguito con le cosiddette “tecniche innovative” (split, prelievo da donatore vivente). In mancanza di ciò deve esistere rapporto collaborativo formalizzato con un altro centro, con attività tale da soddisfare il requisito, presso il quale il formando possa completare il training nell'ambito specifico.
 - ≥ 30 interventi/anno di chirurgia resettiva epatica (per HCC o metastasi)

1.1 La Formazione del Chirurgo del Trapianto di Fegato (CTF)

1.1.1 Obiettivi

Il CTF deve acquisire estesa conoscenza di tutti gli aspetti del trapianto, comprendenti: trattamento dei pazienti con epatopatia terminale, selezione dei candidati al trapianto, selezione dei donatori e matching donatore-ricevente, tecniche chirurgiche di prelievo e trapianto, trattamento post-operatorio precoce e a distanza, inclusi la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento medico/chirurgico delle complicanze, uso della terapia immunosoppressiva (inclusi gli effetti collaterali dei farmaci e le loro complicanze).

1.1.2 Durata

Il periodo di formazione del CTF deve avere una durata compresa tra 2 e 3 anni.

1.1.3 Esposizione ad attività specifiche

1. Selezione dei candidati ed inserimento in lista (partecipazione diretta al processo):
 - a) Trapianto da cadavere (valutazione di >30 casi ed inserimento in lista di >20);
 - b) Trapianto da vivente (valutazione di almeno 10 casi ed inserimento in lista di almeno 5);
2. Tecniche chirurgiche:
 - a) Prelievo intero da cadavere: partecipazione ad almeno 30 interventi di cui >15 come primo operatore;
 - b) Prelievo split da cadavere o prelievo da donatore vivente: partecipazione ad almeno 15 interventi di cui >5 come primo operatore;
 - c) Trapianto di fegato intero: partecipazione ad almeno 40 interventi di cui >20 come primo operatore;
 - d) Trapianto di fegato segmentario (da split o da donatore vivente): partecipazione a >10 interventi di cui almeno 5 come primo operatore;
 - e) Chirurgia nel trapiantato (revisione di anastomosi ecc.): partecipazione ad almeno 10 interventi di cui ≥ 5 come primo operatore.
3. Assistenza post-operatoria precoce in almeno 30 casi, inclusa l'esecuzione di almeno 15 biopsie epatiche eco-assistite, sotto supervisione, ed acquisizione della capacità di interpretare i segni istologici delle principali condizioni morbose epatiche post-trapianto.
4. Follow-up di almeno 30 pazienti trapiantati

1.2 Formazione dell'Epatologo del Trapianto di Fegato (ETF)

1.2.1 Obiettivi

L'ETF deve essere in possesso di una Specialità in Gastroenterologia o in Medicina Interna. Il Direttore della Scuola deve certificare che durante la Specialità, l'interessato ha effettivamente ottenuto una formazione che include il Livello 1° delle raccomandazioni dell'EASL (vedasi allegato). La formazione epatologica specifica può essere ottenuta tramite la frequenza ad un master di 2° livello in Epatologia (purché questo si tenga presso un Ospedale sede di Centro Trapianto), oppure con un Master di 2° livello in Medicina dei Trapianti.

L'ETF deve avere familiarità con i principi e la pratica clinica della gestione di epatopazienti affetti da epatopatia end-stage acuta o cronica; in particolare debbono essere inclusi i seguenti elementi: 1) esperienza nella gestione dei pazienti in lista con status di alta priorità, anche in ambiente intensivo e con complicanze come ascite refrattaria, idrotorace epatico, sindrome epatorenale, sindrome portopolmonare, sanguinamento da varici esofago-gestriche non dominabili endoscopicamente, encefalopatia portosistemica; 2) familiarità con le indicazioni dello shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) e gestione del paziente portatore di TIPS; 3) diagnosi, staging e terapia multimodale dello epatocarcinoma e del colangiocarcinoma, opzioni chirurgiche e non chirurgiche ed indicazioni al trapianto; 4) terapia delle epatiti virali pre e post trapianto; 5) gestioni delle epatiti acute fulminanti; 6) valutazione psicologica e sociologica del trapiantando e dell'abuso alcolico; 7) conoscenza di elementi di immunologia del trapianto; 8) diagnosi, prevenzione e terapia delle infezioni nel trapiantato; 9) epatopatie da farmaci ed interazioni farmacologiche; 10) supporto nutrizionale nel

paziente con epatopatia cronica; 10) indicazioni all'uso della radiologia interventistica nella diagnosi e terapia delle complicanze vascolari e biliari del trapianto; 11) diagnosi invasiva e non invasiva dell'ipertensione portale; 12) indicazioni al trapianto epatico da vivente, selezione dei donatori, considerazioni etiche, follow-up del donatore; 13) prevenzione e terapia della recidiva di malattia dopo trapianto; 14) conoscenza degli aspetti logistici ed organizzativi del trapianto epatico.

1.2.2 Durata

Il periodo di formazione dovrà avere una durata compresa tra uno e due anni.

1.2.3 Esposizione ad attività specifiche

1. Selezione dei candidati ed inserimento in lista
 - a) Coinvolgimento diretto nella valutazione e selezione di almeno 30 candidati a trapianto, di cui almeno uno multi-organo, e di almeno 5 candidati a donazione da vivente, nella loro discussione e presentazione alle riunioni di selezione.
2. Assistenza post-operatoria precoce
 - a) Coinvolgimento diretto nel follow-up (di almeno tre mesi) di almeno 30 pazienti trapiantati di fegato, sin dalla fase post-operatoria. Coinvolgimento diretto nella gestione delle cure mediche del ricevente, inclusa la fase intensiva, l'immunosoppressione, il trattamento del rigetto acuto, i problemi infettivi, le complicanze biliari e le recidive di malattia di base.
3. Follow-up
 - a) Partecipazione diretta alle visite di follow-up a distanza dei pazienti afferenti al Centro (almeno 100), finalizzata alla acquisizione di approfondita conoscenza dell'uso della terapia immunosoppressiva e delle modalità di gestione delle complicanze mediche.
 - b) Acquisizione della capacità di porre l'indicazione e di eseguire in prima persona almeno 15 biopsie eco-assistite, sotto supervisione, ed acquisizione della capacità di interpretare i segni istologici delle principali condizioni morbose epatiche post-trapianto.

E' auspicabile che la formazione di cui sopra avvenga nell'ambito di percorsi formativi accademici formalizzati (es: master universitari).

La Commissione raccomanda che la presenza di almeno un CTF ed un ETF "certificato" sia inserita tra i requisiti per la concessione di autorizzazione al trapianto di eventuali nuovi centri.

1.3 Formazione dell'Anatomopatologo del Trapianto di Fegato (ATF)

1.3.1 Obiettivi

La attività di diagnostica istopatologica relativa al trapianto di fegato si compone di diverse attività, tra loro integrate (vedi capitolo 9):

1. Diagnostica finalizzata al giudizio di idoneità del fegato da trapiantare
2. Accertamento di patologie del donatore per mezzo di riscontro autoptico
3. Valutazione macroscopica ed istologica dell'organo espantato

4. Diagnostica istopatologica del fegato trapiantato (follow-up)

Lo svolgimento delle attività sopra elencate necessita di esperienza in tutte le seguenti aree della diagnostica Anatomo-patologica:

1. diagnostica istopatologica generale e specialistica nella patologia del fegato;
2. diagnostica macroscopica, campionamento ed esame istologico di pezzi operatori;
3. diagnostica del riscontro autoptico.

La specializzazione in Anatomia Patologica è requisito propedeutico per ogni attività di diagnostica istopatologica in trapiantologia epatica.

Si propone che gli Specialisti anatomo-patologi afferenti ad una unità trapiantologica debbano:

1. Documentare una attività diagnostica autonomamente refertata in campo anatomo-patologico (senza ulteriori precisazione di patologia) non inferiore a 700 casi/anno. Dei 700 casi, almeno 100 devono essere stati eseguiti come diagnostica istopatologica intra-operatoria;
2. Documentare la esecuzione o la partecipazione (con firma di referto) a non meno di 10 riscontri autoptici/anno;
3. Documentare una attività diagnostica in campo epatologico non inferiore alla refertazione di 150 biopsie epatiche per anno, per un periodo non inferiore ai due anni consecutivi;
4. Documentare un training elettivo nella diagnostica istopatologica del trapianto epatico (periodo e modalità del training da determinare);
5. Documentare che una percentuale non inferiore al 20% dei crediti ECM obbligatori/anno siano stati ottenuti partecipando ad eventi formativi dedicati alle problematiche di patologia epatica, preferenzialmente in area trapiantologica;
6. Ove siano attivati programmi istituzionali di controllo di qualità della diagnostica istopatologica trapiantologica, è obbligatoria la partecipazione a tale attività.

2. Appendice

2.1 Sintesi del Documento EASL sulla formazione dell'epatologo

Il training in epatologia dovrebbe essere diviso in due livelli.

Il livello 1 mira ad introdurre nella formazione del gastroenterologo un adeguato periodo di training epatologico al fine di rendere questo specialista pienamente competente nel gestire l'ampio spettro dei problemi epatologici che si incontrano nella pratica gastroenterologica. Al training di livello 1 dovrebbero essere dedicati 12 mesi di formazione in epatologia durante la specialità di gastroenterologia. Questo tirocinio dovrebbe includere esperienze equamente ripartite tra il trattamento dei pazienti ricoverati con una varietà di disordini epatici e il trattamento del paziente ambulatoriale con malattia di fegato. Al tirocinante dovrebbe essere fornita l'opportunità di acquisire familiarità con le indicazioni al trapiantato di fegato.

Il livello 2 è invece studiato per preparare l'individuo alla pratica dell'epatologia, all'interno di centri accademici o in ospedali di riferimento di alta specialità. Il requisito minimo per il training di livello 2 include la preparazione dell'individuo alla diagnosi e al trattamento di tutti i tipi di malat-

tie del fegato, l'acquisizione di abilità procedurali e la competenza nell'eseguire consulenze epatologiche. Inoltre, parte essenziale del training di 2° livello è l'esperienza diretta nella valutazione dei pazienti candidati al trapianto di fegato e nel follow-up dei pazienti trapiantati.

La maggior differenza tra i due livelli di training sono l'esperienza nel trapianto di fegato e la durata del periodo complessivo di training dedicato all'epatologia. Il livello 1 dovrebbe fare parte integrante del periodo standard di formazione in gastroenterologia; un anno aggiuntivo è invece richiesto per raggiungere il livello 2, idealmente tramite la frequenza a Corsi Master.

2.2 Contenuto del programma EASL

Durante il periodo di training è essenziale l'insegnamento specialistico dei seguenti argomenti:

1. **Biologia e bio-patologia del fegato.** Questo include genetica, biochimica, biologia cellulare, biologia molecolare, immunologia e virologia.
2. **Diagnosi e trattamento dei pazienti con le seguenti malattie di fegato e del sistema biliare:**
 - a) Epatite acuta, virale, tossica, farmacologica, ecc.
 - b) Epatite acuta fulminante, incluso il trattamento dell'edema cerebrale, i disordini della coagulazione e le altre complicanze associate all'insufficienza epatica acuta. Sistemi epatici bioartificiali: principi e applicabilità.
 - c) Riconoscimento e diagnosi dell'epatite cronica e della cirrosi; diagnosi sierologica e biochimica dell'epatite cronica virale.
 - d) Complicanze della malattia di fegato avanzata: ascite, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea, sindrome epatorenale, prevenzione e trattamento del sanguinamento da varici e della gastropatia, osteopenia.
 - e) Diagnosi e trattamento delle cause non virali della malattia cronica di fegato come l'alcool, la steatoepatite non alcolica, la cirrosi biliare primitiva, l'epatite autoimmune, la colangite sclerosante, l'emocromatosi, la malattia di Wilson e il deficit di alpha-1-antitripsina.
 - f) L'epatocarcinoma: biologia molecolare e oncogenesi, profilassi primaria e secondaria, trattamento dei pazienti con carcinoma epatocellulare. Diagnostica per immagini del tumore epatico.
 - g) Calcolosi biliare, incluso l'uso appropriato delle terapie mediche e chirurgiche.
 - h) Disordini biliari ed epatici associati alla gravidanza.
 - i) Valutazione pre-operatoria e trattamento post-operatorio dei pazienti con malattie di fegato nota o con evidenza di disfunzione epatica.
 - j) Tossicità da farmaci ed interazione tra farmaci e fegato.
 - k) Trattamento antifibrogenico: razionale, stato attuale e future indicazioni.
3. **Prevenzione e terapia antivirale nell'epatite cronica da virus B, D e C (livello I).**
4. **Trattamento della coinfezione HCV/HIV (livello 2).**
5. **Uso di farmaci immunosoppressori (livello 2).**
6. **Diagnosi e trattamento delle malattie colestatiche croniche e delle malattie delle vie biliari congenite e pediatriche (livello 2).**
7. **Gestione clinica dei pazienti in lista per trapianto di fegato e dei pazienti già trapiantati,** inclusa la diagnosi e il trattamento del rigetto, la gestione delle complicanze dei farmaci immunosoppressori, il riconoscimento delle altre complicazioni associate al trapianto, dalle più comuni infezioni ai problemi vascolari e biliari (livello 2)

8. **Diagnosi e trattamento della recidiva di malattia di fegato dopo trapianto**, con particolare riguardo all'epatite da infezione virale (livello 2).
9. Un periodo minimo di sei mesi deve essere trascorso in un centro trapianti di fegato con un periodo di **rotazione nell'unità di terapia intensiva**. Ciò potrebbe richiedere che il tirocinante ruoti attraverso altri enti/istituti per completare questo tirocinio specialistico. I tirocinanti assisteranno nella valutazione del paziente per trapianto di fegato e apprenderanno tutte le fasi del processo del trapianto di fegato, compresa la selezione del paziente, il trattamento, le procedure operatorie, e il trattamento post-operatorio. Questi criteri includono almeno 3 mesi in un Centro trapianti attivo e 3 mesi dedicati alle attività di follow-up di pazienti trapiantati.
10. **Trattamento dei problemi nutrizionali** associati con la malattia cronica di fegato (livello 2).
11. Una sufficiente comprensione dei **principi dei disegni sperimentali della bio-statistica clinica** e dell'epidemiologia per interpretare criticamente la letteratura medica. (livello 2).
12. **Conoscenza dell'anatomia patologica del fegato**, compreso l'interpretazione istologica e le tecniche specifiche di patologia (livello 2).
13. **Conoscenza delle metodiche di imaging epatica e biliare** (esecuzione di ecografia, interpretazione di Tac e RM). Studio non invasivo della dinamica portale. (livello 2).
14. Training nell'esecuzione di biopsie epatiche eco-guidate (livello 2).
15. All'interno del programma il formando deve anche essere capace di comprendere i principi di base e di interpretare i risultati delle seguenti procedure quando applicabili ai disordini epatobiliari: endoscopia diagnostica e terapeutica, esami di medicina nucleare, colangiografia percutanea, TIPS e studio invasivo dell'emodinamica portale (livello 2).

2.3 Abilità procedurali richieste

Il tirocinante deve acquisire competenza nell'eseguire autonomamente le seguenti procedure, comprenderne le indicazioni e controindicazioni, identificarne le eventuali complicanze, nonché interpretarne i risultati.

1. Biopsia epatica percutanea ecoguidata; minimo 20 biopsie per il 1° livello di formazione e 60 per il 2° livello.
2. Endoscopia del tratto gastroenterico superiore inclusa la scleroterapia e il legamento delle varici esofagee e il trattamento delle varici gastriche (come richiesto nel tirocinio formale in gastroenterologia).
3. Paracentesi diagnostiche e terapeutiche; minimo 20 per il 1° livello e 40 per il 2° livello.

N.B. L'esperienza procedurale nell'ERCP non è inclusa all'interno del programma clinico di tutti i tirocinanti, ma è riservata a selezionati tirocinanti come procedura di livello più avanzato.

4. Training attraverso conferenze, seminari, recensioni della letteratura e lezioni
Nel programma si devono prevedere conferenze regolarmente programmate che includano delle lezioni didattiche, l'analisi della letteratura e dei seminari di ricerca. Si deve sviluppare esperienza nell'uso delle nuove tecnologie per la ricerca e il collegamento informatico (Internet, Telemedicina). I formandi dovranno tenere lezioni su argomenti scelti da loro (solo per i livello 2) e partecipare ad altre attività come conferenze, review sulla patologia, journal club e grandround sulle malattie epatiche. Lo specializzando ha un ruolo nell'insegnamento e nella super-



visione degli studenti durante la loro rotazione in gastroenterologia e/o epatologia. Si dovranno seguire corsi di perfezionamento post-laurea organizzati da società scientifiche epatologiche nazionali o internazionali e si dovranno anche frequentare attivamente meetings nazionali ed internazionali epatologici, come l'EASL e/o l'AASLD, l'AISF.

5. Training di ricerca in epatologia

Tutti i formandi sono tenuti a partecipare a progetti di ricerca durante il periodo di formazione. La ricerca può essere sia di tipo clinico che di base. Nel livello 2 il formando dovrebbe essere attivamente coinvolto nel disegno della ricerca, nella sua pianificazione e svolgimento. I risultati di questo lavoro dovrebbero essere presentati ad un meeting internazionale o nazionale e dovrebbe derivarne la pubblicazione di manoscritti accettati da riviste di epatologia e/o gastroenterologia peer-reviewed.

Capitolo 9

Il Patologo nel Trapianto di Fegato

L'anatomo-patologo è una delle figure professionali coinvolte nella attività trapiantologica.

Le competenze richieste al patologo operante in attività trapiantologiche ne configurano una figura professionale peculiare per percorso formativo e collocazione operativa. La matrice culturale e la professionalità richieste sono quelle proprie dell'anatomo-patologo generale, con competenza nelle aree diagnostiche della surgical pathology, della istopatologia biptica e della pratica autoptica. Tali esperienze costituiscono pre-requisito per due competenze specialistiche: a) pratica elettiva nella diagnostica anatomo-patologica dell'organo specifico (al di fuori del contesto trapiantologico), b) specifica esperienza nella patologia conseguente/associata al trapianto.

Nella trapiantologia epatica, le competenze sopra elencate caratterizzano una specifica figura di referente anatomo-patologo, con elettive conoscenze/esperienze nei seguenti campi:

- a) fisiopatologia del fegato,
- b) patologie di tipo medico e chirurgico del fegato nativo e trapiantato,
- c) immunopatologia,
- d) indagini strumentali/laboratoristiche pertinenti il fegato e/o utilizzate nella diagnostica dell'organo nativo e trapiantato,
- e) patologia neoplastica epiteliale e non-epiteliale (non-correlata e correlata alla immuno-depressione),
- f) patologia infettiva di tipo opportunistico.

Per i requisiti curriculari del patologo trapiantologo si rimanda al capitolo 8.

1. Ruolo del Patologo nella Trapiantologia Epatica

Il patologo ha un ruolo in ognuna delle situazioni seguenti:

1. Valutazione del candidato al trapianto
2. Valutazione del donatore
3. Diagnostica anatomo-patologica del fegato prelevato
4. Valutazione del graft
 - 4.1 valutazione del graft sostituito a causa di primary non-function
 - 4.2 nel follow-up

1.1 Valutazione del Candidato al Trapianto

Nella maggioranza dei casi l'indicazione al trapianto è costituita da cirrosi ad eziologia nota. In tali condizioni, la valutazione istologica del candidato al trapianto è opzionale. Ove la malattia di base del candidato non sia completamente chiarita, può essere utile la rivalutazione di eventuali preparati istologici acquisiti nel corso della malattia. Le informazioni derivabili dalla rivalutazione di tali accertamenti possono essere utili nella previsione di recidiva di malattia.

La revisione presso il Centro Trapianti delle pregresse biopsie del candidato è sempre raccomandata quando: a) non sia disponibile una diagnosi conclusiva sull'epatopatia che costituisce indicazione al trapianto, b) in presenza di lesioni epatiche focali e/o di lesioni extraepatiche, la cui caratterizzazione influisce sull'eleggibilità al trapianto.

1.2 Valutazione del Donatore

Le principali finalità dell'esame anatomo-patologico del donatore sono:

- a) escludere la presenza di neoplasie maligne (specie se in stadio avanzato);
- b) escludere la presenza di lesioni epatiche correlate ad alto rischio di primary non-function.

La problematica delle neoplasie maligne del donatore ha assunto particolare rilievo in seguito all'utilizzo di donatori marginali.

È raccomandato che, dopo l'espianto, tutti i cadaveri siano sottoposti ad autopsia completa (con esame istologico di tutti visceri, campionamento casuale comprensivo del midollo osseo] e di lesioni focali macroscopicamente sospette, per la ricerca di neoplasie occulte o di patologia sistemica non neoplastica ignota (esempio emocromatosi). E' cruciale che il patologo sia informato della storia clinica del donatore (ove disponibile). Le eventuali neoplasie maligne devono essere stadiate e le conclusioni diagnostiche tempestivamente comunicate con nota scritta. Ove sia ritenuto necessario, l'esame autoptico può essere integrato da esami istologici realizzati con procedura rapida (esame istologico per congelamento o esame istologico con processazione rapida in 4-5 ore) delle eventuali lesioni rilevate dal riscontro autoptico o sospettate a seguito di pregressi accertamenti strumentali. La scelta del metodo di processazione (rapido o routinario) del campione da esaminare è condizionata dal quesito diagnostico e dalla tradizione del centro. E' a tal proposito importante che la scelta concernente la priorità da assegnare alle indagini istologiche sia condivisa con l'equipe chirurgica. Quando la scelta del metodo di processazione istologica sia compatibile con la priorità della risposta attesa, è preferibile procedere ad esame istologico con processazione rapida (4-5 ore). A tal proposito, è opportuno ricordare che l'esame istologico per congelamento (i.e. estemporaneo) è gravato da limitazioni della sensibilità/specificità. Queste riguardano, in particolare, la interpretazione di lesioni papillari della mammella e follicolari della tiroide, di carcinomi prostatici ad elevato grado di differenziazione e di neoplasie cutanee. In tali situazioni, è possibile che la diagnosi proposta sul campione istologico congelato venga differita ad una fase successiva, che possa utilizzare una tecnica di processazione istologica standard (che necessita di tempi superiori a quelli massimi di conservazione del graft epatico).

In donatori infetti da virus epatitici, l'esame istologico (estemporaneo o con tecnica di routine) del fegato deve valutare il grado e lo stadio della eventuale malattia epatica.

Per la prevenzione della primary non function, è indispensabile escludere la presenza di steatosi macro-vescicolare severa (>50-60%). E' utile ricordare che prolungata esposizione all'aria del campione bioptico può determinare grave sottostima della steatosi. La steatosi micro-vescicolare non influenza l'outcome del trapianto, è spesso legata alla prolungata terapia rianimatoria ed è reversibile. Per una ulteriore disamina delle problematiche correlate alla presenza di steatosi, si rimanda al capitolo n.2.

Sarebbe consigliabile che il patologo assistesse il chirurgo nell'ispezione del graft e nella fase di campionamento bioptico (back-table). È raccomandato che il campione di tessuto epatico sia esaminato con tecnica rapida.

Per ciò che concerne il ruolo del patologo nella valutazione del donatore vivente, si rimanda al capitolo n. 3.

1.3 Valutazione del Fegato prelevato

L'esame istologico del fegato espuntato è obbligatorio. Nel 10% dei casi l'esame morfologico (macroscopico, istologico, immunoistochimico e molecolare) del fegato espuntato aggiunge informazioni significative per il management clinico post-trapianto. Il caso più frequente è il riscontro incidentale di epatocarcinoma.

L'esame del fegato prelevato include la valutazione dell'organo, delle strutture vascolari/ biliari dell'ilo e l'esame della colecisti (se presente). L'esame macroscopico del fegato richiede la esecuzione di sezioni macroscopiche seriate (condotte ad intervalli di cm 0.5) al fine di identificare lesioni focali di piccole dimensioni. Ogni lesione macroscopica ed ogni area con caratteristiche diverse da quelle del tessuto circostante deve essere campionata per l'esame istologico. E' raccomandato che il campionamento per esame istologico non comprenda tessuto esclusivamente sottocapsulare. In sede sottocapsulare, infatti, sono frequenti lesioni non specifiche che possono indurre sovrastima del danno epatico. E' raccomandato il campionamento di tutti i segmenti epatici, della colecisti e delle strutture dell'ilo. È utile la identificazione topografica di tutte le aree campionate; tale accorgimento consente di correlare i dati acquisiti dall'esame anatomo-patologico con i risultati derivati da precedenti tecniche di immagine.

Il rapido trasporto del fegato in laboratorio ne permette il campionamento "a fresco" conservabile a basse temperature (-80C°) per successivi approfondimenti diagnostici e/o di ricerca.

1.3.1 Valutazione Anatomo-Patologica di Graft non funzionanti

Le cause di perdita del graft sono correlate con il tempo trascorso dal trapianto. Lo scopo dell'esame anatomo-patologico del graft espuntato è quello identificare le cause della perdita dell'organo. Questo richiede una valutazione macroscopica ed istologica, integrata con tutti i dati clinici e, talora, anche con i quadri patologici documentati da precedenti esami istologici.

L'approccio all'esame patologico del graft espuntato è sovrapponibile a quello del fegato nativo di cui sopra e richiede speciale attenzione all'esame delle strutture dell'ilo, sia vascolari che biliari.

1.3.2 Valutazione del Graft nel follow-up Post-Trapianto

La procedura diagnostica di elezione per la diagnostica istopatologica nel post-trapianto è la biopsia (le modalità di acquisizione del campione bioptico possono variare nel singolo caso). Sensibili limitazioni alla interpretazione del quadro morfologico possono conseguire all'acquisizione di campioni bioptici di piccole dimensioni (calibro dell'ago, lunghezza/integrità del campione agobioptico, superficialità del prelievo, etc). Il referto istologico deve espressamente menzionare la eventuale presenza di tali limitazioni.

E' possibile che il chirurgo concordi con il patologo di riferimento la processazione rapida dei campioni bioptici. Questa consente di ottenere in 4-6 ore preparati colorati in ematossilina-eosina, adeguati ai fini diagnostici. La processazione rapida non dovrebbe essere utilizzata in assenza di urgenza clinica (modificazione dello schema terapeutico in atto o provvedimenti terapeutici in urgenza). Le controindicazioni al prelievo bioptico sono in gran parte sovrapponibili a quelle nel soggetto non trapiantato. Le biopsie possono essere eseguite per protocollo o in presenza di specifiche indicazioni clinico-biochimiche. Le indicazioni all'esame istologico nel post-trapianto sono numerose e strettamente correlate al tempo trascorso dall'epoca del trapianto. A causa della immunodepressione, i dati clinci non sempre consentono un corretto inquadramento della alterata funzionalità del graft. In

molti casi, ed in particolare per la diagnosi/esclusione di rigetto, la biopsia epatica costituisce il gold standard diagnostico. Nella diagnostica del rigetto è opportuno fare riferimento agli schemi proposti dal gruppo di Banff.

Per la complessità dei quadri anatomico-clinici, spesso caratterizzati dalla coesistenza di più noxae patologiche, è obbligatorio che i quadri istologici siano interpretati alla luce dei parametri clinici: il patologo trapiantologo, non è il depositario di una diagnosi "finale", ma piuttosto colui che, interagendo con il curante, ne determina la scelta terapeutica.

Bibliografia

1. Demetris AJ. The pathology of liver transplantation (Review). *Curr Probl Surg* 1990; 7:117-178.
2. Demetris AJ, et al. Pathology of Liver Transplantation. In: *Transplantation of the Liver*, (Busuttil RW and Klintmalm GB eds). Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996:681-723.
3. Kakizoe S, et al. Frozen section of liver biopsy for the evaluation of liver allografts. *Transplant Proc* 1990; 22: 416-417.
4. Markin RS, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56:1403-1409.
5. Hubscher SG, Portman BC. Transplantation Pathology. In: „Pathology of the liver“. RNM Mc Sween, AD Burt, BC Portman, KG Ishak, PJ Scheuer, PP Anthony eds. Churchill Livingstone, London 2002.
6. Quiroga J, et al. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. *Hepatology* 1991; 14: 1054-1062.
7. Anonymous. Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology* 1995; 22: 648-654.
8. Anonymous. Banff Schema for Grading Acute Liver Allograft Rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25 : 658-663.
9. Demetris AJ et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: Working Recommendations for the Histopathologic Staging and Reporting of Chronic rejection. *Hepatology* 2000; 31: 792-799.



QUADRI ISTOLOGICI CARATTERISTICI

SCHEDE SINOTTICHE

Danno da Preservazione/Riperfusione

Questo termine si riferisce ad una serie di lesioni istologiche che si realizzano in un qualunque momento compreso tra la fase agonica del donatore e l'impianto nel ricevente. Queste lesioni comprendono: alterazioni degli endoteli sinusoidali, degenerazione idropica, steatosi e necrosi focale degli epatociti, infiltrato flogistico granulocitario, corpi acidofili e colestasi.

Il danno endoteliale è verisimilmente legato alla fase di ischemia fredda ed è difficile da rilevare nei preparati istologici di routine. Il danno epatocellulare, in particolare la steatosi, è invece caratteristico della ischemia calda. La degenerazione idropica (o balloniforme) degli epatociti e l'infiltrato granulocitario sono lesioni da riperfusione comunemente osservabili nelle biopsie ottenute nell'immediato post-trapianto. La degenerazione balloniforme che persista oltre le due settimane, deve essere ascritta ad altre cause. L'infiltrato di neutrofili è di solito indicativo di un danno da riperfusione ed è raramente osservabile nelle biopsie pre-impianto. La patogenesi del danno da conservazione/riperfusione non è ancora completamente chiarita.

Le lesioni da preservazione/riperfusione sono in genere reversibili. Tuttavia, in alcuni casi, esse possono rappresentare manifestazione precoce di un danno più severo che può comparire alcuni giorni o settimane dopo il trapianto.

Colestasi funzionale

Il rilievo di colestasi è comune nelle biopsie ottenute nell'immediato post-trapianto e può essere ricondotta differenti meccanismi etiopatogenetici (infezioni virali, sepsi, rigetto, occlusione biliare, tossicità di farmaci). Con il termine colestasi funzionale si fa riferimento ad una sindrome colestatica "pura" che si realizza in assenza di fattori etiologici noti.

Istologicamente si caratterizza per la presenza di trombi biliari nella zona 2 e 3 dell'acino epatico, spesso associati a degenerazione balloniforme degli epatociti.

Si ritiene che questo tipo di colestasi sia una manifestazione del danno da riperfusione. Regredisce spontaneamente, anche se in alcuni casi può persistere per alcune settimane.

Colestasi meccanica

Consegue a stenosi o occlusione delle vie biliari. Il danno biliare può essere dovuto a lesioni fibro-cicatriziali post chirurgiche o a lesioni di tipo ischemico (trombosi arteriosa, ipovascolarizzazione arteriosa dei dotti biliari).

I quadri morfologici sono sovrapponibili a quelli che si osservano in soggetti non trapiantati. Le lesioni istologiche si manifestano gradualmente in 4-5 settimane dall'inizio dell'ostruzione e comprendono:

- Edema e flogosi linfo-granulocitaria degli spazi portal
- Proliferazione duttulare biliare marginale, talora associata a flogosi granulocitaria
- Metaplasia biliare degli epatociti (espressione di citocheratine biliari a basso peso molecolare, quali la citocheratina 7)
- Trombi biliari (bilirubinostasi)

- Degenerazione piumosa degli epatociti (colatostasi)
- Fibrosi

Una ostruzione incompleta delle vie biliari può manifestarsi con quadri patologici simili al rigetto acuto o alla epatite virale. In alcuni casi solo la accurata correlazione con il quadro clinico e colangiografico permette la diagnosi differenziale

La colestasi meccanica non trattata oppure non responsiva alla terapia può evolvere in cirrosi di tipo biliare.

Nelle sue fasi più avanzate, la colestasi meccanica deve essere distinta dal rigetto cronico.

Nel rigetto cronico in genere manca la proliferazione duttulare marginale. In alcuni casi la diagnosi differenziale tra i due processi può essere complicata: la storia clinica (in particolare i dati radiologici) è fondamentale per il corretto inquadramento delle lesioni.

Rigetto Acuto

Il sospetto clinico di rigetto acuto costituisce una delle principali indicazioni all'esame istologico nel post-trapianto. Ciò in ragione del fatto che anomalie della funzionalità epatica possono sottendere condizioni clinico-patologiche differenti che richiedono approcci terapeutici affatto differenti.

È considerato adeguato ai fini della diagnosi di rigetto acuto, un campione biotipico che comprenda un numero di spazi portali non inferiore a 5.

La diagnosi di rigetto acuto si basa sul rilievo morfologico di tre tipi di lesione:

- a. infiltrato flogistico misto degli spazi portali, comprendente linfociti attivati con immunofenotipo T, granulociti neutrofili ed eosinofili e cellule di tipo blastico
- b. infiammazione sub-intimale dei vasi venosi portali e/o centrolobulari, talora associata ad attivazione e slaminamento del rivestimento endoteliale
- c. infiammazione e danno dei dotti biliari interlobulari

La diagnosi di rigetto acuto viene posta quando si osservano contemporaneamente almeno due di queste lesioni morfologiche.

Lesioni accessorie (drop-out epatocitario, bilirubinostasi, infiltrato linfocitario dei sinusoidi, ecc.), il cui rilievo non è obbligatorio per la diagnosi di rigetto acuto, possono completare il quadro istologico.

La presenza di venulite centrolobulare con necrosi coagulativa degli epatociti pericentrali è caratteristica dei quadri di rigetto acuto severo ed è considerata lesione suggestiva di evoluzione in cronicità.

Una volta posta inequivocabilmente la diagnosi di rigetto acuto, occorre valutarne la severità.

Ai fini della graduazione del rigetto acuto è raccomandato l'utilizzo dello schema di Banff.

Questo sistema prevede una definizione descrittiva del grado di rigetto (indeterminato, lieve, moderato, severo) che si basa sulla valutazione complessiva della severità del danno infiammatorio secondo lo schema riportato in Tavola 1.

È opportuno completare il referto con la valutazione semiquantitativa delle lesioni elementari che

compongono il quadro del rigetto acuto secondo i criteri definiti dal Rejection Activity Index (RAI) e riportati in Tavola 2. Nei casi in cui accanto al rigetto acuto si rilevi la presenza di un processo infiammatorio di differente natura (i.e. recidiva di epatite virale), la graduazione delle lesioni da rigetto può essere difficile o impossibile.

Grading of Acute Liver Allograft Rejection	
Global Assessment	Criteria
Indeterminate	Portal inflammatory infiltrate that fails to meet the criteria for the diagnosis of acute rejection
Mild (grade I)	Rejection infiltrate in a minority of the triads, that is generally mild, and confined within the portal spaces
Moderate (grade II)	Rejection infiltrate, expanding most or all of the triads
Severe (grade III)	As above for moderate, with spillover into periportal areas and moderate to severe perivenular inflammation that extends into the hepatic parenchyma and is associated with perivenular hepatocyte necrosis

Tavola 1: Schema di Banff per la graduazione del rigetto acuto

REJECTION ACTIVITY INDEX (RAI)		
category	Criteria	Score
Portal Inflammation	Mostly lymphocytic inflammation involving, but not noticeably expanding, a minority of the triads	1
	Expansion of most or all of the triads, by a mixed infiltrate containing lymphocytes with occasional blasts, neutrophils and eosinophils	2
	Marked expansion of most or all of the triads by a mixed infiltrate containing numerous blasts and eosinophils with inflammatory spillover into the periportal parenchyma	3
Bile Duct Inflammation/ Damage	A minority of the ducts are cuffed and infiltrated by inflammatory cells and show only mild reactive changes such as increased nuclear:cytoplasmic ratio of the epithelial cells	1
	Most or all of the ducts infiltrated by inflammatory cells. More than an occasional duct shows degenerative changes such as nuclear pleomorphism, disordered polarity and cytoplasmic vacuolization of the epithelium	2
	As above for 2, with most or all of the ducts showing degenerative changes or focal luminal disruption	3
Venous Endothelial Inflammation	Subendothelial lymphocytic infiltration involving some, but not a majority of the portal and/or hepatic venules	1
	Subendothelial infiltration involving most or all of the portal and/or hepatic venules	2
	As above for 2, with moderate or severe perivenular inflammation that extends into the perivenular parenchyma and is associated with perivenular hepatocyte necrosis	3
Total RAI Score = _/9		

Tavola 2: schema per la graduazione semiquantitativa delle lesioni da rigetto acuto

Rigetto Cronico

è definito rigetto cronico un danno immunomediato, istologicamente caratterizzato da:

- a. arteriopatia obliterativa (rami di grande e media taglia)
- b. danno e scomparsa di piccoli dotti biliari (< 60)

Il termine “rigetto duttopenico” è sinonimo di rigetto cronico.

Lesioni lobulari di comune rilievo in casi di rigetto cronico sono:

- a. colestasi epato-canalicolare centroacinare,
- b. agglomerati intrasinusoidali di cellule schiumose,
- c. atrofia o degenerazione balloniforme degli epatociti della zona 3,
- d. sclerosi perivenulare.

I criteri diagnostici minimi per la diagnosi di rigetto cronico sono:

- a. atrofia/picnosi della maggior parte dei dotti biliari, con o senza scomparsa di dotti,
- b. dimostrazione certa di arteriopatia obliterativa a cellule schiumose,
- c. duttopenia in oltre il 50% degli spazi portalari.

L'arteriopatia obliterativa è di difficile rilievo nei campioni agobiottici, che generalmente non comprendono rami arteriosi di media e grande taglia. Suggestiscono la presenza di arteriopatia obliterativa:

- a. perdita di arteriole e arterie di piccola taglia (< 20) in oltre il 20% degli spazi portalari,
- b. degenerazione balloniforme e scomparsa/atrofia degli epatociti della zona 3,
- c. sclerosi perivenulare.

Per la valutazione della duttopenia/arteriopenia, maggiore è il numero degli spazi portalari contati e maggiore è l'accuratezza della valutazione. Questo può anche richiedere l'esame di biopsie multiple sequenziali.

Ai fini della diagnosi di rigetto cronico è considerato adeguato un campione biottico che comprenda un numero di spazi portalari non inferiore a 10.

Diagnosi differenziale con il rigetto cronico:

- a. epatiti virali ricorrenti (in particolare l'epatite da virus C),
- b. malattie biliari ricorrenti,
- c. colangiopatia ischemica.

Stadiazione del rigetto cronico

Costituisce problema centrale nella diagnostica istopatologica del rigetto cronico, la differenziazione tra le fasi iniziali (suscettibili di regressione) e le fasi tardive (generalmente irreversibili). In analogia con la terminologia utilizzata nelle epatiti croniche, le fasi di progressione del rigetto sono definite “stadi”. Si distinguono uno stadio precoce ed uno stadio tardivo di rigetto cronico.

Per la definizione degli stadi di rigetto cronico si raccomanda l'utilizzo dello schema di Banff di seguito riportato.

Structure	Early chronic rejection	Late chronic rejection
Small bile ducts (<60 nm)	Degenerative changes involving a majority of ducts: eosinophilic transformation of cytoplasm; increased N:C ratio; nuclear hyperchromasia; uneven nuclear spacing; ducts only partially lined by biliary epithelial cells Bile duct loss <50% of portal tracts	Degenerative changes in remaining bile ducts Loss in $\geq 50\%$ of portal tracts
Terminal hepatic venules and zone 3 hepatocytes	Intimal/luminal inflammation Lytic zone 3 necrosis and inflammation Mild perivenular fibrosis	Focal obliteration Variable inflammation Severe (bridging) fibrosis
Portal tract hepatic arterioles	Occasional loss involving <25% of portal tracts	Loss involving >25% of portal tracts
Other	So-called "transition" hepatitis with spotty necrosis of hepatocytes	Sinusoidal foam cell accumulation Marked cholestasis
Large perihilar hepatic artery branches	Intimal inflammation, focal foam cell deposition without luminal compromise	Luminal narrowing by subintimal foam cells Fibrointimal proliferation
Large perihilar bile ducts	Inflammation damage and focal foam cell deposition	Mural fibrosis

Infezione da Citomegalovirus (CMV)

È una delle più comuni infezioni opportunistiche che si osservano nel post-trapianto.

Il quadro istologico tipico si manifesta in soggetti con elevata immunodepressione e/o in presenza di sierologia negativa prima del trapianto e/o in soggetti che non abbiano ricevuto alcun trattamento antivirale. È caratterizzato dalla presenza di microascessi o microgranulomi associati a necrosi epatocitaria focale e a ipertrofia delle cellule di Kupffer. Le cellule infettate contengono le classiche inclusioni nucleari o citoplasmatiche, nelle quali le indagini immunoistochimiche documentano la presenza del virus.

La presentazione della infezione con i quadri tipici è oggi più rara in conseguenza dei cambiamenti nei regimi terapeutici e le classiche inclusioni citomegaliche, diagnostiche dell'infezione, sono spesso assenti. È possibile osservare flogosi portale linfo-plasmacellulare di basso grado associata a lesioni duttali.

In presenza di manifestazioni istologiche "atipiche" la infezione da CMV deve essere differenziata da epatiti acute causate da virus epatotropi e dalla infezione da EBV.

Recidiva di Epatite da Virus C

Nelle fasi iniziali della reinfezione, sebbene i livelli di viremia siano già elevati, è difficile osservare lesioni direttamente riferibili ad HCV. Steatosi e corpi acidofili rappresentano le lesioni più precoci attribuibili alla recidiva della epatite C. Un quadro di epatite lobulare di basso grado è in genere osservabile tra 2 e 4 mesi dopo il trapianto. Nelle fasi croniche le manifestazioni morfologiche sono simili a quelle dei soggetti non trapiantati.

La recidiva C, sia pure raramente, può manifestarsi in forma di epatite fibrosante colestatica. Altre manifestazioni atipiche sono rappresentate dalla presenza di degenerazione balloniforme centroacinare che deve essere differenziata da lesioni di tipo ischemico.

La recidiva di epatite C deve essere differenziata dal rigetto.

Recidiva di Epatite da Virus B

Si manifesta tra 6 e 8 settimane dopo il trapianto. La diagnosi è sospettata clinicamente e confermata con l'esame istologico.

I quadri patologici sono generalmente simili a quelli che si osservano nei soggetti non trapiantati.

Il quadro istologico è correlato con le fasi della recidiva di infezione:

- a. Fase iniziale (periodo di incubazione; primi 3 mesi post-trapianto): non si osservano, in genere, lesioni istologiche direttamente riferibili al virus se si fa eccezione per un lieve disarrangiamento epatocitario. In questa fase è già possibile documentare con immunoistochimica la presenza di antigeni core nel citoplasma e/o nel nucleo degli epatociti.
- b. Fase precoce (1-6 mesi post-trapianto): si osserva una epatite lobulare lieve con o senza flogosi portale.
- c. Fase cronica (oltre 6 mesi post-trapianto): si osservano i quadri tipici della epatite cronica virale, con presenza di epatite porto/peroportale

Nel post-trapianto, la recidiva di epatite B si può manifestare con quadri atipici, quale quello definito epatite colestatica fibrosante. Si tratta di una forma caratterizzata da fibrosi periportale, diffuse alterazioni degenerative degli epatociti e colestasi associata a proliferazione colangiolare, in assenza di significativa flogosi portale e lobulare. Le indagini immunoistochimiche dimostrano diffusa presenza di HBs e/o HBcAg

Malattie linfo-proliferative post-trapianto (PTLD)

Le malattie linfoproliferative sono una peculiare complicanza nel follow-up a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto. Sono generalmente associate ad infezione da EBV e costituiscono uno spettro morfologico-biologico di lesioni proliferative che vanno da forme di iperplasia linfoide a linfomi ad alto grado di malignità.

La classificazione WHO distingue tre forme di PTLD:

- a. forme precoci policlonali: iperplasia plasmocitica reattiva o quadri simil-mononucleosi
- b. PTLD polimorfe (mono o policlonali)
- c. PTLD monomorfe (monoclonali)

Le PTLD polimorfe costituiscono un quadro tipico del post-trapianto, mentre le forme monomorfe comprendono quadri di linfomi sovrapponibili a quelli che compaiono in soggetti non trapiantati. Le fasi precoci sono suscettibili di regressione.

Le lesioni istologiche sono generalmente rappresentate da infiltrato portale associato o meno a infiltrato lobulare.

È necessario tipizzare (con metodiche immunoistochimiche e/o di biologia molecolare) l'infiltrato linfocitario (marcatori di differenziazione B e T) e verificarne la mono/policlonalità (catene kappa/lambda). La progressione verso le forme aggressive (linfomi ad alto grado) è caratterizzata dalla progressiva scomparsa della componente plasmacellulare e di altre forme cellulari mature dell'infiltrato.

La principale diagnosi differenziale è con il rigetto acuto di grado moderato/severo.

APPENDICE

Informazione e consenso informato

Criteri generali

Qualsiasi intervento in campo sanitario non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato il proprio consenso libero e informato. Questa persona riceve preventivamente un'informazione adeguata in merito allo scopo e alla natura dell'intervento nonché alle sue conseguenze ed ai suoi rischi. La persona interessata può liberamente ritirare il proprio consenso in qualsiasi momento (Consiglio d'Europa, Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo riguardo alla applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina – Oviedo 4 aprile 1997)

Si ritiene indicato che il consenso informato scritto sia suddiviso in due parti. La prima in cui vengono dettagliati vantaggi, rischi, disagi e modalità esecutive delle procedure proposte con la dichiarazione sottoscritta da parte della persona della piena comprensione dell'intervento proposto e della completezza dell'informazione ricevuta. La seconda nella quale viene sottoscritta dalla persona il consenso all'intervento proposto

E' buona norma prevedere una dichiarazione sottoscritta di ritiro del consenso che in qualsiasi momento la persona ha diritto di esercitare

Consenso informato al trapianto di fegato (dalle procedure di screening per l'idoneità, alla messa in lista d'attesa, all'intervento chirurgico, alle procedure di follow-up)

Si ritiene indicato ottenere consenso informato fin dalla fase iniziale di screening, in quanto il candidato all'inserimento in lista viene sottoposto ad accertamenti clinici non esenti da rischio e finalizzati ad un beneficio (l'inserimento in lista) che può mancare (emergenza di criteri di esclusione assoluta)

Il consenso informato deve contenere in maniera esplicita informativa relativa a tutto il complesso delle procedure correlate al trapianto secondo i punti elencati di seguito. Per gli accertamenti ed i trattamenti previsti/prevedibili sono da esplicitarsi i benefici, i rischi, i disagi e le modalità esecutive di ciascuno (incluse da questo momento nella definizione generica di descrizione).

Beneficio del trapianto con indicazione dei tassi di sopravvivenza patologia-correlati

Criteri di inclusione ed esclusione (con indicazione che gli esiti degli accertamenti di screening iniziale possono portare all'esclusione dall'inserimento in lista e dal trapianto)

Elenco e descrizione delle procedure diagnostiche della fase di screening

Criteri di stadiazione nella lista d'attesa

Stima dei tempi di attesa e riferimento ai criteri di assegnazione dell'organo. Indicazione che non esiste la garanzia assoluta che sia possibile avere a disposizione un fegato da donatore cadavere in tempo utile e che molti pazienti muoiono in lista d'attesa.

Elenco e descrizione degli accertamenti e loro periodicità prevista durante la permanenza in lista d'attesa

Elenco e descrizione dei trattamenti previsti in lista d'attesa con particolare riguardo al trattamento dell'HCC.

Descrizione delle procedure di assistenza bio-meccanica (bio-fegato) in attesa di organo idoneo. ???
si può fare accenno all'inclusione in eventuali protocolli sperimentali

Descrizione della possibilità di ricevere un organo da donatore non ottimale o ad alto rischio (vedi capitolo 2), con particolare riferimento al trapianto in situazioni di urgenza.

Descrizione della possibilità di ricevere una parte di fegato (split)

Indicazione dei rischi infettivi e tumorali connessi alla donazione d'organo e delle procedure atte a ridurli

Descrizione dell'intervento chirurgico

Descrizione della possibilità di ritrapianto precoce

Descrizione dei trattamenti post-operatori

Indicazione delle complicanze a breve e lungo termine del trapianto e del trattamento immunosoppressivo, con particolare riguardo al rigetto

Descrizione delle terapie, degli accertamenti e loro periodicità nel follow-up post-trapianto

Utilizzo di campioni di sangue e tessuti a fine di ricerca

Utilizzo dei dati clinici a fini di ricerca (secondo le norme stabilite dal Garante per la gestione dei dati personali)

Il consenso informato va periodicamente rivisto e aggiornato alla luce di modifiche degli elementi informativi e delle procedure previste.

Si ritiene fortemente indicato che i consensi informati ed i relativi aggiornamenti siano sottoposti per approvazione al locale Comitato Etico di riferimento e che facciano parte della documentazione ufficiale della struttura sanitaria di appartenenza secondo i criteri della Qualità in Medicina.

Allorché si tratti di minore, interdetto o inabilitato il consenso agli interventi diagnostici e terapeutici, nonché al trattamento dei dati sensibili, deve essere espresso dal rappresentante legale. In caso di opposizione da parte del rappresentante legale al trattamento necessario e indifferibile a favore di minori o di incapaci, il medico è tenuto a informare l'autorità giudiziaria. (Art.33 Codice Deontologico)

Allorché sussistano condizioni di urgenza e in caso di pericolo per la vita di una persona, che non possa esprimere, al momento, volontà contraria, il medico deve prestare l'assistenza e le cure indispensabili. (Art. 44 Codice Deontologico)

Relazione scritta dettagliata sui criteri di esclusione dall'accesso in lista o di esclusione definitiva dalla permanenza in lista d'attesa va in questi casi consegnata al paziente

Periodica informazione va fornita al paziente in forma scritta sulla situazione in lista d'attesa, con particolare riguardo alle motivazioni di eventuali sospensioni temporanee

Donazione da vivente (LDLT)

L'attività di LDLT è al momento sottoposta a valutazione sperimentale (farsi mandare gli estremi dal CNT)

Consenso informato da parte del ricevente secondo i criteri al punto 12.3 e che faccia specifica menzione del ricorso alla donazione da vivente con particolare riguardo:

alle specifiche indicazioni (UNOS 2b e 3) e controindicazioni (UNOS 1 e 2a) della donazione da vivente

alla diversa prognosi in caso di donatore vivente

al trapianto da donatore vivente quale alternativa al trapianto da donatore cadavere, e quindi inserimento nella lista d'attesa per il trapianto da cadavere secondo le procedure comuni agli altri pazienti in lista (assenza di riduzione dei tempi di attesa)

alla possibilità che durante il tempo di attesa venga meno l'idoneità del donatore vivente o il consenso

Consenso informato da parte del donatore secondo i criteri al punto 12.3 con particolare riguardo con i rischi relativi al prelievo di fegato da vivente

Donatore vivente non in condizioni di fornire consenso – Non può essere effettuato alcun prelievo d'organo o di tessuto su una persona che non abbia la capacità di dare il consenso [...]. A titolo eccezionale e nel rispetto delle condizioni di tutela previste dalla legge, il prelievo di tessuti rigenerabili da una persona che non abbia la capacità di dare il consenso, può essere autorizzato a patto che siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni: i) non sia disponibile un donatore compatibile capace di dare il consenso; ii) il ricevente sia fratello o sorella del donatore; iii) la donazione deve essere di natura tale da costituire un salvavita del ricevente; IV) l'autorizzazione prevista ai paragrafi 2 e 3 dell'articolo 6 [autorizzazione del suo rappresentante, dell'autorità o di una persona o un tutore designato dalla legge] sia stata data specificamente e per iscritto secondo legge e con l'approvazione dell'organo competente (art. 20 - Consiglio d'Europa, Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo riguardo alla applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina – Oviedo 4 aprile 1997)

ESEMPIO DI CONSENSO AL TRAPIANTO DI FEGATO PER PAZIENTI ADULTI

(utilizzato presso l'Istituto Mediterraneo dei Trapianti e Terapie di Alta Specializzazione – IsMeTT di Palermo ed il Centro Trapianti di Bergamo)

Io sottoscritto/a.....

Nato/a il a

oggiessendo affetto/a da.....

ho oggi partecipato al colloquio di spiegazione di questo consenso informato al trapianto di fegato.

Mi è stato spiegato dal/la Dr. cheio sono affetto/a da.....

e che il trapianto di fegato è attualmente l'unica terapia possibile per ottenere la guarigione. Mi è stato spiegato che il trapianto di fegato è un intervento chirurgico che consiste nella rimozione del fegato malato e nella sua sostituzione con un fegato sano prelevato da un donatore cadavere. Il fegato che mi verrà trapiantato potrà essere un organo intero oppure una parte del fegato.

Se si trattasse di una parte del fegato ciò sarà dovuto al fatto che il fegato del donatore cadavere è stato diviso in due parti di cui una verrà trapiantata a me e l'altra ad un altro paziente (un bambino o un adulto).

I donatori di organi vengono sottoposti ai seguenti principali esami:

Determinazione del gruppo sanguigno: per accertare la identità o compatibilità tra il gruppo sanguigno del donatore e quello del ricevente (il paziente in cui viene eseguito il trapianto). In casi di estrema urgenza è possibile trapiantare il fegato di un donatore di gruppo incompatibile anche se questo aumenta notevolmente il rischio che il fegato venga rigettato nel giro di ore o giorni.

Determinazione del cross-match: serve per verificare se il ricevente possiede anticorpi diretti contro gli antigeni (proteine presenti sulle cellule) del donatore.

Esami per svelare la presenza di alcuni agenti infettivi: i donatori possono essere portatori di infezioni trasmissibili, con l'organo trapiantato, al ricevente. Per questo motivo vengono eseguiti esami tesi a svelare la presenza di infezione dei virus dell'epatite B e C, dell'HIV (il virus che causa l'AIDS), del CMV (un virus che nei pazienti immunodepressi può dare infezioni oggi curabili con farmaci appositi: la presenza di questo virus non controindica l'uso del fegato) e dell'EBV. Quest'ultimo virus può causare l'insorgenza nelle settimane, nei mesi o negli anni dopo il trapianto di tumori del sistema linfatico. Poiché la maggior parte della popolazione è portatrice dell'EBV, la sua presenza non è considerata una controindicazione all'uso del fegato del donatore. Nonostante questi ed altri esami vengano effettuati per ridurre al minimo il rischio della trasmissione di infezioni dal donatore al ricevente con il trapianto, questo rischio non è mai completamente eliminabile in quanto la negatività degli esami di laboratorio non può escludere la presenza di una infezione instauratasi di recente ed inoltre alcuni agenti infettivi possono essere ancora sconosciuti.

Esami per svelare la presenza di tumori: i donatori possono essere portatori di tumori trasmissibili al ricevente con l'organo trapiantato. Qualora esista il sospetto della presenza di un tumore, il donatore non viene considerato idoneo al prelievo degli organi. Se così non è si procede al prelievo durante il quale ci si accerta che non esistano tumori esaminando accuratamente gli organi che vengono prelevati e quelli circostanti. Ciononostante, tumori di piccole dimensioni possono sfuggire anche alla esplorazione più attenta. Il rischio della trasmissione di tumori con il trapianto, anche se molto basso (dati precisi non sono disponibili), non può essere totalmente eliminato.

Mentre negli anni passati il fegato di donatori di età superiore ai 50-55 anni non veniva considerato idoneo per essere trapiantato, oggi vengono regolarmente trapiantati fegati di donatori di età superiore ai 70 anni. L'età non costituisce quindi un criterio di selezione dei donatori del fegato per trapianto.

Il trapianto di fegato è un intervento lungo e complesso che dura molte ore e che richiede sia durante che dopo l'intervento la somministrazione di sangue e derivati del sangue (plasma, albumina, immunoglobuline). Il decorso postoperatorio si svolge dapprima in terapia intensiva, un reparto in cui i pazienti sono curati 24 ore su 24 da medici ed infermieri ed in cui i visitatori sono ammessi solo per brevi periodi. La degenza in terapia intensiva può durare da pochi giorni a molte settimane a seconda delle necessità del paziente. Quando le mie condizioni cliniche lo consentiranno, verrò trasferito/a nuovamente in reparto di degenza.

Il decorso postoperatorio del trapianto può essere costellato di numerosi problemi e complicanze tra cui i più importanti sono:

Mancata ripresa funzionale del fegato. Nonostante gli esami e le valutazioni fatti sul donatore, a volte il fegato trapiantato non riprende a funzionare adeguatamente; in questo caso può essere necessario eseguire un altro trapianto urgente. Questa è un'evenienza rara ma grave ed a volte non si riesce a trovare in tempo un altro fegato da trapiantare.

Trombosi dell'arteria o delle vene del fegato. Una delle parti più delicate dell'intervento è il congiungimento delle arterie e delle vene del nuovo fegato a quelle del ricevente. A volte le congiunzioni (anastomosi) si chiudono e se ciò avviene nei primi giorni dopo il trapianto può essere necessario un ritrapianto urgente.

Complicazioni sulla ricostruzione delle vie biliari. Anche questa è una fase delicata dell'intervento durante la quale si congiungono le vie biliari del nuovo fegato all'intestino del ricevente. Queste anastomosi possono perdere o restringersi. Queste complicanze, abbastanza frequenti in quanto si manifestano in circa il 25% dei pazienti, possono essere di solito riparate con uno o più interventi chirurgici oppure con delle tecniche di radiologia interventistica (posizionamento di tubi attraverso il fegato, le vie biliari e l'intestino sotto controllo radiologico).

Perforazioni intestinali, emorragie addominali. Dopo il trapianto di fegato, è possibile che si manifestino perforazioni intestinali che richiedono interventi chirurgici di vario tipo per essere riparate. Sono anche possibili emorragie all'interno dell'addome, anche queste necessitano di interventi chirurgici per essere arrestate. Emorragie intestinali possono rendere necessaria l'esecuzione di esami endoscopici e/o di interventi chirurgici.

Rigetto. Il sistema immunitario, che normalmente ci difende dalle infezioni, tratta gli organi trapiantati come agenti estranei e cerca di distruggerli. Più della metà dei pazienti, nonostante vengano a tutti somministrati farmaci antirigetto, ha almeno un episodio di rigetto che viene solitamente diagnosticato sulla base degli esami del sangue e confermato con l'esecuzione di una biopsia del fegato (prelievo di un pezzettino di fegato mediante un ago di grosso calibro). Quasi tutti gli episodi di rigetto però possono essere curati mediante l'aumento di dosi di farmaci antirigetto. Molto raramente ciò non è possibile ed è necessario ricorrere al ritrapianto.

Infezioni. La necessità di somministrare farmaci che, per prevenire il rigetto, riducono le difese immunitarie, apre la porta a vari tipi di infezioni. Alcune di queste possono essere anche molto gravi, ma la maggior parte sono ben note e curabili con i farmaci a disposizione.

La recidiva della malattia originale. Se il trapianto viene eseguito per malattie provocate dal virus dell'epatite B o dell'epatite C, poiché il virus rimane nell'organismo anche dopo il trapianto, è possibile che il nuovo fegato venga infettato. Questo può portare alla recidiva della malattia per cui è stato eseguito il trapianto. Nel caso in cui il trapianto venga eseguito per tumori del fegato è possibile che il tumore ritorni sul fegato trapiantato o in altre sedi (es: polmone, ossa ecc.)

Altre complicanze: esistono varie altre complicanze in parte legate al grave stato di salute causato dalla mia malattia del fegato ed in parte ai farmaci somministrati. Le più frequenti sono l'ipertensione arteriosa (curata con i farmaci appositi), insufficienza renale, convulsioni ed altre complicanze neurologiche (solitamente curabili con farmaci appositi o cambiando i farmaci antirigetto).

Combinazione di problemi. I problemi e le complicanze sopra elencati possono presentarsi isolatamente o in varie combinazioni.

Sviluppo di tumori. La somministrazione di farmaci antirigetto espone tutti i pazienti, adulti e bambini, dopo qualunque trapianto, ad un rischio di sviluppo di tumori superiore a quello degli indivi-

dui normali. Questo rischio aumenta con il passare dei mesi e degli anni. Il virus di Epstein-Barr, che spesso è già presente nel nostro organismo o vi può penetrare dopo il trapianto, può indurre la formazione di tumori del sistema linfatico. Oggi abbiamo a disposizione metodiche che permettono di definire le caratteristiche dell'infezione da virus di Epstein-Barr nel singolo paziente e di ridurre probabilmente il rischio dello sviluppo di tumori del sistema linfatico, senza però poterlo eliminare completamente. I tumori il cui sviluppo è particolarmente favorito dai farmaci antirigetto, oltre ai tumori del sistema linfatico, sono i tumori della pelle.

Il/La Dr. mi ha spiegato che questo lungo elenco di complicanze è incompleto perché è impossibile riportare qui tutte le complicanze che si possono manifestare dopo il trapianto di fegato. Ho però compreso che il trapianto di fegato presenta notevoli rischi.

Il/La Dr. mi ha anche spiegato che i risultati del trapianto sono comunque generalmente molto buoni ed i pazienti trapiantati possono condurre poi una vita pressoché normale pur avendo necessità di cure e controlli frequenti tesi a verificare il funzionamento del fegato trapiantato, le dosi dei farmaci somministrati e la possibile comparsa di complicanze a lungo termine.

Il/La Dr. mi ha spiegato che lo sforzo dei medici e degli infermieri che mi curano è quello di salvarmi e di consentirmi di condurre una vita il più normale possibile. Anche se insorgeranno problemi e complicanze verrà fatto tutto il possibile per curarmi.

Ho letto con cura questo documento (incluse le eventuali note sottostanti) e lo ho compreso.

Note:

.....
.....
.....
.....
.....

In mancanza di note, abbiamo provveduto a barrare la parte relativa alle note stesse.

Io quindi firmando questo documento decido di essere sottoposto/a a trapianto di fegato. Ciò significa che verrò iscritto/a nella lista d'attesa per trapianto di fegato di questo Centro e che non appena un fegato, intero o parziale, sarà disponibile per me verrò chiamato per essere sottoposto a trapianto. Il tempo intercorrente tra l'inserimento in lista d'attesa e l'esecuzione del trapianto può variare da pochi giorni ad anni. Il Dr./Dr.ssa.....mi ha spiegato che il momento in cui verrò chiamato dipende anche dalla mia posizione nella lista d'attesa che tiene conto della gravità della mia malattia rispetto a quella degli altri pazienti che come me aspettano un trapianto di fegato.

Il Dr./Dr.ssa mi ha anche spiegato che, purtroppo, non esiste la garanzia assoluta che sia possibile avere a disposizione un fegato da donatore cadavere in tempo utile e che molti pazienti muoiono in lista d'attesa. Capisco che questo potrebbe accadere anche a me.



Io quindi firmo qui di seguito questo documento e fornisco il mio consenso al trapianto di fegato

.....

.....

Firmato dal/la paziente

.....

(Medico proponente)

.....

(Giorno / Mese / Anno)

In alternativa, pur avendo ben compreso che il trapianto di fegato è ritenuto dai medici dell'IsMeTT l'unica possibilità di cura della mia malattia, io.....non fornisco il mio consenso al trapianto di fegato e non voglio perciò essere sottoposto/a a trapianto di fegato.

.....

.....

Firmato dal/la paziente

.....

(Medico proponente)

.....

(Giorno / Mese / Anno)

Il colloquio di presentazione del consenso informato è avvenuto il giorno.....dalle orealle ore.....nel locale.....

Oltre al paziente/la paziente.....e al Dr./Dr.ssa.....

ha partecipato al colloquio.....

Firma del testimone.....

DI QUESTO DOCUMENTO VIENE RILASCIATA FOTOCOPIA A.....

CHE FIRMA QUI DI SEGUITO PER RICEVUTA DELLA MEDESIMA.....

L'ORIGINALE VIENE CONSERVATO NELLA CARTELLA CLINICA



Il documento è stato realizzato con il contributo del “Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie”

Bayer Diagnostics S.r.l., GiEnne Pharma SpA, Gilead Sciences S.r.l.,
GlaxoSmithKline S.p.A., Hardis S.p.A., Industrie Farmaceutiche Serono S.p.A.,
Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.

Finito di stampare Settembre 2004

