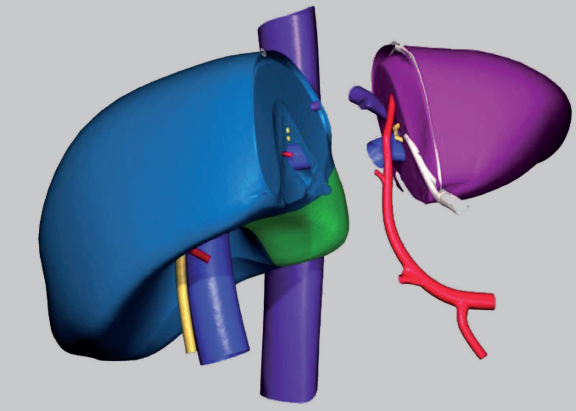
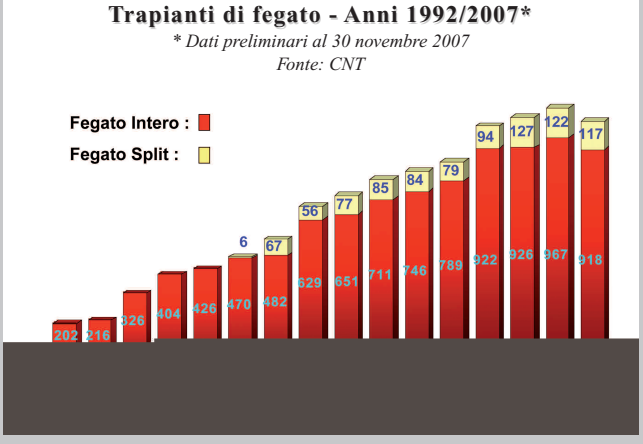
A.I.S.F.

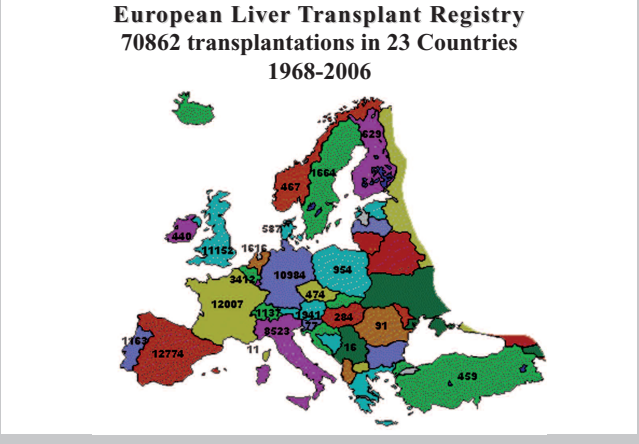
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO



IL TRAPIANTO DI FEGATO

Raccomandazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato





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

A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

IL TRAPIANTO DI FEGATO

Raccomandazioni dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

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

IL TRAPIANTO DI FEGATO

Raccomandazioni dell'Associazione Italiana per Studio lo Fegato (A.I.S.F)
Febbraio 2008

Commissione Permanente sul Trapianto di Fegato A.I.S.F.
Gruppo di studio interdisciplinare per la revisione delle Linee Guida

Coordinatore:
Mario Angelico (RM)

Coordinatori di sezione:
Capitolo 1: Indicazioni e controindicazioni per il trapianto di fegato non urgente nel adulto
Giorgio Gerunda (MO) e Pierluigi Toniutto (UD)

Capitolo 2: Il trapianto nell'insufficienza epatica acuta
Stefano Fagiuoli (BG) e Massimo Rossi (RM)

Capitolo 3: Il processo della donazione non standard o con criteri di accettazione allargati
Paolo Caraceni (BO) e Umberto Cillo (PD)

Capitolo 4: Split liver e trapianto pediatrico
Michele Colledan (BG) e Antonino Picciotto (GE)

Capitolo 5: Il trapianto di fegato da donatore vivente
Luciano De Carlis (MI) e Riccardo Volpes (PA)

Capitolo 6: La gestione clinica del paziente in lista di attesa
Stefano Ginanni Corradini (RM) e Oreste Cuomo (NA)

Capitolo 7: Definizione dei criteri di urgenza e di priorità nelle liste di attesa
Mario Angelico (RM) e Giorgio Ballardini (BO)

Capitolo 8: La gestione delle complicanze dopo trapianto di fegato
Paolo Angeli (PD) e Alessandro Franchello (TO)

Capitolo 9: Il ritrapianto tardivo
Gian Luca Grazi (BO)

Capitolo 10: Il ruolo dell'anatomo-patologo
Maria Guido (PD)

Altri componenti della commissione:
P. Amodio (PD), E. Andorno (GE), A. Avolio (RM), L. Baiocchi (RM), R. Ballerin (MO), L. Belli (MI), S. Berardi (BO), G. Bianchi (BO), M. Biselli (BO), A. Brega (RM), A. Brolese (PD), A. Buda (PD), P. Burra (PD), L. Caccamo (MI), M. Candusso (BG), E. Cerutti (TO), M. Cescon (BO), M. Codeluppi (MO), V. Corno (BG), S. Ginanni Corradini (RM), M.G. De Blasiis (MO), T. De Feo (MI), A. D'Errico (BO), F. Di Benedetto (MO), D. Di Paolo (RM), F. Donato (MI), P. Feltracco (PD), G. Forza (PD), S. Francioso (RM), A. Galioto (PD), L. Gallimberti (PD), A. Gasbarrini (RM), B. Gridelli (PA), S. Gruttadauria (PA), G. Guariso (PD), R. M. Iemmolo (MO), I. Lenci (RM), R. Lionetti (RM), T. Marianelli (RM), M. Marzioni (AN), V. Mazzaferro (MI), M.L. Melzi (BG), M. Merli (RM), L. Minazzato (PD), R. Montalti (MO), C. Morelli (BO), A. Ottobrelli (TO), A. Perrella (NA), A.D. Pinna (BO), G. Pinzello (MI), F. Piscaglia (BO), M. Pompili (RM), G.L. Rapaccini (MI), E. Regalia (MI), M. Rendina (BA), S. Riva (PA), M. Senzolo (PD), M. Siciliano (RM), M. Spada (PA), G. Svegliati Baroni (AN), M.R. Tamè (BO), G. Tisone (RM), G. Torre (BG), E. Trotta (PD), G. Verucchi (BO), G. Vizzini (PA), M. Vivarelli (BO), L. Zancan (PD), G. Zanus (PD)

INDICE

INTRODUZIONE E METODOLOGIA *(M. Angelico)* 15

Capitolo 1 *(coordinatori di sezione: Giorgio Gerunda e Pierluigi Toniutto)* 19

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI PER IL TRAPIANTO
DI FEGATO NON URGENTE NELL'ADULTO 19

1. Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto 19
1.1 Malattie colestatiche ed autoimmuni 19
1.2 Cirrosi Alcolica 20
1.3 Cirrosi HBV e HDV correlata 23
1.4 Cirrosi HCV correlata 24
1.5 Indicazioni consolidate meno frequenti 25
1.5.1 Cirrosi criptogenetica 25
1.5.2 Malattia di Wilson 25
1.5.3 Cirrosi da emocromatosi genetica 26
1.5.4 Deficit di alfa1-antitripsina 26
1.5.5 Amiloidosi da transtiretina 27
1.5.6 Malattia di Budd-Chiari 28
1.5.7 Malattia policistica 29
1.6 Carcinoma epatocellulare su cirrosi 29

2. Indicazioni controverse o marginali al trapianto di fegato nell'adulto 30
2.1 Carcinoma Epatocellulare primitivo "oltre i criteri di Milano"
(espansione dei criteri convenzionali) 30
2.2 Il Downstaging (retrostadiazione) dell' Epatocarcinoma 30
2.3 Infezione da HIV 31
2.4 Colangiocarcinoma (CCC) 32
2.5 Metastasi da tumori neuroendocrini (TNE) 34
2.6 Emangioendotelioma epitelioide (EEE) 35
2.7 Neoplasie Benigne

3. Controindicazioni assolute 35

4. Controindicazioni relative 36

5. Requisiti minimi per l'immissione in lista di trapianto di fegato nell'adulto 36
5.1. Cirrosi epatica (qualunque etiologia) 37
5.2. Malattie colestatiche croniche 37
5.3. Età del candidato al trapianto di fegato 37
5.4. Epatocarcinoma 38

Bibliografia 39

Capitolo 2 *(coordinatori di sezione: Stefano Fagiuoli e Massimo Rossi)* 43

IL TRAPIANTO NELL'INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA 43

1. Epidemiologia 43

2. Definizioni 44
2.1 Definizione dell'encefalopatia epatica acuta 44
2.2 Stadiazione dell'encefalopatia epatica 44
2.3 Valutazione dello stato di coscienza 45
2.3.1 EEG 45

3. Quando è indicato il trapianto di fegato ? 46
3.1 Accertamenti specifici da eseguire: 47
3.1.1 Anamnesi 47
3.1.2 Esame obiettivo 47
3.1.3 Esami di Laboratorio 47
3.1.4 Esami strumentali 48

4. Misure terapeutiche 49
4.1 Opzioni terapeutiche specifiche per patologia 49
4.1.1 Overdose di paracetamolo 49
4.1.2 Avvelenamento da funghi 49
4.1.3 DILI (drug induced liver injury) 49
4.1.4 Cause infettive 49
4.1.5 Morbo di Wilson 49
4.1.6 Epatite autoimmune 49
4.1.7 Sindrome di Budd Chiari 49
4.2 Opzioni terapeutiche generali 50
4.2.1 Terapia dell'encefalopatia 50
4.2.2 Terapia delle infezioni 50
4.2.3 Terapia con emoderivati 50
4.2.4 Altro 50

5. Indicatori prognostici 51

6. Altre indicazioni al trapianto in urgenza 51
6.1 Primary Non Function 51
6.2 Trombosi dell'arteria epatica 51

Capitolo 3 *(coordinatori di sezione: Paolo Caraceni e Umberto Cillo)* 55

IL PROCESSO DELLA DONAZIONE NON STANDARD O CON CRITERI DI ACCETTAZIONE ALLARGATI 55

1. Definizione 56
1.1 Graft non-function 56
1.2 Initial Poor Graft Dysfunction 56
1.3 Sopravvivenza dell'organo e del paziente a medio e lungo termine 57

2. Fattori di rischio nelle diverse fasi del processo di donazione 57
2.1 Fattori di rischio legati al donatore 57
2.1.1 Età 57
2.1.2 Sesso 58
2.1.3 Body Mass Index 58
2.2 Fattori legati alla permanenza del donatore in terapia intensiva 58
2.2.1 Morte cerebrale da causa non traumatica 58
2.2.2 Ipersodemia 59
2.2.3 Altri fattori 59
2.3. Fattori di rischio legati all'organo del donatore (steatosi epatica) 59
2.4. Il donatore a rischio di trasmissione di malattie infettive e neoplastiche 60
2.4.1 Donatore anti-HCV positivo 60
2.4.2 Donatore anti-HBc positivo 61
2.4.3 Donatore HBsAg positivo 61
2.4.4 Donatore portatore di infezione da altri virus (non epatitici) 61
2.4.5 Donatori con infezioni batteriche 62
2.4.6 Donatori con infezioni fungine 62
2.4.7 Donatori con infezioni protozoarie 63
2.5 Il donatore portatore di neoplasia 63
2.6. Fattori di rischio legati alla procedura di preservazione dell'organo 64
2.7. Fattori di rischio legati all'intervento chirurgico 65
2.7.1 Effetto del tipo di intervento chirurgico 65
2.7.2 Fattori di rischio associati all'intervento chirurgico 65

3. Effetto dell'interazione dei fattori di rischio e definizione di score prognostici 66

4. Il matching donatore/ricevente 68

Bibliografia 70
Appendice
Raccomandazioni tecniche per l'esecuzione, la colorazione e la lettura della biopsia del donatore nel contesto trapiantologico 73

Capitolo 4 *(coordinatori di sezione: Michele Colledan e Antonino Picciotto)* 75

SPLIT LIVER E TRAPIANTO PEDIATRICO 75

1. Premesse 75
1.1 Definizione 75
1.2 Razionale della tecnica split liver 75
1.3. Cenni storici 75

2. Aspetti tecnici 76
2.1 ex situ split liver 76
2.2 in situ split liver 76
2.3 tipologia di split graft 77
2.4 sindrome da small for size 78

3. Aspetti organizzativi 79

4. Selezione dei pazienti 80
4.1 Selezione del donatore 80
4.2 Selezione del ricevente 81

5. Outcome dei trapianti con tecnica split 82

6. Etica nell'impiego dello split 84

7. Raccomandazioni 86

Bibliografia 87

Capitolo 5 *(coordinatori di sezionane: Luciano De Carlis e Riccardo Volpes)* 89

IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE
(Living Donor Liver Transplantation – LDLT) 89

1. Selezione del ricevente (indicazioni e timing) 90
1.1 Criteri di esclusione/inclusione per il LDLT in relazione alla probabilità di sopravvivenza post trapianto 90
1.2 Criteri di inclusione/esclusione sulla base dello status UNOS 90

2. Selezione, studio e gestione peri-operatoria del donatore (con particolare riferimento alla donor safety) 91

3. Gestione e follow-up post-operatorio 92

4. Outcome psicosociale 92

5. Conclusioni e raccomandazioni 93

Bibliografia 94

Capitolo 6 *(coordinatori di sezione: Stefano Ginanni Corradini e Oreste Cuomo)* 95

LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE IN LISTA DI ATTESA 95
1. Problemi particolari correlati all'eziologia 95
1.1 Infezione da HBV 95
1.2 Infezione da HCV 96
1.3 Emocromatosi genetica 96
1.4 Colangite sclerosante (CSP) e Cirrosi biliare primitiva (CBP) 96
1.4.1 Complicanze specifiche della CSP 97
1.4.2 Patologie associate alla CSP 97
1.4.3 Complicanze specifiche della CBP 98
1.4.4 Patologie associate alla CBP 98
1.5 Fibrosi Cistica 98
1.6 Fegato Policistico 98
1.7 Malattia di Wilson 98

2. Prevenzione e trattamento delle complicanze fegato-specifiche 99
2.1 Ascite 99
2.2 Iposodiemia 99
2.3 Sindrome epato-renale 100
2.4 Sindrome epato-polmonare 101
2.5 Ipertensione porto-polmonare 102
2.6 Peritonite batterica spontanea (PBS) 103
2.7 Emorragie digestive da ipertensione portale 104
2.8 Encefalopatia Epatica 105
2.9 Epatocarcinoma (HCC) 105
2.9.1 Screening e diagnosi 105
2.9.2 Terapia 106
2.10 Trombosi dell'asse portale 107
2.11 Sindrome di Budd Chiari 108

3. "Acute on chronic", scompensi acuti e relative procedure "bridge" 108

4. Screening e terapia delle controindicazioni extraepatiche al trapianto di fegato 109
4.1 Insufficienze renali e trapianto fegato/rene 109
4.2 Patologie cardiache e polmonari 110
4.3 Infezioni 110
4.3.1 Infezioni latenti batteriche 110
4.3.2 Infezioni micobatteriche 111
4.3.3 Infezioni micotiche 111
4.3.4 Infezioni latenti da parassiti 111
4.3.5 Infezioni virali latenti 111

4.4 Screening delle neoplasie extraepatiche 112
4.5 Nutrizione 113
4.6 Vaccinazioni 113
4.6.1 Vaccinazione contro il virus dell'epatite B (HBV) 113
4.6.2 Vaccinazione contro il virus dell'epatite A (HAV) 114
4.6.3 Vaccinazione contro il virus dell'influenza 114
4.6.4 Vaccinazione contro lo Streptococco pneumoniae 114
4.7 Problemi psico-sociali 115
4.8 Problemi correlati ad alcol-dipendenza 116
5. Le problematiche chirurgiche in lista 116

6. La mortalità in lista di trapianto 117

Bibliografia 119

***Capitolo** 7 (Coordinatori di sezione: Giorgio Ballardini e Mario Angelico)* 127

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI URGENZA
E DI PRIORITÀ NELLE LISTE DI ATTESA 127

1. Introduzione 127

2. Cosa indica e come si calcola il MELD score 130

3. E' possibile migliorare lo strumento MELD? 130

4. Il concetto di "survival benefit " 131

5. Il processo di allocazione degli organi 131
5.1 Il MELD deve essere l'unico parametro di allocazione? 132
5.2 MELD e problema del matching donatore-ricevente 132

6. Le eccezioni al MELD e loro modalità di gestione 133
6.1 Epatocarcinoma (HCC) 134
6.2 Amiloidosi familiare da transtiretina 135
6.3 Sindrome epato-polmonare 136
6.4 Ipertensione porto-polmonare 136
6.5 Policistosi epatica (PLD) 136
6.6 Fibrosi cistica (CF) 137
6.7 Colangiti 137
6.8 Morbo di Caroli (CD) e sindrome di Caroli (CS) 138
6.9 Altre eccezioni 138

7. Raccomandazioni della Commissione in relazione alla realtà italiana 139

Bibliografia 140

Capitolo 8 *(coordinatori di sezione: Paolo Angeli e Alessandro Franchello)* 143

LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE DOPO TRAPIANTO DI FEGATO 143

1. Trattamento intensivo postoperatorio del trapiantato di fegato 134
1.1 Supporto respiratorio postoperatorio e svezzamento dalla ventilazione meccanica 143
1.2 Monitoraggio e supporto cardiovascolare VAM) 144
1.3 Complicanze polmonari 145
1.3.1 Complicanze polmonari non infettive 145
1.3.2 Polmonite 146
1.4 Alterazioni dell' emostasi nel post-trapianto di fegato 146
1.4.1 Coagulopatia 146
1.4.2 Trombocitopenia 147
1.4.3 Emorragia perioperatoria. 148
1.4.4 Complicanze tromboemboliche 150
1.4.5 Coagulazione intravascolare disseminata 150
1.5 Prevenzione e trattamento dell'insufficienza renale post-trapianto di fegato 151
1.5.1 Prevenzione 152
1.5.2 Trattamento 154
1.6 Nutrizione enterale post operatoria 154
1.7 Complicanze metaboliche nell'immediato postoperatorio 155
1.8 Decontaminazione intestinale selettiva (SDD) 156

2. Complicanze chirurgiche post trapianto di fegato 156
2.1 Complicanze biliari 156
2.2 Complicanze vascolari 157

3. Complicanze non legate al graft 159
3.1 Complicanze infettive nel paziente sottoposto a trapianto di fegato 159
3.1.1 Infezioni del primo mese post-trapianto 159
3.1.2 Infezioni del secondo-sesto mese post-trapianto 160
3.1.3 Infezioni successive al sesto mese dal trapianto 160
3.1.4 Schemi di profilassi delle infezioni post-trapianto 160
3.1.5 Schemi di terapia delle infezioni post-trapianto 167
3.1.6 Infezioni batteriche che richiedono particolari avvertenze 175
3.1.6.1 Infezioni batteriche del fegato e dell'albero biliare 175
3.1.6.2 Colangiti 175
3.1.6.3 Peritonite 175
3.1.6.4 Ascessi addominali 175
3.2 Complicanze metaboliche *176*
3.2.1 Diabete mellito 176
3.2.2 Iperlipidemia 176
3.2.3 Obesità 178
3.2.4 Osteoporosi 179
3.3 Le complicanze cardiovascolari dopo trapianto di fegato 180
3.3.1 Complicanze cardiovascolari precoci 180

3.3.2 Complicanze cardiovascolari tardive 182
3.3.2.1 Iperomocisteinemia 182
3.3.2.2 Ipertensione arteriosa "de novo" 183
3.4. Complicanze neuropsichiatriche del trapianto di fegato 184
3.4.1 Complicanze correlate all'intervento chirurgico 185
3.4.2 Complicanze precoci (entro un mese dal trapianto) 185
3.4.3 Complicante tardive 186
3.4.5 Diagnosi 187
3.4.6 Trattamento 187
3.5 Insufficienza renale dopo trapianto di fegato 188
3.5.1 Insufficienza renale acuta (IRA) 188
3.5.2 Insufficienza renale cronica (IRC) 188
3.5.3 Approccio al paziente con segni di insufficienza renale 189
3.5.4 Gestione della terapia immunosoppressiva in corso di insufficienza renale 189
3.6 Neoplasie "de novo" 190
3.6.1 Tipologie di neoplasie "de novo" 191
3.6.2 Sopravvivenza nei pazienti con neoplasie "de novo" 191
3.6.3 Malattie linfoproliferative (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders – PTLD) 192
3.6.4 Neoplasie cutanee 193
3.6.5 Altre neoplasie 193
3.7 La recidiva dell'abuso di sostanze 195
3.7.1 Concetti generali su ricaduta nell'uso di sostanze e trapianto di fegato 195
3.7.2 Eterogeneità del concetto "ricaduta": necessità di sviluppare criteri condivisi 195
3.7.3 Conseguenze della ricaduta sul trapianto 196
3.7.4 Fattori predittivi della ricaduta nel consumo di alcol e sostanze post-OLT 196
3.7.4.1 Durata dell'astinenza pre-OLT: il criterio dei sei mesi 196
3.7.4.2 Altri fattori predittivi di ricaduta 197
3.7.4.3 Fattori di ricaduta nel consumo di sostanze diverse dall'alcol 198
3.7.5 Metodi di rilevazione del consumo di sostanze psicoattive post-OLT 198
3.7.5.2 Screening tossicologici 198
3.7.5.3 Markers di abuso alcolico 199
3.7.6 Prevenzione della ricaduta post-OLT 199
3.7.7 Mantenimento metadonico nel trattamento della dipendenza da oppiacei 202
3.7.8 Cessazione dal fumo di tabacco 202

4. Complicanze legate al graft 205
4.1 Rigetto e immunosoppressione 205
4.1.1 Induzione 205
4.1.1.1 Inibitori della calcineurina 205
4.1.1.2 Steroidi 206
4.1.1.3 Agenti antiproliferativi 206
4.1.1.4 Anticorpi monoclonali 206
4.1.1.5 Altri farmaci imunosoppressori 207
4.1.1.6 Induzione dell'immunosoppressione in situazioni cliniche specifiche 208
4.1.2 Mantenimento 208
4.1.2.1 Sospensione della terapia steroidea 208

4.1.2.2. Immunosoppressione basata su di un solo farmaco 209
4.1.2.3.Monitoraggio 209
4.1.3 Il rigetto acuto 210
4.1.3.1 Rigetto biologico 210
4.1.3.3 Prevalenza del rigetto acuto 210
4.1.3.2 Rigetto clinicamente rilevante 210
4.1.3.4 Stadiazione del rigetto acuto 211
4.1.3.5 Stadiazione istologica, necessità di immunosoppressione aggiuntivo e prognosi 211
4.1.3.6 Strategie nella terapia del rigetto acuto lieve 211
4.1.3.7 Strategie nella terapia del rigetto acuto moderato-grave 211
4.1.4 Rigetto Cronico 212
4.1.5 Immunotolleranza nel Trapianto di Fegato 213
4.1.6 Sospensione della terapia immunosoppressiva 213
4.2 Recidiva di epatite autoimmune ed epatite autoimmune "de novo" dopo trapianto di fegato 214
4.2.1 Recidiva di epatite autoimmune 214
4.2.2 Epatite autoimmune "de novo" 214
4.3 Recidive di epatopatie colestatiche dopo trapianto di fegato 215
4.3.1 Recidiva di Cirrosi Biliare Primitiva (PBC) 215
4.3.2 Recidiva di Colangite Sclerosante (PSC) 216
4.4 Recidiva di HCV dopo trapianto di fegato 216
4.4.1 Opzioni terapeutiche 218
4.4.1.1 Terapia antivirale pre-trapianto 218
4.4.1.2 Terapia pre-emptive post-trapianto 218
4.4.1.3 Terapia della recidiva epatitica C conclamata 218
4.5 Recidiva di HBV dopo trapianto di fegato 220
4.5.1 Strategie di profilassi 220
4.5.1.1 Immunoglobuline anti-HBV (HBIG) 220
4.5.1.2.Lamivudina (LAM) 220
4.5.1.3 Combinazione LAM + HBIG 221
4.5.1.4 Altri analoghi nucleosidici/nucleotidici 221
4.5.1.5 Vaccinazione anti-HBV 222
4.5.1.6 Monitoraggio e sviluppo di farmaco-resistenza 222
4.5.1.7 Monitoraggio nel post-trapianto 222
4.6 Recidiva di HCC dopo trapianto di fegato 224
4.6.1 Marcatori di rischio di recidiva 224
4.6.1.1 Marcatori istologici 224
4.6.1.2 Marcatori sierici 224
4.6.2 Manovre interventistiche 225
4.6.3 Prevenzione post-trapianto della recidiva di HCC 225
4.6.4 Trattamento della recidiva di HCC post-trapianto 226
4.6.5 Sorveglianza post-OLT 226
4.7 I costi del trapianto di fegato 226

Bibliografia 228

Capitolo 9 *(coordinatore di sezione: Gian Luca Grazi)* 249

IL RITRAPIANTO TARDIVO 249

1. Il ritrapianto epatico recidiva di epatite C 249

2. Il ritrapianto di fegato per rigetto cronico 252

3. Il ritrapianto tardivo per recidiva di malattia colestatica cronica 252
3.1 Recidiva di cirrosi biliare primitiva 253
3.2 Recidiva di colangite sclerosante primitiva 253
3.3 Il ritrapianto tardivo nelle malattie colestatiche croniche: dimensioni del problema ed outcome 254

4. Ritrapianto di fegato tardivo per cause tecniche 254
4.1 Trombosi tardiva dell'arteria epatica e sue implicazioni sulla compromissione dell'albero biliare 255
4.2 Trombosi tardiva della vena porta 256
4.3 Trombosi cavale tardiva 256

5. Conclusioni 257

6. Raccomandazioni 257

Bibliografia 258

Capitolo 10 *(coordinatore: Maria Guido)* 261

IL PATOLOGO NEL TRAPIANTO DI FEGATO 261

1. Ruolo del patologo nella trapiantologia epatica 261
1.1 Valutazione del candidato al trapianto 261
1.2 Valutazione del donatore 261
1.3 Valutazione del fegato prelevato 263

Bibliografia 264

Quadri istologici caratteristici: schede sinottiche 265

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

Il trapianto di fegato costituisce l'unica terapia valida per molte epatopatie terminali, per l'insufficienza epatica acuta e per alcune malattie metaboliche o congenite, dell'adulto o di interesse pediatrico, che implicano un coinvolgimento del fegato. In Italia, dove le malattie epatiche in fase terminale rappresentano un importante problema di sanità pubblica e la mortalità per cause epatiche, seppure in lenta riduzione, è ancora molto rilevante, il ricorso al trapianto di fegato è divenuto progressivamente crescente negli ultimi anni. Oggi si può certamente affermate che il trapianto di fegato è in Italia una procedura consolidata, con più di 20 Centri Trapianti attivi nel paese. Il numero dei trapianti eseguiti ha superato in modo stabile i 1000 trapianti per anno, con un ulteriore trend in crescita negli ultimi anni ed i risultati ottenuti sono complessivamente eccellenti. Nel periodo 2000-2005, durante il quale sono stati eseguiti 4892 trapianti (dati ufficiali CNT), la sopravvivenza a un anno è stata del rispettivamente pari al 82.4% per l'organo ed all'87.2% per il graft, con un trend in crescita (dal 75.2% ed 81.8% nel 2000 rispettivamente all'81.8% ed 87.1% nel 2005). Questi dati si collocano al di sopra della media europea.

Malgrado l'aumento del numero di trapianti di fegato, la numerosità dei pazienti in attesa di trapianto è cresciuto parallelamente, raggiungendo 1.499 pazienti in lista d'attesa al 31/10/07. Il tempo di attesa medio per un trapianto di fegato nel 2007 è stato di 1.82 anni ed il tasso di mortalità dei pazienti in lista d'attesa del 7.2%. Questi numeri da una parte sottolineano la validità complessiva del sistema trapianto di fegato, dall'altro chiaramente indicano alcune importanti direttive verso cui è necessario muoversi per implementare ulteriormente il sistema, tra cui l'incremento delle donazioni, la maggiore fruibilità del trapianto, la piena trasparenza ed equità del sistema. La disparità tra il numero dei pazienti che arrivano al trapianto ed il numero di quelli che potrebbero beneficiare della procedura, rende peraltro ragione degli sforzi compiuti in questi ultimi anni volti ad incrementare il numero degli organi potenzialmente disponibili. Nell'ambito della donazione da cadavere, si è infatti notevolmente esteso l'utilizzo dei cosiddetti "donatori marginali o a rischio" e sono state sviluppate le tecniche chirurgiche per l'utilizzo del fegato diviso ("split liver"). Con questa tecnica è possibile trapiantare il lobo epatico sinistro (2°-3° segmento) ad un ricevente pediatrico ed il lobo epatico destro ad un ricevente adulto. L'evoluzione di questa tecnica consente di trapiantare i due emifegati su due riceventi adulti, a condizione che la "massa epatocitaria" trapiantata sia sufficiente per le esigenze metaboliche del ricevente.

L'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) è stata partecipe sin dall'inizio della straordinaria crescita del sistema trapianto di fegato italiano, accanto ai gruppi chirurgici che ne sono certamente stati i maggiori protagonisti. Sono testimonianza del continuo impegno dell'AISF in questo settore il lavoro svolto dalla prima Commissione di Studio sul Trapianto, coordinata da Patrizia Burra, che nel 1998 fece un prezioso lavoro di raccordo tra le componenti epatologiche mediche e chirurgiche dei diversi gruppi operanti a livello nazionale, evidenziando i criticismi principali del sistema (1). Successivamente, la seconda Commissione (coordinata da Mario Angelico e Bruno Gridelli) vide la partecipazione nel periodo 2002-2004 di un nutrito gruppo di epatologi, chirurghi ed anatomo-patologi, che lavorando con entusiasmo e determinazione realizzo il primo documento di indirizzo dell'AISF sul Trapianto di Fegato (2). Questo documento, consultabile *in extenso* sul sito web dell'Associazione, resta ancora oggi un valido strumento di sintesi, di programmazione e di evidenziazione di pregi e lacune del sistema italiano. Il suo merito principale è stato quello di offrire uno strumento di indirizzo critico per la gestione delle varie fasi trapiantologiche, evidenziando quelle di competenza interdisciplinare.

L'impegno dell'AISF nel trapianto di fegato è altresì testimoniato dalle tre monotematiche che sono state dedicate a questo tema: Roma, 1995, Torino, 2000 (3) e Bergamo 2007. Quest'ultima riunione, con quasi 500 iscritti e la partecipazione attiva ai lavori di tutti i Centri Trapianto italiani, soprattutto nella componente chirurgica, ha rappresentato un evento unico per l'Italia di confronto interdisciplinare, prefigurando quello che dovrà essere in futuro il modello di gestione dell'assistenza e della ricerca in questo settore.

Nel 2006 il Comitato di segreteria AISF, consapevole dell'importanza crescente del trapianto di fegato per la comunita epatologica, ha istituito una Commissione Permanente sul Trapianto di Fegato, la quale ha promosso l'avvio di nuove iniziative, tra le quali la più rilevante, attualmente in corso, è certamente rappresentata dallo studio osservazionale *Liver Match*, uno studio prospettico di ampie dimensioni, di carattere nazionale, volto a definire le condizioni ottimali del matching tra donatore e ricevente capaci di influenzare l'outcome a breve e lungo termine. La realizzazione dello studio *Liver Match* ha peraltro permesso all'AISF di consolidare i rapporti di interscambio e di fattiva collaborazione scientifica con i singoli Centri Trapianto italiani e con il Centro Nazionale Trapianti, di cui AISF è da tempo un interlocutore stabile. Da questo intenso clima collaborativo è anche dipeso il crescente avvicinamento di colleghi Chirurghi epato-biliari alla nostra Associazione, che auspicabilmente si avvia a divenire la casa comune scientifica di tutti coloro che si occupano di trapiantologia epatica.

La Commissione Permanente ha subito evidenziato la necessità di una periodica revisione delle raccomandazioni AISF sul trapianto del 2004, e di cui origina la realizzazione del presente documento. Questo documento non consiste tuttavia solo nella revisione degli argomenti già trattati nel 2004. Sono stati infatti affrontati *ex novo* importanti aspetti, come il "*trapianto nell'insufficienza epatica acuta"* (cap. 2), lo *"split liver ed il trapianto pediatrico"* (cap. 4) e la *"gestione clinica del paziente in lista di attesa"* (cap 6), ponendo qui attenzione soprattutto agli aspetti che possono differenziarne la gestione clinica rispetto al paziente con analoga patologia non candidabile al trapianto. Nel nuovo documento sono stati criticamente aggiornati i temi in rapida evoluzione delle "*indicazioni e controindicazioni"* e dei "*criteri minimi per l'iscrizione in lista*" (cap. 1), e quello della "*gestione clinica delle complicanze dopo trapianto*" (cap. 8), mediche e chirurgiche sia precoci che tardive. Su tutti questi argomenti il lettore troverà ampi riferimenti alla letteratura più recente ed evidenziate, ove possibile, specifiche raccomandazioni. Sono anche stati rivisti completamente, attraverso un ampio dibattito interdisciplinare, due degli aspetti oggi più "caldi" sul trapianto di fegato, cioè il "*processo della donazione allargata*" (cap. 3) e la "*definizione dei criteri di urgenza e priorità nelle liste di attesa*" (cap. 7). Relativamente al primo, che sta emergendo essere sempre più determinante per consentire un incremento degli organi utilizzabili in sicurezza, si è dato ampio risalto al processo della donazione, inteso come la lunga serie di fattori od eventi pre/post intervento che possono reciprocamente interagire tra loro influenzando l'outcome; quanto al secondo, si sono esaminati criticamente i vantaggi ed i limiti dell'utilizzo del MELD, recentemente impostosi a livello internazionale come lo score prognostico di prevalente riferimento in trapiantologia epatica e di più frequente utilizzo per l'attribuzione di priorità in lista. Il lettore potrà verificare che, pur consapevole dei molti limiti del MELD, la Commissione ritiene unanimemente che il sistema italiano sia oggi maturo per adottare tale criterio nell'allocazione degli organi, ovvero un criterio che, seppur modificato, ad esso si ispiri largamente.

Come in altri documenti di indirizzo AISF il lavoro qui presentato è stato opera di molti esperti, i quali hanno adottato, sotto la guida dei coordinatori di sezione, una metodologia "evidence-based", basata sulla ricerca sistematica delle fonti scientifiche di riferimento e sulla valutazione della forza delle evidenza, graduata secondo i metodi convenzionali. Si è preso atto che in questo ambito le evi-

denze forti (basate su meta-analisi o studi controllati e randomizzati) sono relativamente poche, mentre prevalgono evidenze basate su studi osservazionali o di coorte, o solo sull'opinione di esperti. Ove possibile, ciò è stato indicato. Le raccomandazioni della Commissione sono ovunque indicate nei diversi capitoli come **testo evidenziato in neretto** su sfondo bianco. Al contrario, sono state evidenziate su **sfondo grigio** le tematiche di maggiore interesse che la Commissione ha identificato come aree di incertezza, di mancanza di consenso o di insufficienza di dati.

Come già accennato, il gruppo di lavoro che ha prodotto questo volume è stato molto ampio. Il ruolo svolto dai coordinatori di sezione nel comporre le diverse parti e nell'animare e guidare il dibattito all'interno dei singoli gruppi di lavoro (a ciascuno dei quali corrisponde un capitolo di questo documento) è stato prezioso ed insostituibile. Ciò ha reso enormemente più facile il lavoro di raccordo e di sintesi svolto dal sottoscritto. A tutti i partecipanti, ma soprattutto ai coordinatori di sezione, deve essere rivolto il ringraziamento dell'AISF e di tutti coloro che, mi auguro numerosi, avranno modo di apprezzare e di utilizzare questo documento.

Mario Angelico 15 febbraio 2008

BIBLIOGRAFIA

1 Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). Dig Liver Dis. 2000;32:249-56

2 Angelico M, Gridelli B, Strazzabosco M. A.I.S.F. Commission on Liver Transplant. Practice of adult liver transplantation in Italy. Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). Dig Liver Dis. 2005; 37:461

3 Fagiuoli S et al., for the Monotematica 2000 AISF-OLT Study Group. Liver transplantation: the Italian experience. Dig. Liver Dis 2002; 43:640-648

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 sono riportate nella figura 1.

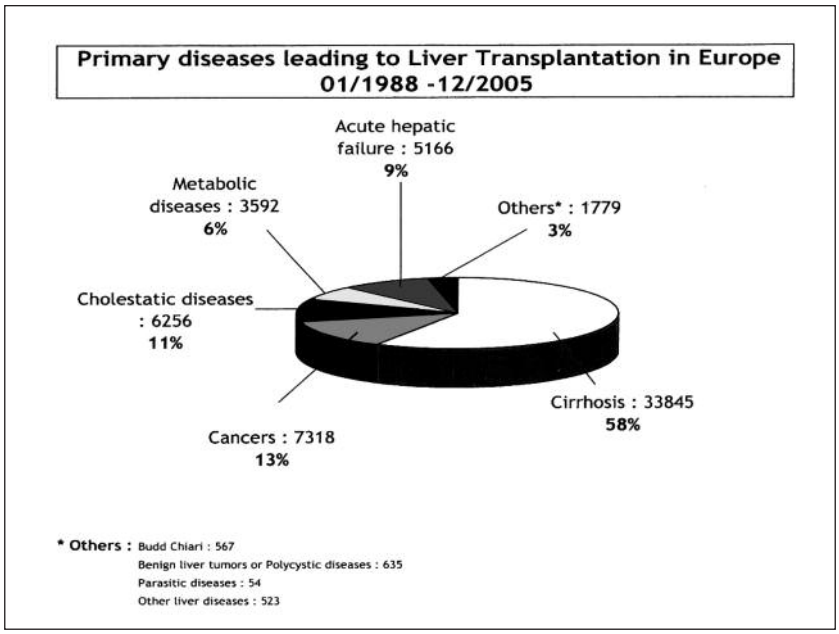


Figura 1: Indicazioni al trapianto di fegato nell'adulto per malattia epatica terminale in relazione all'eziologia,su un campione di 61.718 pazienti trapiantati in Europa dal 1968 al 2005. 1 Il numero accanto a ciascuna diagnosi rappresenta l'apporto percentuale per quella indicazione. C= cirrosi, E=epatite, HCC= carcinoma epatocellulare, CSP=colangite sclerosante primitiva, CBP= cirrosi biliare primitiva.

Malattie non Neoplastiche

1.1 Malattie colestatiche ed autoimmuni

Il trapianto di fegato rappresenta la terapia di elezione nei pazienti con malattia colestatica cronica su base autoimmune in stadio terminale, che non risponde più alla terapia medica convenzionale.
Ciò accade in circa il 10% della popolazione di pazienti affetti da tale patologia, che comprende sia le epatiti autoimmuni che le sindromi da "overlap", sempre più frequentemente diagnosticate nella pratica clinica, oltre alla cirrosi biliare primitiva (CBP), ed alla colangite sclerosante primitiva (CSP), già considerate consolidate indicazioni a trapianto di fegato.
Secondo il Registro Europeo dei Trapianti di fegato (ELTR) (1), le malattie colestatiche rappresentano una indicazione al trapianto di fegato nel 11% dei pazienti e la sopravvivenza post-trapianto varia rispettivamente dal 74% a 5 anni, al 61% a 10 anni dall'intervento; i migliori risultati sono riportati nei

pazienti con cirrosi biliare primitiva, con percentuali di sopravvivenza post-trapianto del 78% a 5 anni e del 69% a 10 anni rispettivamente, dopo l'intervento.
Il rischio di recidiva di malattia autoimmune del fegato, anche a breve termine dal trapianto, pur considerando la difficile diagnosi differenziale con le forme di rigetto acuto o cronico, è di circa il 20% con quadri clinici a volte molto aggressivi e rapida evoluzione verso la cirrosi e l'insufficienza funzionale del graft (2,3).
Nei pazienti con *CSP*, la frequente coesistenza di malattia infiammatoria del colon non rappresenta una controindicazione al trapianto, purché venga attuato un preciso programma di follow-up endoscopico per il rischio di ripresa di malattia infiammatoria e di neoplasia intestinale. La sopravvivenza post–trapianto nei pazienti con CSP è di circa il 70% a 5 anni, ma si riduce fino al 58% a 10 anni, per il rischio di ricorrenza della malattia.

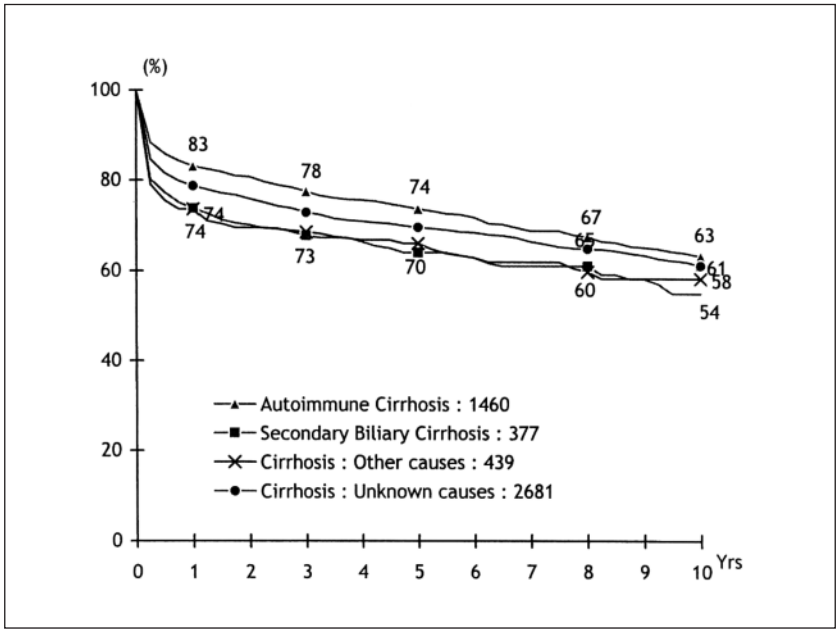


Fig. 2: Survival of patients with cirrhosis as the first indication of liver transplantation 01/1988-12/2005

1.2 Cirrosi Alcolica

La cirrosi epatica alcolica è un'indicazione consolidata al trapianto di fegato (1,4). Secondo i dati riportati dal ELTR[1], relativi a circa 33845 trapianti totali eseguiti per cirrosi epatica nel periodo 1988-2005, il 33% dei pazienti era affetto da malattia epatica alcol correlata; la sopravvivenza del paziente con cirrosi alcolica è risultata del 82% a 1 anno, del 72% a 5 anni, comparabile con i risultati ottenuti per altre indicazioni all'intervento.
L'indicazione al trapianto di fegato per questa patologia richiede una accurata valutazione dell'idoneità del ricevente, sia per motivi etici che clinici, data l'alta incidenza di ripresa dell'abuso alcolico dopo l'intervento, segnalata fino al 95% dei casi (4,5). La recidiva di epatopatia alcolica rappresenta la causa più frequente di morte 87.5% dopo trapianto di fegato, mentre le neoplasie maligne, le malattie cardiovascolari e le infezioni, rappresentano il rischio maggiore di mortalità nei pazienti che si mantengono astinenti (6). **La maggior parte dei Centri trapianto internazionali ritiene**

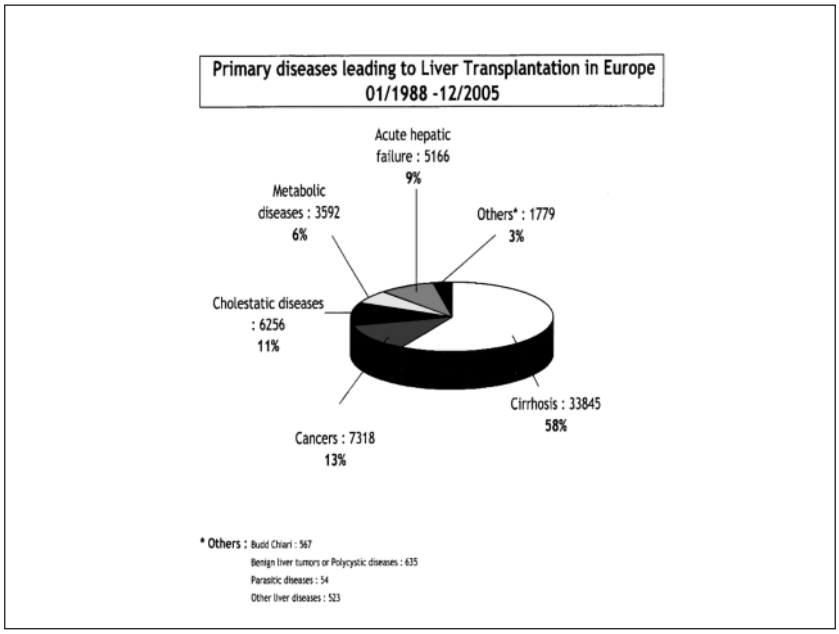
indispensabile, per l'inserimento in lista d'attesa, almeno sei mesi di documentata astinenza alcolica (7,8). In questo ambito è importante sottolineare che alcuni fattori quali: età, stabilità socio-economica, assenza di conviventi con assunzione abituale di alcool, assenza di abuso di altre sostanze, sono risultati fattori prognostici positivi per il mantenimento della astinenza post-trapianto. E' auspicabile la presenza nei Centri di riferimento di personale specializzato in questa problematica, per migliorare i criteri di selezione ed approntare specifici protocolli di selezione e follow-up clinico nel periodo pre e post-trapianto.

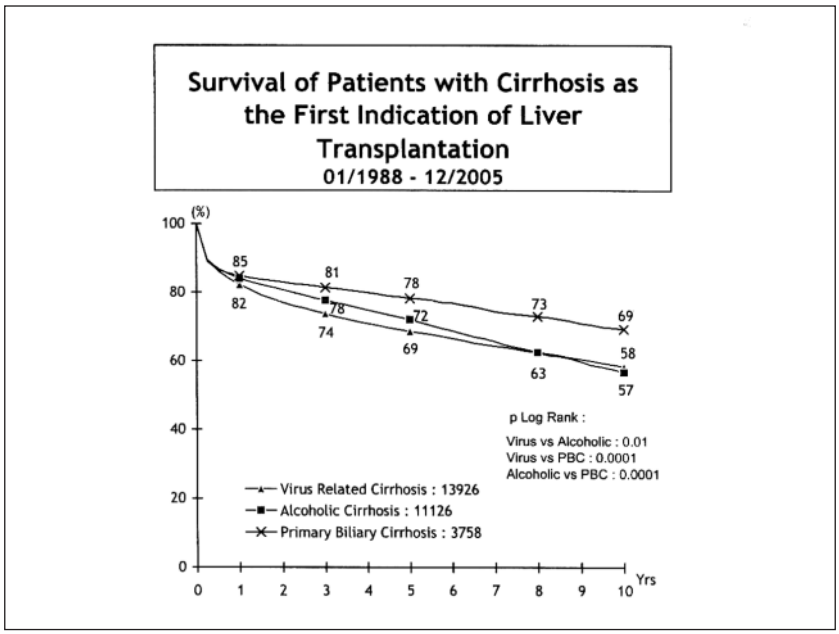
Un capitolo ancora oggetto di controversia nell'ambito delle indicazioni a trapianto epatico in corso di malattia alcolica è rappresentato dalla *epatite acuta alcolica.* Tale condizione è associata ad una prognosi sfavorevole con l'impiego della sola terapia medica di supporto, con una mortalità riportata variabile tra il 35% e il 46% (9). Gli scarsi dati della letteratura sembrerebbero dimostrare, sulla base dell'analisi istologica del fegato espiantato, come la presenza di una epatite acuta alcolica su cirrosi non influenzi negativamente la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto e come questa sia sovrapponibile a quella ottenuta nel trapianto in presenza di cirrosi alcolica non associata ad epatite acuta alcolica (10). Alcuni autori hanno evidenziato come in assenza di un tangibile miglioramento clinico della epatite acuta alcolica dopo 3 mesi di assoluta astensione dal consumo di alcol sia molto improbabile un recupero ulteriore della funzione epatica e pertanto questa categoria di pazienti possa essere considerata per trapianto epatico dopo solo 3 mesi di astinenza certificata dalle bevande alcoliche (11).

Attualmente non appare giustificato estendere l'indicazione al trapianto epatico nei pazienti con cirrosi associata ad epatite acuta alcolica, se non nell'ambito di un protocollo sperimentale condiviso dalla maggior parte dei Centri trapianto.

Dal punto di vista strettamente clinico, inoltre, debbono essere attentamente esclusi vari fattori di comorbilità da abuso cronico di alcol che possono influenzare negativamente la prognosi sia a breve che a lungo termine, quali:

- danno organico cerebrale
- cardiomiopatia
- pancreatite cronica
- malnutrizione proteica.
- neoplasie maligne (esofago, oro-faringe, etc.)
- coesistenza di infezioni virali (HCV, fino al 38% dei casi) (12,13)


Primary diseases leading to Liver Transplantation in Europe
01/1988 -12/2005
Acute hepatic failure : 5166
9%
Metabolic diseases : 3592
6%
Others* : 1779
3%
Cholestatic diseases : 6256
11%
Cirrhosis : 33845
58%
Cancers : 7318
13%
* Others : Budd Chiari : 567
Benign liver tumors or Polycystic diseases : 635
Parasitic diseases : 54
Other liver diseases : 523

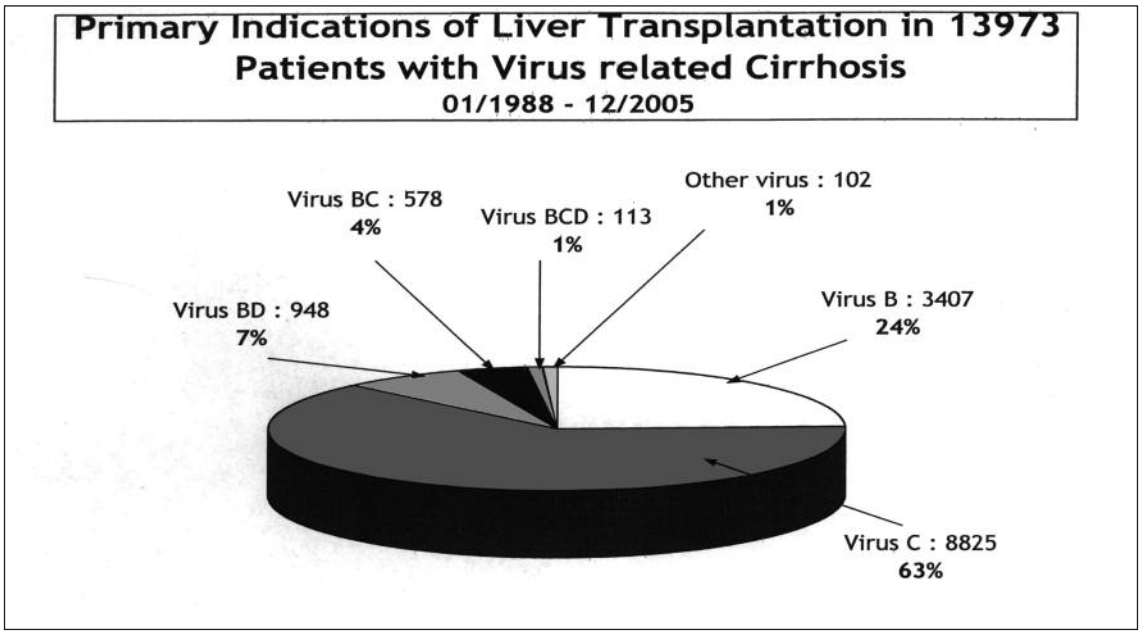

Survival of Patients with Cirrhosis as the First Indication of Liver Transplantation
01/1988 - 12/2005
(%)
100
80
60
40
20
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Yrs
85
82
81
78
74
78
72
69
73
69
63
58
57
p Log Rank :
Virus vs Alcoholic : 0.01
Virus vs PBC : 0.0001
Alcoholic vs PBC : 0.0001
Virus Related Cirrhosis : 13926
Alcoholic Cirrhosis : 11126
Primary Biliary Cirrhosis : 3758

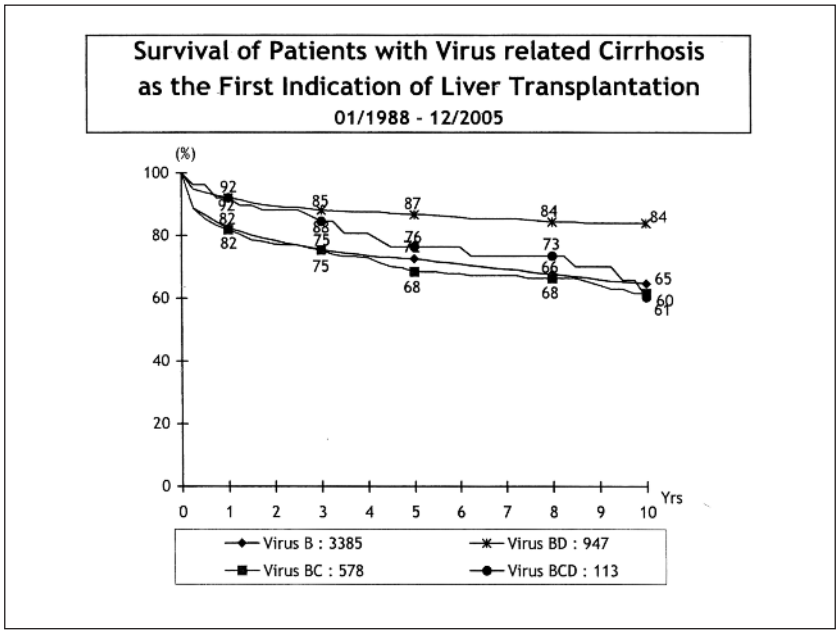
1.3 Cirrosi HBV e HDV correlata

La cirrosi epatica da virus B (sia HBeAg positiva che HBeAg negativa) è un'indicazione consolidata al trapianto di fegato. Secondo i dati riportati dal ELTR[1], la sopravvivenza a 5 anni e 10 anni è risultata rispettivamente del 74% e 69 %. Questi ottimi risultati sono frutto da un lato, della migliore selezione del paziente candidato a trapianto e dall'altro dalla possibilità di attuare una attiva prevenzione della recidiva di malattia dopo il trapianto, grazie alla disponibilità, oltre che di immunoglobuline (IgG) specifiche per la immunoprofilassi, di nuovi farmaci antivirali (analoghi nucleos(t)idici) (14,15). L'affinamento delle metodiche di biologia molecolare ha permesso di migliorare la sensibilità della determinazione della attività replicativa del virus B, così da definire il profilo genotipico e fenotipico del candidato a trapianto e monitorare la risposta alla terapia antivirale nel periodo precedente il trapianto. La riattivazione virale è predetta dalla presenza di livelli sierici pre-operatori di HBV-DNA elevati (>50.000 copie/ml o 20.000 UI/ml, determinati con metodica PCR) (16).

L'introduzione degli analoghi nucleos(t)idici (Lamivudina/Adefovir e, più recentemente Entecavir e Telbivudina) capaci di abbattere anche in tempi rapidi la viremia HBV 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. **É tuttavia indispensabile che l'indicazione alla terapia antivirale pre-trapianto sia posta in accordo con il Centro trapianto 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'etiologia HBV (16). In genere questi pazienti hanno bassi livelli di viremia HBV o sono HBV-DNA negativi ed il trattamento con analoghi nucleos(t)idici nel periodo pre-trapianto non è indicato.





1.4 Cirrosi HCV correlata

La cirrosi da virus C è l'indicazione più frequente al trapianto di fegato; secondo i dati riportati dal ELTR[1], questa rappresenta fino al 63% delle indicazioni al trapianto.

L'appropriatezza dell'indicazione è giustificata sia dalla frequente associazione con epatocarcinoma (HCC) che dall'elevato numero di decessi per cirrosi legati a questa etiologia (17,18). A differenza di quanto accade per l'infezione da HBV, ad oggi non è stato dimostrata in maniera solida una correlazione diretta tra la carica virale di HCV pre-trapianto e la severità della ricorrenza di malattia nel post-trapianto (19). Nonostante alcune segnalazioni della letteratura indichino come l'ottenimento di una negativizzazione della carica virale di HCV al momento del trapianto, perseguibile mediante la terapia di associazione con interferone standard o peghilato e ribavirina, riduca la probabilità di insorgenza della epatite ricorrente da HCV nel graft (20,21), in pazienti con malattia di fegato scompensata candidabili al trapianto, l'utilizzo della terapia antivirale è associato ad elevati rischi (22,23) e non dovrebbe essere intrapreso se non in accordo con il Centro trapianto di riferimento.

L'elevata percentuale di recidiva di epatite nel graft e le sue complicanze, influenzano marcatamente la sopravvivenza post-trapianto rispetto alle altre patologie virali e non virali, risultando compresa tra 81% al 1° anno post-trapianto e 52% a 10 anni rispettivamente (1).

FIGURA 7

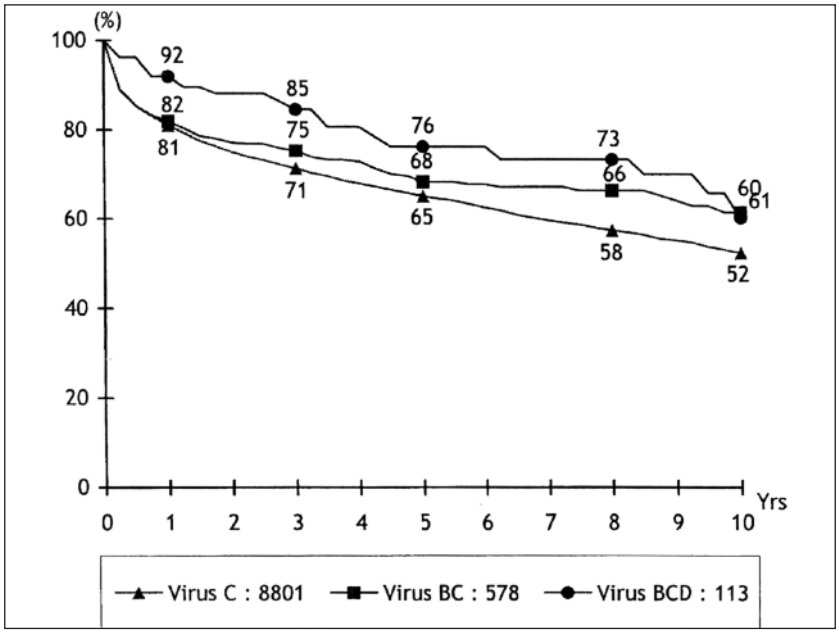


Fig. 7: Curve di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto epatico per cirrosi virale nel periodo 01/1988-12/2005

1.5 Indicazioni consolidate meno frequenti

Altre patologie, benché meno frequenti, costituiscono una indicazione consolidata al trapianto di fegato in età adulta, con sopravvivenza del paziente e del graft generalmente adeguate.

1.5.1 Cirrosi criptogenetica

La cirrosi criptogenetica rappresenta circa il 10% delle indicazioni al trapianto di fegato nell'adulto. La maggior parte di queste forme è probabilmente riconducibile a cirrosi post-NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis), malattia autoimmune o a problematiche vascolari misconosciute (24). La sopravvivenza del paziente e del graft appaiono sovrapponibili a quelle delle altre indicazioni (25).

1.5.2 Malattia di Wilson

La malattia di Wilson (26,27) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazione del gene ATP7B (cromosoma 13) che codifica la ATPasi7B, un trasportatore cationico essenziale nel metabolismo del rame. Ne consegue un'alterata escrezione di rame da parte dell'epatocita verso il polo biliare con conseguente accumulo del metallo a livello epatico e, successivamente, in altri organi ed apparati (in particolare cervello e cornea), con progressivo danno degli stessi.
La malattia esordisce in genere entro la terza decade di vita; il quadro clinico include:
(a) *manifestazioni epatiche*: in questo caso la malattia può esordire con una epatite acuta che si risolve spontaneamente e restare un episodio isolato per poi evolvere dopo anni di decorso asintomatico in un quadro di cirrosi; oppure la malattia può presentare un andamento cronico ab-initio con decorso subdolo verso la cirrosi; raramente infine il quadro d'esordio può essere quello di una epatite fulminante; (b) *manifestazioni neuropsichiatriche*: queste includono quadri di tipo extrapiramidale, pseudosclerosi, atassia, sindrome distonica, alterazioni della personalità, depressione maggiore, psicosi; (c) *anello di Kayser-Fleischer* a livello corneale, rilevabile all'esame con lampada a fessura.

Il trattamento primario della malattia di Wilson è farmacologico e prevede una fase di attacco (penicillamina o trientina), e a seguire una terapia di mantenimento a lungo termine (sali di zinco); i pazienti asintomatici o presintomatici possono essere trattati direttamente con i sali di zinco.

Il trapianto di fegato è indicato in presenza di: (a) cirrosi scompensata non responsiva alla terapia farmacologica (la cui durata non può essere inferiore ad almeno 6-8 settimane); (b) insufficienza epatica fulminante: in questa forma la mortalità è virtualmente del 100%, ed il trapianto di fegato rappresenta l'unica opzione terapeutica.
Oltre a migliorare la sopravvivenza, il trapianto di fegato corregge i difetti metabolici della malattia di Wilson. Per contro, non esistono ancora indicazioni al trapianto di fegato nei pazienti con interessamento neurologico: nelle forme severe è improbabile che il trapianto possa determinare una regressione dei sintomi (28), benché alcuni autori riportino risultati differenti (29).

1.5.3 Cirrosi da emocromatosi genetica

L'emocromatosi è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, a penetranza variabile, causata da mutazioni che riguardano almeno 4 geni: HFE, TfR2, HJV, HAMP.
Le mutazioni a carico di tali geni riconoscono quale comune denominatore patogenetico una ridotta sintesi epatica di epcidina (30), con conseguente inappropriato aumento dell'assorbimento intestinale di ferro e aumento dell'efflusso di ferro dai macrofagi; ne deriva dapprima un aumento del ferro plasmatico (aumento della saturazione della transferrina), cui può conseguire nel corso degli anni la siderosi tissutale (soprattutto a carico di fegato, cuore e ghiandole endocrine) con possibilità di giungere fino alla disfunzione d'organo.
La forma più comune di emocromatosi è associata alla mutazione C282Y di HFE, esordisce attorno alla 3ª-4ª decade di vita, e la principale manifestazione clinica è rappresentata dalla cirrosi epatica, con possibilità di sviluppo di HCC.
Le mutazioni dei geni HJV e HAMP determinano una forma molto rara e severa di malattia, che esordisce attorno alla 1ª-2ª decade di vita; i sintomi più frequenti all'esordio sono rappresentati da ipogonadismo e cardiopatia, che in genere precedono il danno epatico.
La terapia dell'emocromatosi consiste nella rimozione dell'eccesso di ferro dall'organismo mediante salassi o agenti chelanti (desferoxamina); l'epatopatia in stadio pre-cirrotico, il diabete e le disfunzioni cardiache sono in genere responsive alla ferrodeplezione.
Il trapianto di fegato è indicato nei pazienti con epatopatia in fase terminale; poiché il difetto metabolico risiede nel fegato, il trapianto è considerato curativo.
La sopravvivenza dopo trapianto di fegato per emocromatosi genetica è leggermente inferiore a quella dei pazienti trapiantati per altre epatopatie, soprattutto a causa di sepsi e complicanze cardiache (31,32), suggerendo la necessità di un attento screening cardiologico nei pazienti candidati all'intervento.

1.5.4 Deficit di alfa1-antitripsina

Il deficit di alfa-1 antitripsina è una malattia ereditaria autosomica recessiva dovuta a mutazione del relativo gene localizzato sul cromosoma 14; sono note oltre 75 varianti del gene, di cui solo 20 determinano un deficit significativo della produzione di alfa-1 antitripsina (variante genetica predominante: PiZ).
Il deficit di alfa-1 antitripsina circolante comporta la perdita della funzione inibitoria sulle proteasi (in particolare l'elastasi dei neutrofili), e si esprime clinicamente con danno alveolare ed enfisema, so-

prattutto nell'adulto. In alcuni tipi di mutazioni, che comportano accumulo di alfa-1 antitripsina nel reticolo endoplasmatico rugoso del fegato (principale sede di sintesi della proteina), si può sviluppare danno epatico, che si manifesta in genere in età neonatale e infantile come epatite (talora con quadri colestatici severi), con possibile evoluzione cirrotica.

Il trapianto di fegato è indicato nei pazienti con insufficienza epatica. Il deficit di alfa1-antitripsina rappresenta, insieme all'atresia delle vie biliari, la maggiore indicazione al trapianto di fegato nei neonati e nei bambini (33,34); il trapianto corregge il difetto metabolico e stabilizza la malattia polmonare. Una malattia polmonare avanzata costituisce una controindicazione al trapianto isolato di fegato.

1.5.5 Amiloidosi da transtiretina

L'amiloidosi da transtiretina è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, ad esordio tardivo, causata da mutazioni amiloidogeniche del gene codificante la transtiretina. Tali mutazioni (ne sono note attualmente più di 100, la più frequente delle quali è la mutazione Met30) (35) conducono alla formazione di una molecola di transtiretina altamente instabile, che tende a dissociarsi in intermedi che precipitano e si aggregano in fibrille di amiloide nei tessuti, causando danno d'organo.
Oltre il 95% della transtiretina è prodotta dal fegato, e si deposita a livello del sistema nervoso periferico e del cuore, causando neuropatia sensitivo-motoria, neuropatia autonomica (con alterazioni della motilità gastrointestinale, malassorbimento, incontinenza sfinterica, ipotensione ortostatica), aritmie, disturbi di conduzione e cardiomiopatia restrittiva.
Nelle varianti Met30 il quadro clinico è dominato dalla neuropatia periferica. In altre mutazioni una cardiopatia clinicamente rilevante, che è generalmente un fenomeno tardivo nei pazienti con variante Met30, rappresenta il quadro clinico predominante (36,37).
Inoltre, in un limitato numero di varianti, la transtiretina è prodotta anche dal plesso coroideo e dall'epitelio pigmentato della retina, con conseguenti depositi a livello delle leptomeningi, dei vasi cerebrali e delle radici nervose (con possibilità di eventi emorragici, ischemici, idrocefalo, radiculopatia), e del vitreo (con disturbi visivi e glaucoma); vista la frequente associazione tra i depositi leptomeningei e i depositi vitreali, queste forme vengono definite "varianti oculoleptomeningee" (37,38).
Attualmente il trapianto di fegato, abolendo la produzione di proteina mutata, rappresenta il solo trattamento definitivo per l'amiloidosi da transtiretina. Il trapianto trova indicazione quando il paziente presenta evidenza di malattia; l'indicazione non deve essere posta in base al solo dato genetico di mutazione, essendo variabile la penetranza di malattia. Occorre tuttavia sottolineare che, nonostante il trapianto di fegato appaia razionale ed efficace per i pazienti portatori di mutazione Met30 (39) il suo ruolo nelle altre varianti è molto meno chiaro, per vari motivi: (a) ridotta sopravvivenza dei pazienti, soprattutto per complicanze cardiache; (b) rischio di progressione della cardiomiopatia dopo trapianto, probabilmente per deposito di transtiretina wild-type sui foci cardiaci di transtiretina mutata (40); (c) osservazione di progressione o depositi de novo a livello vitreale e/o leptomeningeo dopo trapianto[41] in quanto la produzione di transtiretina mutata da parte della retina e del plesso coroideo non cessa dopo il trapianto di fegato.
Oltre al tipo di mutazione, un altro fattore che sembra giocare un ruolo chiave nel determinare la prognosi dopo trapianto di questi pazienti è lo stato nutrizionale, che viene in genere espresso mediante il Body Mass Index modificato (mBMI, dato dal BMI moltiplicato per l'albuminemia in g/l): un mBMI inferiore a 600 si associa infatti ad una significativa riduzione della sopravvivenza dopo trapianto (42).

Le indicazioni e le controindicazioni al trapianto di fegato per amiloidosi da transtiretina non sono allo stato attuale chiaramente definite, soprattutto per i pazienti con varianti non-Met30. Una proposta potrebbe essere la seguente: (a) i pazienti con varianti non-Met30 e interessamento cardiaco clinicamente significativo e/o mutazioni a rischio di progressione di cardiomiopatia dopo trapianto isolato di fegato dovrebbero ricevere un trapianto cardiaco o, meglio, un trapianto combinato fegato-cuore sincrono; (b) le varianti leptomeningee dovrebbero essere considerate una controindicazione al trapianto; (c) il trapianto dovrebbe essere controindicato nei pazienti con mBMI inferiore a 600.
E' infine di importanza fondamentale ricordare che nella maggior parte delle casistiche il trapianto di fegato si è dimostrato in grado di arrestare la progressione di malattia, ma non di migliorare i sintomi; ne consegue che, quando indicato, il trapianto deve essere effettuato precocemente nel decorso di malattia, al fine di migliorare la sopravvivenza e assicurare una accettabile qualità di vita.
Da ricordare la possibilità di utilizzare il fegato del paziente con amiloidosi per trapiantare un ricevente in lista trapianto per epatopatia cronica (trapianto domino); tale procedura dovrebbe essere effettuata solo su riceventi in età avanzata, non essendo ancora definito il rischio di sviluppare amiloidosi de novo.

1.5.6 Malattia di Budd-Chiari

La sindrome di Budd-Chiari (43) è dovuta ad una ostruzione del deflusso venoso epatico (più frequentemente su base trombotica), che può realizzarsi a livello di venule epatiche, vene sovraepatiche, vena cava inferiore, o atrio destro; ne conseguono ipertensione portale e necrosi epatica centrolobulare, con possibilità di evoluzione cirrotica.
La causa più comune di tale sindrome è rappresentata dagli stati ipercoagulativi, che possono essere ereditari (deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, mutazione del fattore V di Leiden, mutazioni della protrombina) o acquisiti (disordini mieloproliferativi, emoglobinuria parossistica notturna, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, cancro, gravidanza, contraccettivi orali). Altre cause meno frequenti comprendono l'invasione tumorale (carcinoma epatocellulare, carcinoma del rene e del surrene) e forme miscellanee (aspergillosi, trauma etc); in circa il 25% dei pazienti non è identificabile una causa.
La malattia può esordire con un quadro di epatopatia fulminante, acuta, subacuta o cronica.
Il trattamento, oltre alla gestione delle complicanze, include:

- terapia della causa sottostante;
- terapia anticoagulante per prevenire l'estensione della trombosi venosa;
- rimozione dell'ostruzione al deflusso venoso epatico: terapia trombolitica nelle forme acute; angioplastica nelle forme su base stenotica; shunt porto-sistemico per via transgiugulare (TIPS) o chirurgica;

Il trapianto di fegato trova indicazione in caso di insufficienza epatica fulminante, cirrosi e fallimento dello shunt porto-sistemico. Nel trapianto di fegato per sindrome di Budd-Chiari è di fondamentale importanza considerare due aspetti: (1) prognosi a lungo termine della malattia sottostante, riservando il trapianto solo ai pazienti con malattie a prognosi favorevole; (2) necessità di trattamento anticoagulante a lungo termine per prevenire trombosi arteriose e venose nel post-trapianto; tale trattamento potrebbe non essere indicato nei pazienti con stati trombofilici a genesi epatica in quanto corretti dal trapianto.

1.5.7 Malattia policistica

La malattia policistica del fegato (44) può presentarsi come entità isolata (malattia a trasmissione autosomica dominante, dovuta nella maggior parte dei casi a mutazione di un gene sul cromosoma 19), o in associazione alla malattia policistica renale nella variante autosomica dominante (suddivisa in: tipo 1, dovuta a mutazione del gene della policistina-1 sul cromosoma 16, nel 90% dei casi; tipo 2, dovuta a mutazione del gene della policistina-2 sul cromosoma 4); la prevalenza di cisti epatiche nei pazienti con malattia policistica autosomica dominante del rene è del 75-90%.

La malattia policistica del fegato, in assenza di complicanze delle cisti, determina sintomi solo in una bassa percentuale di pazienti, ed in genere solo in presenza di massiva epatomegalia.

I pazienti sintomatici possono essere trattati con:

- tecniche chirurgiche conservative (fenestrazione delle cisti e/o resezione epatica), nei pazienti con malattia di tipo I (<10 cisti totali di diametro >10cm) o di tipo II (diffusa alterazione parenchimale con presenza di cisti di medie dimensioni e ampie aree di fegato indenne), secondo la classificazione di Gigot[45]
- trapianto di fegato, nei pazienti con malattia di tipo III (massivo e diffuso sovvertimento epatico con cisti di piccole e medie dimensioni, con minime aree di parenchima indenne).

L'indicazione al trapianto di fegato deve essere posta solo in pazienti gravemente sintomatici, con particolare attenzione allo stato nutrizionale; nei casi con associata insufficienza renale cronica, dovrà essere valutata l'opportunità di trapianto combinato fegato-rene.

Malattie Neoplastiche

1.6 Epatocarcinoma (HCC) su cirrosi

L'epatocarcinoma rappresenta la quinta neoplasia più frequente al mondo e la terza causa di morte tumorale. L'80% degli HCC compare su fegato cirrotico. Il trapianto di fegato (TF) è attualmente considerato, in pazienti selezionati, il miglior trattamento del HCC su cirrosi in quanto consente il trattamento contemporaneo della cirrosi e della neoplasia.

I criteri minimi per la diagnosi di epatocarcinoma sono quelli definiti dalla conferenza EASL di Barcellona del 2001 (46).

I potenziali candidati a trapianto per HCC su cirrosi, non resecabili, debbono avere le seguenti caratteristiche:

- **presenza di un singolo nodulo di HCC (≤5 cm di diametro) oppure fino a 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 sospettata alle valutazioni di imaging 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'utilizzo di tali criteri comporta una sopravvivenza attesa del paziente a 5 anni pari a circa il 70% con una percentuale di recidiva tumorale inferiore al 25%[47].

Nel 2001 l'United Network for Organ Sharing (UNOS) ha incorporato i criteri di Milano negli stadi T1 e T2 della classificazione TNM per HCC modificata per trapianto di fegato. Per quanto riguarda l'attribuzione di priorità nella lista ai pazienti con epatocarcinoma si rimanda al capito numero …

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 antecedente al 1996, cioè prima dell'adozione dei "criteri di Milano", la sopravvivenza a 5 anni di pazienti trapiantati per HCC avanzato non era superiore al 50%.
Con il miglioramento delle procedure di trattamento dei pazienti e l'affinamento dell'immunosoppressione post-trapianto, diversi studi hanno suggerito che una modesta espansione dei criteri di Milano permetterebbe risultati apparentemente accettabili in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia.
In realtà da questi studi si evidenzia come estendendo i criteri d'inclusione basati sul numero e le dimensione dei noduli, la sopravvivenza del paziente e l'intervallo libero da recidiva tumorale diminuiscano progressivamente, pur rimanendo in alcuni casi entro valori accettabili.

Centro	Tipo di Studio	CE singolo	CE Multifocale	Sopravvivenza 5 aa
Milano, 1996[47]	Prospettico	≤ 5 cm	≤3 noduli, ciascuno ≤ cm	75% a 4 aa
San Francisco, 2001[48]	Retrospettivo	≤6,5cm	≤3 noduli, Ø max 4,5 cm Ø totale < 8 cm	70%
Pamplona, 2001[49]	Retrospettivo	≤6cm	≤3 noduli ciascuno ≤5 cm	60% (DFS)
Mount Sinai NY, 2002[50]	Retrospettivo	5-7 cm	Non considerato	50%
French Multicentric, 2002[51]	Retrospettivo	-	≤3 noduli Ø > 3 cm	37%
Dallas Tumor Registry, 2007[52]	Retrospettivo	≤ 6 cm	≤ 4 noduli ciascuno ≤ 5 cm	55%

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 esclusione entro due anni) (53).

In Italia, la disparità tra numero di pazienti potenzialmente trapiantabili ed il numero di donazioni consiglia la massima cautela nell'espandere i criteri convenzionali. Attualmente si può ritenere che i criteri proposti dall'Università di San Francisco siano gli unici eventualmente utilizzabili e che possano essere impiegati nella selezione dei pazienti all'interno di studi controllati.

2.2 Il Downstaging (retrostadiazione) dell'epatocarcinoma

Il termine downstaging indica la possibilità di ottenere una retrostadiazione di una neoplasia mediante una procedura (chemioterapica o loco-regionale), volta ad ottenere la riduzione volumetrica della porzione vitale della stessa.
In campo epatologico, il downstaging, mediante tecniche di chemioembolizzazione o di ablazione percutanea, ha l'obiettivo di attenuare la progressione del tumore e, in campo trapiantologico, di far mantenere o far rientrare entro i criteri di trapiantabilità convenzionali (attualmente i criteri di Milano), pazienti con HCC originariamente considerati al di fuori di essi.

Attualmente non vi sono studi prospettici che dimostrino se l'ottenimento di un downstaging di tumori inizialmente al di fuori dei criteri di Milano si associ a risultati di sopravvivenza sovrapponibili a quelli ottenuti nei tumori inizialmente entro tali criteri, in assenza di terapie locoregionali, né peraltro, vi è evidenza di quale sia la migliore metodica di downstaging.

I pazienti con HCC già in lista d'attesa per trapianto di fegato hanno una probabilità più elevata, rispetto a coloro con patologie diverse, di essere esclusi dalla lista (drop-out), principalmente per l'estensione della neoplasia (55). Le procedure terapeutiche loco-regionali sono frequentemente utilizzate anche per limitare tale evenienza, al fine di rallentare la progressione della neoplasia mantenendo i criteri di trapiantabilità, in attesa dell'intervento. Sebbene l'efficacia dei trattamenti loco-regionali per ridurre la probabilità di drop-out dalla lista di attesa sia ben documentata (51,54,55), pochi studi tuttavia suggeriscono che essi si associno ad una migliore sopravvivenza dei pazienti o una migliore sopravvivenza libera da malattia (55-58), mentre altri studi non sono stati in grado di dimostrare alcun beneficio (59,60). In ogni caso i benefici migliori si hanno nel sottogruppo dei pazienti entro i criteri di Milano convenzionali (61) e quando il trattamento loco-regionale sia considerato efficace per tutto il periodo di permanenza in lista d'attesa (62).

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 (63). Ciò spiega perchè 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 (64). 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 (64).

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 (65):

- 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/ml) e coinfezione da HCV con elevati livelli di HCV-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 (www.trapianti.ministerosalute.it).

I criteri di inclusione in tale protocollo sperimentale sono i seguenti:
- aderenza alle indicazioni generali per il trapianto dei soggetti HIV negativi;
- pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente ≥ 200/mmc;
- pazienti in terapia antiretrovirale con conta dei linfociti CD4+ ≥ 200/mmc stabile da almeno 12 mesi e HIV-RNA non dosabile al momento dell'inclusione in lista;
- pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti a precedente terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4 ≥ 100/mmc e documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico;
- compliance al trattamento antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata;
- volontà nel proseguire la terapia antiretrovirale e le profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicate.

Sono considerati criteri di esclusione alla candidabilità a trapianto epatico i seguenti:
- diagnosi di patologie opportunistiche definenti l'AIDS negli ultimi due anni
- positività di HHV8-DNA su sangue periferico
- storia di neoplasia o malattia linfoproliferativa (eccezion fatta per il carcinoma baso-cellulare ed il
- carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

2.4 Colangiocarcinoma (CCC)

Le esperienze iniziali con il trapianto di fegato per colangiocarcinoma sono state deludenti a causa soprattutto di una inadeguata selezione dei pazienti. Come descritto dai dati Europei, prima del 2000, nessuno dei pazienti con CCC è sopravvissuto a 5 anni dal trapianto di fegato.

Tuttavia, in una recente pubblicazione, il gruppo della Mayo Clinic ha presentato i loro preliminari risultati utilizzando prima del trapianto di fegato un protocollo di terapia neoadiuvante integrando radio e chemioterapia (66).

		Sopravvivenza (%)			Sopravvivenza libera da Tumore (%)		
	anno	n	1- a.	3-aa.	5-aa.	Tumore (%)		
						1-a.	3-aa.	5-aa.
Mayo Clinic, Rochester, USA[66]	2000	11	100	-	-	90.9	-	-
University of California, LA, USA[67]	2001	9	86	31	-	57	57	-
University of Nebraska Medical Center, USA[68]	2002	11	-	-	45	-	-	-
Esperienza spagnola (multicentrico)[69]	2004	36	82	53	30	-	-	-
Mayo Clinic, Rochester, USA[70]	2005	38	92	82	82	-	-	-

I risultati sono sorprendenti, infatti su 38 pazienti con CCC ilare, la sopravvivenza a 1-3 e 5 anni è stata rispettivamente del 92-82 e 82% con un tasso di recidiva del 0-5 e 12% rispettivamente. Questi dati sono decisamente sorprendenti rispetto ad altri studi che dimostrano percentuali di sopravvivenza minori; per tale motivo di seguito vengono riportati i criteri di selezione ed i trattamenti utilizzati dalla Mayo Clinic (66,70).

Pazienti arruolati: CCC ilare non resecabile o CCC ilare in presenza di PSC

Diagnosi stabilita mediante ciascuno dei seguenti punti:

- Brushing citologico/biopsia intraluminale
- Livelli di CA 19.9 > 100 ng/ml in presenza di stenosi biliari con caratteristiche di malignità evidenziate mediante diagnostica per immagini
- Presenza di aneuploidia biliare dimostrata da tecniche di immagine digitali (DIA) e di ibridizzazione in situ (FISH)

Staging della malattia

- TAC del torace e dell'addome
- Ecografia del fegato
- Scintigrafia ossea
- Ecografia endoscopica con agobiopsia di eventuali linfoadenopatie sospette

Criteri di esclusione

- Precedente chemio/radioterapia
- Infezioni incontrollate
- Diagnosi nei 5 anni precedenti di neoplasie maligne (diverse da quelle della cute o cervicali)
- Presenza di comorbidità che controindichino il trapianto epatico
- Estensione extraepatica della neoplasia (comprese le metastasi linfonodali)
- Biopsia operatoria o tentativo di resezione chirurgica

Protocollo EBRT: 4500 cGy, 150 cGy bid + bolo 5-FU iv (500 mg/m^2/d) x 3 giorni

- Boost intraluminale con l'utilizzo di un catetere con filo di Iridio192 (2000-3000 cGy)
- Infusione di 5-FU (225 mg/m^2/d) o somministrazione orale di Capacitabina 2000 mg/m^2/d in 2 dosi, 2 ogni 3 settimane; continuate sino al momento del trapianto

Laparotomia esplorativa

- Incisione sottocostale destra o bilaterale
- Esplorazione dell'addome con biopsia di ogni linfonodo o nodulo sospetto
- Palpazione dell'ilo epatico per determinare l'estensione inferiore del tumore
- Esame del lobo caudate per valutare la fattibilità della resezione epatica con risparmio della vena cava
- Biopsia dei linfonodi adiacente alla arteria epatica, della arteria gastroduoedenale e dei linfonodi situati lung oil decorso del coledoco sino al duodeno
- La presenza di metstasi extraepatiche, di linfonodi metastatici e l'estensione per contiguità della neoplasia ad altri organi precludono la possibilità di eseguire il trapianto

I risultati eccellenti del gruppo della Mayo Clinic derivano da una rigorosa selezione di questi pazienti. Questi dati suggeriscono che con l'ausilio del trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante, il trapianto possa rappresentare una reale e più sicura opzione rispetto alla resezione epatica. Lo svantaggio principale è la limitata disponibilità di organi. Tuttavia con i miglioramenti delle tecniche chirurgiche, l'esperienza chirurgica, la diminuita mortalità e morbilità dei donatori, il trapianto di fegato da vivente potrebbe rappresentare una interessante soluzione.

La Commissione AISF ritiene che il trapianto di fegato nei pazienti con colangiocarcinoma possa essere considerato solo all'interno di protocolli sperimentali.

2.5 Metastasi da tumori neuroendocrini (TNE)

Le metastasi epatiche da tumori neuroendocrini (TNE) sono la causa principale di morte nei pazienti con TNE ad origine intestinale e/o pancreatica. In circa il 90% di questi la distribuzione delle metastasi è multifocale e bilaterale e quindi la resezione epatica con intento curativo è fattibile in non più del 20% dei casi.

Sia trattamenti medici che chirurgici sono stati proposti per i pazienti con metastasi epatiche da TNE (chemioterapia intrarteriosa e/o sistemica, analoghi della somatostatina, terapia con interferone) con una sopravvivenza a 5 anni che però non supera il 25-35%.

Peraltro, la chirurgia resettiva con intento curativo è associata ad una sopravvivenza a 5 anni del 50%; il numero di pazienti nei quali è possibile una resezione radicale è molto basso e quindi il trapianto di fegato rappresenta teoricamente una opzione terapeutica proponibile per un gran numero di pazienti con metastasi bilaterali non resecabili da TNE.

D'altro canto la scarsità degli organi e l'alto tasso di recidiva del tumore, fanno si che l'indicazione al trapianto venga posta solo in quei pazienti nei quali altri metodi terapeutici sono stati giudicati inefficaci o non praticabili.

Sulla base delle conoscenze attuali il trapianto di fegato nei pazienti con metastasi epatiche da TNE deve essere considerato solo in individui selezionati (71). Riportiamo di seguito i criteri utilizzati dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano in base ai quali si prospetta una sopravvivenza attesa a 5 anni del 70% con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 53%:

- pazienti giovani (≤ 55 anni)
- conferma istologica esclusivamente di carcinoide
- coinvolgimento del parenchima epatico < 50%
- sede anatomica del tumore primitivo a drenaggio esclusivamente portale
- buona risposta e/o stabilità della malattia durante il periodo pre-trapianto (per almeno 6 mesi)
- assenza di malattia extraepatica al momento del trapianto

E' opportuno sottolineare che il trapianto di fegato per metastasi epatiche da TNE è ancora una procedura estremamente discussa essenzialmente per le limitate informazioni disponibili a lungo termine. Per questo motivo la Commissione AISF ritiene che il trapianto debba essere utilizzato all'interno di protocolli sperimentali prospettici e associato alla creazione di un registro nazionale dei casi trattati.

2.6 Emangioendotelioma epitelioide (EEE)

L'EEE epatico maligno è un raro tumore, di origine vascolare e ad eziologia sconosciuta, con una storia naturale di malattia variabile. Uno studio recente (72) ha analizzato tutta la serie pubblicata in letteratura dal 1984 ad oggi, costituita da 434 pazienti trattati con strategie terapeutiche differenti. Nella maggior parte dei pazienti l'EEE era multifocale con interessamento di entrambi i lobi del fegato. Il trattamento più utilizzato fu il trapianto di fegato (44.8%), seguito da nessun trattamento (24.8%), da chemio e/o radioterapia (21%) e da resezione epatica nel 9.4% dei casi.

I tassi di sopravvivenza a dopo trapianto di fegato a 1 e 5 anni furono del 96% e 54.5% rispettivamente, del 39.3% e 4.5% dopo nessun trattamento, del 73.3% e 30% dopo radio e/o chemioterapia e del 100%

e 75 % dopo resezione epatica. Naturalmente la resezione è stata il trattamento di scelta nei pazienti con EEE resecabile (71,73). Il trapianto di fegato è stato proposto come trattamento di scelta e come unica alternativa quando il tumore non era resecabile e soprattutto quando era multifocale. Rimane ancora da chiarire la possibile utilità del "sirolimus" nella terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati per EEE (74), mentre è stata evidenziata una discreta risposta clinica al trattamento delle recidive di malattia dopo trapianto con l'impiego dell'interferone.

2.7 Neoplasie Benigne

Raramente vi è indicazione al trapianto di fegato per patologie benigne. Alcuni Autori in letteratura riportano l'utilizzazione del trapianto di fegato per forme giganti di angiomi complicate da lesioni da traumi accidentali, adenomatosi multiple con compromissione della funzionalità epatica o angiomiolipomi 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 metastasi)
- trombosi portale neoplastica
- 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
- grave ipertensione polmonare con PAM ≥ 45mmHg, non correggibile con terapia medica
- sindrome epatopolmonare con saturazione di O_2<50% in aria ambiente
- 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)
- grave osteoporosi con fratture spontanee vertebrali e con impotenza funzionale
- livelli di HBV-DNA >20000 UI/ml al momento del trapianto
- infezioni batteriche in atto sostenute da germi non identificati (tranne infezioni dell'albero biliare in trattamento), per le quali è possibile adottare una esclusione temporanea dalla lista attiva
- dipendenza attiva da stupefacenti o da alcol
- malattie psichiatriche gravi (schizofrenia, psicosi maggiori, severi disturbi della personalità). In questi casi poiché la vigente Legislazione Italiana non esclude la disponibilità di cure mediche, in particolare salvavita, nell'indicazione a trapianto di fegato appare ragionevole valutare gli ulteriori seguenti punti:
  I. la presenza di un adeguato sostegno familiare e/o la possibilità di accedere in maniera efficace ai Servizi Sociali del territorio che garantiscano un supporto adeguato al fabbisogno del paziente
  II. un giudizio qualificato specialistico psichiatrico, neurologico e psicologico
  III. una valutazione globale pluridisciplinare del caso
- mancata compliance del paziente
- disordine neurologico grave (malattia di Alzheimer, danni neurologici irreversibili, ect)

4. Controindicazioni relative

Le seguenti condizioni costituiscono controindicazioni relative al trapianto di fegato:

- presenza di trombosi portale parziale (non neoplastica)
- pregressi interventi chirurgici estesi su organi addominali
- obesità (BMI > 30)
- pregressa chirurgia dei quadranti superiori dell'addome
- pazienti in terapia sostitutiva con metadone o analoghi.

L'abuso di oppiodi rappresenta un problema clinico di frequente riscontro in pazienti coinfetti con virus HIV, con virus epatitici o in soggetti con concomitante abuso di alcolici. Per queste motivazioni non è infrequente incontrare pazienti con malattia terminale di fegato legata ad una delle cause sopra citate che contemporaneamente presentano un abuso di oppiodi. Questa categoria di pazienti, attivi consumatori di oppiodi, vengono considerati come specificato al punto 3, non candidabili al trapianto epatico. Molto più discussa è la possibilità di candidare al trapianto pazienti in trattamento sostitutivo con metadone e analoghi, nei quali sussistano le indicazioni epatologiche al trapianto. Alcune esperienze indicherebbero che sia i risultati post trapianto, sia la compliance alla terapia in questa particolare categoria di pazienti non siano significativamente diversi da quelli osservati per i pazienti non in terapia con metadone (75).

La Commissione ritiene che i pazienti in terapia di sostituzione con metadone o anologhi, possano essere considerati candidabili a trapianto epatico solo dopo una approfondita valutazione psichiatrica e psicologica, atte ad escludere la presenza di gravi disturbi della personalità, in presenza dei quali dovrebbe essere attuato quanto evidenziato nel punto 3. Inoltre, la Commissione ritiene che la candidabilità a trapianto epatico di questa categoria di pazienti possa essere considerata solo in presenza di un programma di sorveglianza continua e certificata della terapia di sostituzione con metadone o analoghi.

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. Tali criteri hanno lo scopo di identificare attraverso strumenti diversi, la severità della malattia epatica del paziente e attribuire di conseguenza un rischio di mortalità nel breve-medio termine. Nel momento in cui tale rischio supera quello derivante dall'intervento di trapianto, il paziente viene ritenuto avere i requisiti minimi di candidabilità al trapianto epatico, che di norma si considerano quando il rischio di morte ad un anno è >10%, corrispondente nel cirrotico ad un score di Child-Turcotte-Pugh (CTP) >7.
I modelli predittivi del rischio di mortalità per malattie epatiche attualmente in uso nel contesto della selezione del paziente al trapianto epatico sono tradizionalmente derivati da esperienze cliniche essenzialmente basate sull'applicazione della classificazione CTP, o più recentemente da un approccio statistico basato sull'analisi multivariata dei fattori predittivi indipendenti di mortalità, da cui è stato derivato lo score di MELD. Entrambi questi strumenti hanno pregi e limiti e non sono applicabili con uguale accuratezza in particolari categorie di malattie avanzate di fegato, come ad esempio le malattie colestatiche. Per tali motivazioni i requisiti minimi raccomandati per l'immissione in lista di attesa per trapianto epatico si basano su diversi strumenti di selezione a seconda della tipologia della malattia.

5.1. Cirrosi epatica (di qualunque etiologia)

I requisiti minimi raccomandati per considerare un paziente cirrotico per l'inserimento in lista di attesa per trapianto epatico sono:

- **cirrosi con score di Child-Turcotte-Pugh ≥7**
- **cirrosi con score di Child-Turcotte-Pugh <7 solo se associata ad episodio di recente scompenso (ascite severa, encefalopatia porto-sistemica, sanguinamento da varici gastro-esofagee, peritonite batterica spontanea) non dovuto a fattori precipitanti rimuovibili**
- **coesistenza di HCC entro i criteri di Milano anche con score di Child-Turcotte-Pugh <7**

Il CNT ha indicato, in Italia, come unico criterio minimo per l'immissione in lista di trapianto del paziente con cirrosi un punteggio MELD ≥10, sebbene a tale punteggio non corrisponda un rischio di morte significativo, ne a breve ne a medio termine.
Per maggiore approfondimento della problematica si rimanda al capitolo n. 6.

5.2. Malattie colestatiche croniche

I modelli predittivi di sopravvivenza sono stati validati per la cirrosi biliare primitiva (CBP) e per la colangite sclerosante primitiva (PSC). In entrambe le patologie il criterio minimo di immissione in lista è legato alla presenza di un rischio di mortalità del paziente senza trapianto, ad un anno dall'osservazione, >10%. Un ulteriore criterio clinico può essere rappresentato dalla presenza di prurito intrattabile o di marcata astenia, gravemente condizionanti la qualità della vita.

Nel caso della CBP il modello predittivo di mortalità da utilizzare è il Mayo Risk Model (www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html), con il quale il punteggio minimo ritenuto adeguato per iscrivere il paziente in lista è >6.5.

Analogamente a quanto descritto per la CBP, anche in caso di PSC, il modello prognostico al quale fare riferimento è il New PSC model sviluppato dalla Mayo Clinic (www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html); un risk score calcolato >1.9 rappresenta il criterio minimo di immissione in lista.

Considerando tuttavia la elevata incidenza annuale di colangiocarcinoma (1,5%) (76) in questa categoria di pazienti e la scarsa sensibilità e specificità delle metodiche di screening per una diagnosi precoce del tumore, è ipotizzabile che i pazienti affetti da PSC possano essere inscritti in lista precocemente, anche in assenza di severi segni di insufficienza epatica.

5.3. Età del candidato al trapianto di fegato

La figura 8 riporta le curve di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato in relazione all'età del ricevente nel periodo 1988-2005, dedotte dai dati del ELTR (1). Appare evidente come vi sia una significativa ridotta sopravvivenza sia a 5 che a 10 anni dal trapianto nei pazienti con età >60 anni rispetto ai pazienti più giovani. La ridotta sopravvivenza è per lo più legata ad un peggiore stato nutrizionale, alla presenza di un più marcato depauperamento muscolare, alla maggior frequenza di severa encefalopatia epatica e di insufficienza renale al momento del trapianto e ad una maggior durata della ospedalizzazione post trapianto, sia nei reparti di terapia intensiva che nei reparti di degenza ordinaria (77). Recentemente è stato evidenziato inoltre come i riceventi con età più avanzata presentino un rischio maggiore di mortalità post trapianto indipendente dal funzionamento del graft (78).

Nonostante non vi sia un valore assoluto di età codificato per candidare o meno un paziente al trapianto di fegato, i dati scientifici, unitamente alla sempre crescente scarsità di organi in relazione alle richieste, indicano come in un ottica di razionalizzazione delle risorse, l'età massima alla quale candidare un paziente al trapianto epatico, in assenza di co-morbidità, non debba essere superiore a 65 anni.

5.4. Epatocarcinoma (HCC)

In pazienti con cirrosi epatica in classe A di Child-Turcotte-Pugh, rappresentano criteri minimi per l'inserimento in lista:

- **presenza di nodulo singolo con dimensioni all'interno dei criteri di Milano, non trattabile con terapie curative alternative al trapianto (resezione, termoablazione, alcolizzazione)**
- **presenza**

In pazienti con malattia cirrotica in classe B o C di Child-Turcotte-Pugh, rappresentano criteri minimi per l'inserimento in lista:

- **presenza di noduli singoli o multipli, con caratteristiche dimensionali e di numero riconducibili a quanto previsto dai criteri di Milano**

BIBLIOGRAFIA

1 European Liver Transplantation Registry. Data Analysis Booklet 05/1968-12/2005.
2 Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. M. Gautam, R. Cheruvattath, V. Balan. Liver Transpl. 2006;12:1813-24.
3 Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. H. Khalaf, W. Mourad, Y. El-Sheikh, et al. Transplant Proc. 2007;39:1166-70.
4 Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! J. G. O'Grady. Gut. 2006;55:1529-31.
5 Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. P. Burra, D. Mioni, U. Cillo, et al. Transpl Int. 2000;13 Suppl 1:S174-8.
6 Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management on recidivism. E. Bjornsson, J. Olsson, A. Rydell, et al. Scand J Gastroenterol. 2005;40:206-16.
7 Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. R. Pfitzmann, J. Schwenzer, N. Rayes, et al. Liver Transpl. 2007;13:197-205.
8 When alcohol abstinence criteria create ethical dilemmas for the liver transplant team. K. A. Bramstedt, N. Jabbour. J Med Ethics. 2006;32:263-5.
9 The management of organic acidaemias: the role of transplantation. J. V. Leonard, J. H. Walter, P. J. McKiernan. J Inherit Metab Dis. 2001;24:309-11.
10 Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. S. Tome, C. Martinez-Rey, A. Gonzalez-Quintela, et al. J Hepatol. 2002;36:793-8.
11 Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. B. J. Veldt, F. Laine, A. Guillygomarc'h, et al. J Hepatol. 2002;36:93-8.
12 Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. S. Bellentani, G. Pozzato, G. Saccoccio, et al. Gut. 1999;44:874-80.
13 Hepatitis C and alcohol. F. Degos. J Hepatol. 1999;31 Suppl 1:113-8.
14 Management of hepatitis B in liver transplantation patients. D. Samuel. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 1:55-62.
15 Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. N. Terrault, B. Roche, D. Samuel. Liver Transpl. 2005;11:716-32.
16 Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. A. Marzano, S. Gaia, V. Ghisetti, et al. Liver Transpl. 2005;11:402-9.
17 Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. L. Benvegnu, M. Gios, S. Boccato, et al. Gut. 2004;53:744-9.
18 Natural history and risk factors for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation. M. L. Shiffman. Liver Transpl. 2003;9:S14-20.
19 What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? M. Berenguer. J Hepatol. 2005;42:448-56.
20 Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. X. Forns, M. Garcia-Retortillo, T. Serrano, et al. J Hepatol. 2003;39:389-96.
21 Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. G. T. Everson, J. Trotter, L. Forman, et al. Hepatology. 2005;42:255-62.
22 A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. J. S. Crippin, T. McCashland, N. Terrault, et al. Liver Transpl. 2002;8:350-5.
23 Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. A. Iacobellis, M. Siciliano, F. Perri, et al. J Hepatol. 2007;46:206-12.
24 Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis? J. C. Duclos-Vallee, F. Yilmaz, C. Johanet, et al. Clin Transplant. 2005;19:591-9.
25 An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. M. A. Heneghan, T. Zolfino, P. Muiesan, et al. Liver Transpl. 2003;9:921-8.
26 Wilson's disease. A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan, et al. Lancet. 2007;369:397-408.
27 No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. M. Guarino, A. Stracciari, R. D'Alessandro, et al. Acta Neurol Scand. 1995;92:405-8.
28 Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. B. Eghtesad, N. Nezakatgoo, L. C. Geraci, et al. Liver Transpl Surg. 1999;5:467-74.

29 Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. G. Schumacher, K. P. Platz, A. R. Mueller, et al. Clin Transplant. 1997;11:217-24.
30 Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. A. Pietrangelo. N Engl J Med. 2004;350:2383-97.
31 Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis. F. J. Farrell, M. Nguyen, S. Woodley, et al. Hepatology. 1994;20:404-10.
32 Liver transplantation for hereditary hemochromatosis. D. J. Brandhagen. Liver Transpl. 2001;7:663-72.
33 Orthotopic liver transplantation in children: two-year experience with 47 patients. J. C. Gartner, Jr., B. J. Zitelli, J. J. Malatack, et al. Pediatrics. 1984;74:140-5.
34 Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver disease. P. Birrer, N. G. McElvaney, L. M. Chang-Stroman, et al. J Inherit Metab Dis. 1991;14:512-25.
35 Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. L. H. Connors, A. Lim, T. Prokaeva, et al. Amyloid. 2003;10:160-84.
36 Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. R. H. Falk. Circulation. 2005;112:2047-60.
37 Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? C. Rapezzi, E. Perugini, F. Salvi, et al. Amyloid. 2006;13:143-53.
38 Familial meningocerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). F. Garzuly, R. Vidal, T. Wisniewski, et al. Neurology. 1996;47:1562-7.
39 Transthyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. M. Mascalchi, F. Salvi, M. G. Pirini, et al. Neurology. 1999;53:1498-503.
40 Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. G. Herlenius, H. E. Wilczek, M. Larsson, et al. Transplantation. 2004;77:64-71.
41 Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. A. J. Stangou, P. N. Hawkins, N. D. Heaton, et al. Transplantation. 1998;66:229-33.
42 Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. O. Suhr, A. Danielsson, G. Holmgren, et al. J Intern Med. 1994;235:479-85.
43 The Budd-Chiari syndrome. K. V. Menon, V. Shah, P. S. Kamath. N Engl J Med. 2004;350:578-85.
44 New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. H. L. Arnold, S. A. Harrison. Am J Gastroenterol. 2005;100:2569-82.
45 Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? J. F. Gigot, P. Jadoul, F. Que, et al. Ann Surg. 1997;225:286-94.
46 Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J. Bruix, M. Sherman, J. M. Llovet, et al. J Hepatol. 2001;35:421-30.
47 Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, et al. N Engl J Med. 1996;334:693-9.
48 Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. F. Y. Yao, L. Ferrell, N. M. Bass, et al. Hepatology. 2001;33:1394-403.
49 Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J. I. Herrero, B. Sangro, J. Quiroga, et al. Liver Transpl. 2001;7:631-6.
50 Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. S. Roayaie, J. S. Frischer, S. H. Emre, et al. Ann Surg. 2002;235:533-9.
51 Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: should we push the limits? F. Durand, J. Belghiti. Liver Transpl. 2003;9:697-9.
52 Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. N. Onaca, G. L. Davis, R. M. Goldstein, et al. Liver Transpl. 2007;13:391-9.
53 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. F. Y. Yao, N. M. Bass, B. Nikolai, et al. Liver Transpl. 2003;9:684-92.
54 Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. I. W. Graziadei, H. Sandmueller, P. Waldenberger, et al. Liver Transpl. 2003;9:557-63.
55 Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results with preoperative chemoembolization. A. P. Venook, L. D. Ferrell, J. P. Roberts, et al. Liver Transpl Surg. 1995;1:242-8.

56 Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. D. M. Harnois, J. Steers, J. C. Andrews, et al. Liver Transpl Surg. 1999;5:192-9.
57 Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. P. E. Majno, R. Adam, H. Bismuth, et al. Ann Surg. 1997;226:688-701; discussion 701-3.
58 Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. A. Bharat, D. B. Brown, J. S. Crippin, et al. J Am Coll Surg. 2006;203:411-20.
59 Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience. E. Regalia, J. Coppa, A. Pulvirenti, et al. Transplant Proc. 2001;33:1442-4.
60 The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. F. Y. Yao, M. Kinkhabwala, J. M. LaBerge, et al. Am J Transplant. 2005;5:795-804.
61 Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. G. Millonig, I. W. Graziadei, M. C. Freund, et al. Liver Transpl. 2007;13:272-9.
62 Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. G. Otto, S. Herber, M. Heise, et al. Liver Transpl. 2006;12:1260-7.
63 Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. M. Bonacini, M. Puoti. Arch Intern Med. 2000;160:3365-73.
64 Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. M. Puoti, A. Spinetti, A. Ghezzi, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;24:211-7.
65 Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. J. M. Miro, F. Aguero, M. Laguno, et al. J HIV Ther. 2007;12:24-35.
66 Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoirradiation for cholangiocarcinoma. I. De Vreede, J. L. Steers, P. A. Burch, et al. Liver Transpl. 2000;6:309-16.
67 Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. M. Shimoda, D. G. Farmer, S. D. Colquhoun, et al. Liver Transpl. 2001;7:1023-33.
68 Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. D. Sudan, A. DeRoover, S. Chinnakotla, et al. Am J Transplant. 2002;2:774-9.
69 Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. R. Robles, J. Figueras, V. S. Turrion, et al. Ann Surg. 2004;239:265-71.
70 Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. D. J. Rea, J. K. Heimbach, C. B. Rosen, et al. Ann Surg. 2005;242:451-8; discussion 458-61.
71 Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. J. Coppa, A. Pulvirenti, M. Schiavo, et al. Transplant Proc. 2001;33:1537-9.
72 Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. A. Mehrabi, A. Kashfi, H. Fonouni, et al. Cancer. 2006;107:2108-21.
73 Orthotopic liver transplantation for epithelioid haemangioendothelioma. W. Zhang, P. S. Jambulingam, M. A. Silva, et al. Eur J Surg Oncol. 2007;
74 Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case series. S. Bufton, G. Haydon, D. Neil. Prog Transplant. 2007;17:70-2.
75 Liver transplantation for patients on methadone maintenance. T. P. Kanchana, V. Kaul, C. Manzarbeitia, et al. Liver Transpl. 2002;8:778-82.
76 Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. A. Bergquist, A. Ekbom, R. Olsson, et al. J Hepatol. 2002;36:321-7.
77 Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. R. K. Zetterman, S. H. Belle, J. H. Hoofnagle, et al. Transplantation. 1998;66:500-6.
78 A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 877 adults who received primary orthotopic liver transplantation. J. J. Gaynor, J. I. Moon, T. Kato, et al. Transplantation. 2007;84:155-65.

Capitolo 2

IL TRAPIANTO NELL'INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA

1. Epidemiologia

La tabella 1 riporta i dati ufficiali del Ministero della Salute relativi all'anno 2001 relativamente alle dimissioni ospedaliere per epatite acuta ed a quelle associate ad encefalopatia epatica, dai quali si può desumere una stima approssimativa dei casi di insufficienza epatica acuta.

Tabella n. 1

DATI UFFICIALI ITALIANI (MINISTERO DELLA SALUTE, 2001)

DATI UFFICIALI ITALIANI (MINISTERO DELLA SALUTE, 2001)			
	Epatiti con encefalopatia acuta (dimissioni ospedaliere)		Epatiti acute (dimissioni ospedaliere)
	Numero	%	
Epatite A	31	25,4	2287*
Epatite B	56	45,9	1869
Epatite B-D	33	27,1	1195
Epatite E	2	1,6	42
Totale	**122**	**100**	**5393**

In Italia, nel triennio 2000-2002 sono stati effettuati 102 trapianti di fegato per insufficienza epatica acuta, suddivisi come riportato nella tabella seguente.

TRAPIANTI DI FEGATO PER INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA IN ITALIA NEL TRIENNIO 2000-2002, SUDDIVISI PER EZIOLOGIA	
Epatite A	4
Epatite B	36
Epatite C	3
Tossiche (non legate a farmaci)	9
Farmaco-indotte	1
Traumatiche e chirurgiche	9
Altre	6
Di origine ignota	34
Totale	102

2. Definizioni

L'insufficienza epatica acuta è definita dalla presenza contemporanea di queste tre condizioni :

1) alterazioni della coagulazione (INR ≥ 1.5) o tempo di protrombina prolungato di 4-6 secondi o < 70% in paziente non in terapia anticoagulante e senza altre cause di coagulopatia
2) Encefalopatia epatica acuta
3) Epatopatia nota da meno di 8 settimane e senza evidenza di cirrosi
   NB: se Epatopatia nota da > 8 e < 24 settimane si definisce insufficienza epatica subacuta

2.1 Definizione dell'encefalopatia epatica acuta

Consiste nello sviluppo di alterazioni neuropsichiche conseguenti all'insufficienza epatica acuta. La diagnosi si basa sull'individuazione di segni di encefalopatia non ascrivibili ad altra causa, che compaiono ad un intervallo variabile da poche ore a 12 settimane dall'insorgenza dell'ittero e/o di ipertransaminasemia importante (> 15-20 x), di iperbilirubinemia (> 5 x) e di peggioramento dei parametri emocoagulativi (in particolare del PT < 15%)

2.2 Stadiazione dell'encefalopatia epatica

E' comunemente effettuata utilizzando i criteri di West Haven riportati nella tabella

CLASSIFICAZIONE DI WEST HAVEN PER LA STADIAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA

Grado	Descrizione	Definizioni operative proposte
0	Nessuna anomalia	Alterazioni assenti, od opinabili, che non raggiungono i criteri per il grado 1
1	• Lieve riduzione di consapevolezza • Euforia o ansia • riduzione della capacità attentiva. • Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni	• Orientato nel tempo e nello spazio **ma:** → Incapace di completare il TMT-A in 2 min (per soggetti aventi almeno la licenza elementare) **o** → Incapace di elencare 7 animali in 2 min
2	• Letargia o apatia • Disorientamento temporale • Palese cambiamento di personalità • Comportamento inappropriato	• Orientato nello spazio **ma** • Disorientato nel tempo (sbaglia almeno 3 delle seguenti domande: numero del giorno, nome del giorno, nome del mese, anno)
3	• Dalla sonnolenza al semistupor • Responsivo agli stimoli • Confuso • Grossolanamente disorientato • Comportamento bizzarro	• Disorientato nello spazio (sbaglia almeno tre delle seguenti domande: stato, regione, città, luogo, piano dello stabile) **e** • Disorientato nel tempo (come sopra) • Lieve riduzione del punteggio di Glasgow (8-14)
4	• Coma	• Marcata riduzione del punteggio di Glasgow (< 8)
	Forza della raccomandazione A, livello di evidenza VI	***Forza della raccomandazione A, livello di evidenza VI***

2.3 Valutazione dello stato di coscienza

Si effettua utilizzando il **mediante il Glasgow Coma Scale *(Teasdale & Jennett 1974)***, come indicato nella tabella e mediante l'elettroencefalogramma (EEG):

GLASGOW COMA SCALE	
Categorie	**Punti**
Apertura degli occhi (E)	
Spontanea	**4**
Alla stimolazione verbale	**3**
Alla stimolazione dolorosa	**2**
Assente	**1**
Risposta verbale (V)	
Adeguata	**5**
Confusa	**4**
Non appropriata	**3**
Non comprensibile	**2**
Assente	**1**
Risposta Motoria (M)	
Su ordine	**6**
Localizza lo stimolo	**5**
Ritrae l'arto	**4**
Risposta decorticata (anormale flessione)	**3**
Risposta decerebrata (anormale estensione)	**2**
Assente	**1**
PUNTEGGIO TOTALE	**3-15**
Lo Score dovrebbe essere sempre rappresentato nelle sue singole componenti Oculare (E), Verbale (V) e Motoria (M) Es. E4-V3-M5. E' tuttavia pratica comune fornire lo Score totale Es GCS 12. si segnala che lo score minimo è 3 e che un paziente deceduto avrebbe uno score 3	

2.3.1 EEG

Nell'epatite acuta l'EEG è uno strumento idoneo:

- per rilevare la comparsa di attività epilettiformi, anche subcliniche
- per valutare e monitorare la gravità dell'encefalopatia
- non è idoneo a rilevare la presenza di coma irreversibile.

Le alterazioni dell'EEG possono essere graduate utilizzando lo schema indicato in tabella

Classificazione delle alterazioni EEG nell'encefalopatia epatica basata sulla valutazione visiva dell'attività di fondo (Conn et al. , 1977)

Grado 0	**Normale ritmo α di 8,5 - 12 Hz. (12-≥8,5)**
Grado 1	**Attività di fondo di 7 - 8 Hz (8,5-≥7)**
Grado 2	**Attività di fondo di 5 - 7 Hz (7-≥5)**
Grado 3	**Attività di fondo di 3 - 5 Hz (5->3)**
Grado 4	**Attività di fondo ≤ 3Hz.**

Classificazione delle alterazioni EEG nell'encefalopatia epatica basata sull'analisi quantitativa del tracciato digitalizzato (analisi spettrale) (Amodio et al. , 1999b)

	MDF	**Theta%**	**Delta%**
Grado 0	**>7,3 Hz**	**<35**	**<45**
Grado 1	**>7,3 Hz**	**≥35**	**<45**
Grado 2	**≤7,3 Hz**	**≥35**	**<45**
Grado 3	**≤7,3 Hz**	**-**	**≥45**

3. Quando è indicato il trapianto di fegato ?

Il trapianto di fegato in urgenza deve essere considerato nel paziente che presenta tutti i criteri diagnostici di insufficienza epatica acuta purchè:

a) in assenza delle controindicazioni assolute a trapianto di Fegato di seguito indicate:
- *Neoplasie maligne extraepatiche in atto*
- *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*
- *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)*

b) dopo attenta valutazione di possibili controindicazioni relative, specificamente quelle di seguito indicate:
- *coesistenti malattie cardiovascolari e polmonari avanzate (valutazione collegiale specialistica)*
- *livelli di HBV-DNA superiori a >1.0x10^5 copie/ml al momento del trapianto*
- *presenza di 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)*

In tali circostanze è opportuno:
- **Ricoverare il paziente,** allertando il rianimatore ed il neurologo
- **Contattare immediatamente un centro trapianti di fegato per concordare**:
  - Eventuali esami da eseguire,
  - Modalità di monitoraggio del paziente,
  - Le modalità di trasmissione dei dati clinici
  - Il timing di un eventuale trasferimento presso una Unità Operativa collegata al Centro Trapianti (degenza ordinaria,semi-intensiva o intensiva)
- **Eseguire tutti gli accertamenti volti a**:
  - Definire l'eziologia dell'epatopatia
  - Valutare la stadiazione dell'insufficienza epatica e delle complicanze

I pazienti con insufficienza epatica acuta ed encefalopatia epatica di grado I/II vanno trasferiti presso un centro trapianti appena possibile. In caso di encefalopatia di grado III o IV sussiste un rischio elevato di intrasportabilità o di induzione del peggioramento neurologico

AASLD GUIDELINES (Hepatology 2005; 41: 1179-97)
Patients with altered mentation should generally be admitted to an ICU. Planning for transfer to a transplant center should begin in patients with grade I or II encephalopathy (Table 2) because they may worsen rapidly. Early transfer is important as the risks involved with patient transport may increase or even preclude transfer once stage III or IV encephalopathy develops. Evaluation for transplantation should begin as early as possible. In these critically ill patients with potential for rapid deterioration it is necessary to make treatment plans promptly.

3.1 Accertamenti specifici da eseguire:

3.1.1 Anamnesi *(utilizzare possibilmente un protocollo standardizzato)*

a. ***epatite acuta*****:**

- interventi chirurgici e traumi
- trasfusioni
- assunzione di alimenti crudi (in particolare molluschi di provenienza sospetta)
- viaggi all'estero
- rapporti sessuali a rischio (partners prov da aree endemiche per HBV/ HDV)
- storia di assunzione di sostanze tossiche alimentari (funghi; se positiva recuperare residui e/o richiedere consulto micologico per identificazione tipologia funghi ingeriti)
- storia di assunzione di sostante tossiche industriali
- storia di assunzione di farmaci e/o medicamenti (anche sostanze della medicina "tradizionale")
- storia di assunzioni di prodotti di erboristeria. Per quanto riguarda farmaci e sostanze di erboristeria o della medicina "tradizionale" od "etnica" dei paesi in via di sviluppo, è bene avere la confezione e definire la composizione

b. ***sindrome di Reye*** (nel bambino) (dato anamnestico per recente malattia infettiva virale ed assunzione di aspirina)

c. ***steatosi acuta gravidica***

d. ***Esclusione di preesistente epatopatia cronica***

3.1.2 Esame obiettivo

- Escludere epatopatia cronica (spider naevi, ascite, ginecomastia etc)
- Asterixis
- Epatomegalia o Fegato di volume ridotto
- Alterazioni comportamento (valutazione neurologica, New Haven, GCS)
- Valutazione alterazioni cardiocircolatorie (ipotensione, tachicardia, ipovolemia)
- Segni di acidosi
- Segni di ipertensione endocranica
  - *ipertensione sistemica*
  - *bradicardia (rilesso di Cushing)*
  - *anormalie pupillari (midriasi)*
  - *postura decerebrata*
  - *attività epilettiformi*
  - *respiro periodico*

3.1.3 ***Esami di Laboratorio***

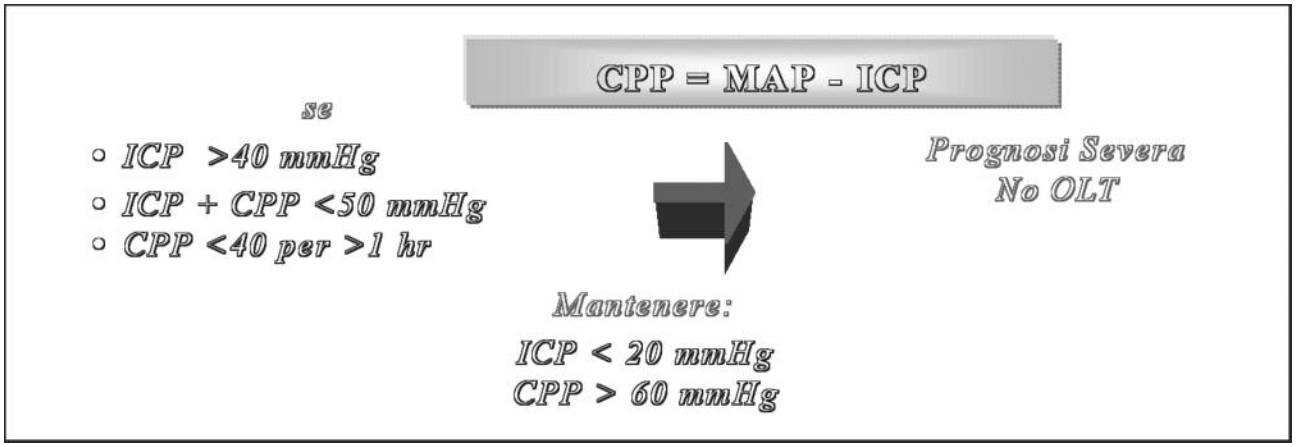
- **Gruppo sanguigno**
- PT; INR; PTT; d-dimero
- Na, K, Cl, HCO_3, Ca, Mg, PO_4
- Glucosio
- AST, ALT, ALP, GGT, Bilirubina totale e frazionata, albumina
- creatinina, azotemia
- Emogasanalisi
- Lattato arterioso
- Emocromo completo con formula

- Acetaminofene (paracetamolo) nel sangue
- Screening tossicologico completo urgente (eroina, cocaina, benzodiazepine, amfetamine, dietilmetamfetamina, alcool, cannabinoidi etc)
- anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HEV(pazienti provenienti da aree di epidemia), anti-HCV(per valutare la presenza di epatopatie concomitanti)
- Anti HSV 1, 2 e 6 IgM ; VVZ IgM EBV IgM CMVIgM
- Eventuali sierologie specifiche per soggetti provenienti da zone in cui sono stati segnalati casi di febbri emorragiche virali, febbre gialla etc.
- Livelli di Ceruloplasmina, acido urico
- Test di gravidanza (donnne in età fertile)
- Ammonio (arterioso se possibile)
- ANA, SMA, LKM, AMA
- Immunoglobuline
- HIV Ab
- Amilasi e Lipasi
- Fattore V
- AFP (indice di rigenerazione epatica)

3.1.4 Esami strumentali

- Eco addome con color Doppler dei vasi portali, arteria epatica e vene sovraepatiche + volumetria epatica (oppure dimensione asse sagittale e trasversale lobo dx e sx epatici)
- EEG (vedi tabella Conn ’77)
- TC encefalo e/o RMN se sospetta encefalopatia
- Potenziali evocati. l’uso dei pe per monitorare l’encefalopatia epatica acuta è meritevole di studio, ma la sua utilità è ancora incerta.
- Metodiche di misurazione del flusso e del metabolismo cerebrali.
  Le metodiche di misurazione del flusso e del metabolismo cerebrali nell’epatite acuta hanno più un significato di studio dei meccanismi fisiopatologici del coma epatico che un valore clinico, se non in casi selezionati. Lo studio del flusso cerebrale può talora essere indicato nella valutazione per trapianto di fegato. Vedasi in proposito lo schema indicato nella figura:

Figura 1



4. Misure terapeutiche

4.1 Opzioni terapeutiche specifiche per patologia

4.1.1 Overdose di paracetamolo *(sospetta o riferita)*

- valutare la quantità di farmaco ingerita, i livelli ematici di paracetamolo e la presenza di acidosi e danno renale). Se l'ultima dose è stata assunta nelle ultime 4 ore somministrare carbone attivato e poi iniziare N-Acetilcisteina (NAC). Se l'ultima dose è stata assunta da più di 4 ore iniziare NAC per via orale o ev:
  - ***NAC per via orale:*** 140 mg/kg per os o SNG, diluita in soluzione al 5% seguita da 70 mg/kg per os ogni 4 h per 17 dosi), oppure
  - ***NAC per via endovenosa****:* 150 mg/kg in glucosata 5% in15 minuti; dose di mantenimento: 50 mg/kg in 4 ore seguita da 100 mg/kg in 16 ore

4.1.2 Avvelenamento da funghi

- Considerare la somministrazione di :
- Penicillina G 300.000 – 1.000.000 UI/Kg/d (equilibrare sodica e potassica)
- Silimarina 30-40 mg/kg/d per 4-5 gg

4.1.3 ***DILI (Drug Induced Liver Injury)***

- Sospendere tutti i farmaci non essenziali

4.1.4 ***Cause infettive***

- **Infezione da HBV**: iniziare lamivudina, dopo aver inviato prelievo per HBV DNA ed eventuale test di farmaco-resistenza, specialmente se vi è stato un precedente uso di lamivudina. Se il paziente è già in trattamento con lamivudina, escludere epatopatia nota ed iniziare terapia con altro analogo nucleosidico/nucletidico preferendo quelli a maggiore rapidità di azione
- **Infezione da HSV**: iniziare acyclovir e.v., 15 mg/kg ev

4.1.5 Morbo di Wilson: il trapianto in urgenza va considerato nel paziente giovane (< 40 anni) con:

- Ceruloplasmina bassa (può essere normale nel 15% dei casi o diminuita per altre cause)
- Aumento rame su siero e urine
- anemia emolitica; danno renale tubulare
- Bilirubina > 20 mg/dL
- Riduzione ALP: Rapporto Bilirubina (mg/dL)/ ALP (IU/L) > 2
- riduzione uricemia
- Anello di Kaiser Fleischer (50% dei casi)

  Nel sospetto di morbo di Wilson inviare a centro trapianti il più presto possibile

4.1.6 Epatite autoimmune

- Considerare la possibilità di eseguire una biopsia epatica transgiugulare
- Iniziare steroide (con copertura gastrica con IPP) Prednisone 40-60 mg/kg/d

4.1.7 Sindrome di Budd Chiari

- Escludere causa neoplastica effettuando TC total body, scintigrafia ossea, determinazione dei markers tumorali

4.2 Opzioni terapeutiche generali

4.2.1 Terapia dell'encefalopatia

- Monitorare frequentemente (2-4 volte al giorno) lo stato di coscienza
  - EE grado I ➜ terapia intensiva o Reparto con personale preparato a monitoraggio stretto. ESEGUIRE TC o RMN per DD. **Non somministrare benzodiazepine** se non a brevissima durata d'azione
  - EE grado > I ➜ ideale trasferire in terapia intensiva o semi-intensiva
  - Convulsioni: trattare con fenitoina
- Il lattulosio può essere usato, tuttavia l'efficacia è controversia: Gas nell'intestino ➜ problemi in fase di trapianto
- Fattori aggravanti il coma in un soggetto con epatite acuta sono:
  - *uso di benzodiazepine all'esordio, quando il paziente può presentare agitazione psicomotoria*
  - *ipoglicemia*
  - *alterazioni elettrolitiche*
  - *infezioni*
  - *ipossia*
  - *ipertensione o ipotensione arteriosa sistemiche*
  - *episodi comiziali, anche non convulsivi*
  - *reazioni avverse a farmaci.*

4.2.2 Terapia delle infezioni

- Sorveglianza periodica colture e segni di infezioni
- Profilassi endovenosa (***SPEAR***= *Selective Parenteral Enteral Antimicrobial Regimen*) e decontaminazione intestinale (***SBD*** = *Small Bowel Decontamination*)

4.2.3 Terapia con emoderivati

- L'infusione di plasma fresco congelato (PFC) e/o PRP rendono difficile la valutazione della prognosi che si basa su PT e fattore V.
- La somministrazione di PFC va attuata solo:
  - In presenza di sanguinamento e INR ≥1.5 oppure
  - Se INR > 7
- La somministrazione di PRP va attuata solo
  - In presenza di sanguinamento e PLT < 50.000
  - In presenza di piastrine < 15.000

4.2.4 Altro

Somministrare PPI (es. omeprazolo mg 20 x 2 ev o per os)
Mantenere una adeguata volemia e funzione renale
Monitorare glicemia ed elettroliti frequentemente e correggere gli squilibri

5. Indicatori prognostici

La gravità della prognosi dell'insufficienza epatica acuta è direttamente proporzionale alla gravità del quadro clinico dell'encefalopatia ed è in rapporto inverso con la rapidità della sua insorgenza. E' condizionata inoltre dalla funzione epatica, dalla perfusione tissutale e dall'edema cerebrale. Validi indici prognostici sono rappresentati dai Criteri di Clichy e da quelli del King's College Hospital (London Criteria), riportati nelle tabelle, e dal MELD score, eventualmente associati ai valori di lattacidemia.

Tuttavia non esistono indici prognostici validi e riproducibili nel singolo caso; da qui l'importanza che chi deve decidere sulla indicazione al trapianto in urgenza abbia la possibilità di osservare direttamente il paziente per un breve periodo prima di prendere la decisione dell'immissione in lista.

Table 1. Models to Predict Prognosis in Fulminant Hepatic Failure

London Criteria
- INR > 6.5 or any 3 of the following:
  - Age < 10 or > 40 years
  - Cause—hepatitis, drug
  - Duration of jaundice before onset
    - Encephalopathy > 7 days
  - INR > 3.5
  - Bilirubin > 17.5 mg/dL

Clichy Criteria
- Portosystemic encephalopathy
- Factor V < 20% age < 30 years
  - <30% age > 30 years

MELD Criteria
- FHF definition
- MELD / PELD ≥ 30

6. Altre indicazioni al trapianto in urgenza

6.1 Primary Non Function

L'indicazione deve essere posta entro 7-10 giorni da trapianto. Le condizioni da soddisfare sono:

- ALT > 2000 UI / L

Oppure entrambe le seguenti:

- INR > 2.5
- pH < 7,3 e/o lattati > 2x

6.2 Trombosi dell'arteria epatica

L'indicazione deve essere posta entro i primi 15 giorni da trapianto. Devono essere soddisfatti gli stessi criteri validi per la PNF, sopra indicati. Qualora non siano soddisfatti i criteri per la PNF i pazienti possono essere messi in lista ordinaria con attribuzione di punti aggiuntivi di MELD.

Appendice n. 1

Protocollo definitivo CNT - operativo dal 1 maggio 2007

SCAMBIO DI FEGATI PER TRAPIANTI URGENTI

1.1 Criteri generali

- La segnalazione di urgenza deve essere tenuta in considerazione per 72 ore. E' rinnovabile una sola volta per altre 72 ore.
- Tutti i fegati disponibili nei diversi CIR devono essere prioritariamente considerati per eventuali urgenze.
- In caso di contemporaneità di più urgenze vale il criterio di precedenza temporale della richiesta, salvo diverso accordo in quel momento tra i CIR interessati.
- Sono proponibili per le urgenze i cittadini assistiti dal SSN e i cittadini di paesi con i quali sia stato sottoscritto un accordo bilaterale. Il Ministero in base ad accordi internazionali, si impegna a garantire le prestazioni in situazioni di urgenza clinica accertata.
- Per le richieste urgenti per i pazienti di età superiore ai 70 anni, i Centri Interregionali di Riferimento e i Centri di Trapianto si impegnano a valutare cas o per caso la congruità della richiesta di urgenza e a darne informazione al Centro Nazionale Trapianti.

1.2 Criteri specifici per il fegato

Sono considerati casi urgenti i seguenti:

- *epatite fulminante*

  a) l'insufficienza deve essere insorta a meno di 8 settimane dall'esordio della malattia epatica in fegato

  sano; associata ad encefalopatia di grado II, o superiore, con valori di attività protrombinica (non corretti) inferiori a 15%. La condizione di "non decerebrazione" deve essere documentata;

  b) assenza di infezione da HIV, eccetto i casi che rientrano nel protocollo nazionale sperimentale;

  c) assenza di accertata tossicodipendenza nei sei mesi precedenti.
- *PNF (primary non function) entro 10 giorni dall'esecuzione del trapianto*.
- *epatectomia per trauma con perdita totale della funzione dell'organo.*
- *insufficienza acuta su morbo di Wilson.*
- *Trombosi acuta dell'arteria epatica insorta entro 15 giorni dal trapianto.*

Un organo offerto per urgenza deve venire accettato o rifiutato entro 30 minuti dall'offerta.

1.3 Criteri generali di restituzione

- I fegati ricevuti in urgenza vanno restituiti;
- Non sono proponibili per la restituzione fegati di donatori pediatrici;
- La restituzione viene effettuata per area (CIR) e non per centro trapianti;
- L'area debitrice è tenuta ad offrire in restituzione il primo organo disponibile indipendentemente dal gruppo;
- Per la restituzione sono previste un massimo di tre offerte isogruppo prima di perdere il diritto alla restituzione. Nel computo non vanno conteggiate l e offerte rifiutate di fegati non isogruppo rispetto al fegato ceduto;
- Il fegato offerto per una restituzione non deve essere un'eccedenza, ma deve essere ritenuto idoneo/accettabile dai centri trapianto dell'area debitrice;

- La presenza di urgenza (anche interna all'area) ha la priorità di assegnazione rispetto ad una restituzione;
- La restituzione dell'urgenza ha la precedenza di assegnazione rispetto ad una richiesta di anticipo;
- Un organo offerto in restituzione deve essere accettato o rifiutato dal CIR c reditore entro 60 minuti dall'offerta, con la presenza della scheda completa del donatore.

2. Procedure di gestione

1.1 Se un CIR accetta "per urgenza" un donatore che presenta controindicazioni assolute (rosso) che non verrebbe comunque utilizzato nel CIR di provenienza, oppure se un CIR accetta un fegato dato come "eccedenza" non c'è restituzione;

1.2 Nell'offerta di un organo qualora dopo il prelievo o dopo il trapianto, vengano accertate e documentate condizioni tali da fare diventare il donatore inaccettabile, il centro debitore non deve restituzioni;

1.3 Nel caso in cui, al momento dell'offerta dell'organo in restituzione, dovesse essere segnalato un rischio potenzialmente aumentato per malattie trasmissibili (es. PSA elevato con riscontro istologico non disponibile prima di alcune ore), il CIR creditore può rifiutare l'offerta mantenendo attivo il credito.

1.4 Nel caso in cui il CIR creditore, trovandosi nelle condizioni di cui al punto precedente accetta ugualmente l'organo, la restituzione viene ritenuta soddisfatta anche se il successivo riscontro istologico conferma il rischio aumentato.

1.5 Il rifiuto telefonico di un organo offerto in restituzione viene conteggiato se il fegato viene comunque utilizzato da un altro Centro Trapianti e non esita in PNF.

3. Criteri di verifica di idoneità dell'organo

accertamento istologico effettuabile presso l'Ospedale sede di prelievo

3.1 L'equipe che ha accettato l'organo effettua il prelievo, eccetto il caso di non idoneità per cirrosi o neoplasia, purché dimostrate istologicamente. La valutazione istologica viene effettuata in urgenza presso l'ospedale sede di prelievo; se questo non è possibile l'equipe chirurgica deve darne immediata comunicazione al coordinatore locale e al proprio CIR e attraverso questo, al CIR sede di prelievo, per concordare la sede di effettuazione dell'indagine. Se l'istologia è negativa per cirrosi o neoplasia e il prelievo non viene effettuato, l'urgenza o la restituzione vengono ritenute soddisfatte.

3.2 Se nel corso del prelievo l'equipe ritiene il fegato non idoneo, deve comunque portare a termine il prelievo e avvertire immediatamente il coordinatore locale e/o il proprio CIR che contatterà il CIR sede di prelievo. Il fegato viene quindi offerto ad altre équipe e se una di queste lo accetta e lo trapianta, l'urgenza o la restituzione sono considerate soddisfatte ad eccezione della dimostrazione istologica di cirrosi, ovvero neoplasia o se si verifica una PNF del fegato trapiantato.

3.3 Se quanto previsto nel punto 3.2 non avviene in sede di prelievo, l'urgenza o la restituzione sono considerate soddisfatte.

3.4 In ogni caso, per favorire il rilancio dell'organo, l'equipe che va a vedere un fegato, deve rendersi disponibile ad effettuare il prelievo per altre équipe.

3.5 Se l'organo rilanciato non viene accettato e trapiantato da altri centri, l'urgenza o la restituzione sono considerate ancora attive.

Nota aggiuntiva al protocollo sullo scambio di organi per trapianti urgenti e restituzioni:
Per quanto non previsto nel presente documento si rimanda di volta in volta alla consultazione del Centro Nazionale Trapianti, il cui parere è dirimente per eventuali contenziosi ed agli accordi che i CIR possono realizzare e condividere.

Appendice n. 2
Criteri di priorità UNOS (modificato NITp)

Status I: insufficienza epatica acuta (epatite fulminante, Primary non Function dell'organo entro 10 giorni dal trapianto, o trombosi acuta dell'arteria epatica entro 15gg dal trapianto)

Classificazione in Status per i pazienti adulti:
Status 1 (vedi anche protocollo nazionale urgenze)

- Comprende pazienti con insufficienza epatica fulminante (con aspettativa di vita <7 giorni in assenza di trapianto), così definita:
  comparsa di encefalopatia di grado II, o superiore, a meno di 8 settimane dall'esordio della malattia epatica, con valori di attività protrombinica (non corretti) inferiori a 15% o INR > 2.5. L'insufficienza epatica è definita come presenza di tutti o alcuni dei seguenti sintomi: flapping tremor (asterixis), bilirubinemia >15 mg%, PT >20 sec. o INR >2.5 , ipoglicemia);
- PNF (entro 10 giorni dalla esecuzione del trapianto);
- trombosi dell'arteria epatica (entro 15 giorni dalla esecuzione del trapianto);
- trauma acuto dell'organo;
- insufficienza acuta su M. di Wilson.

Il paziente non può essere classificato in Status 1 se è presente una delle seguenti condizioni:

- positività per HIV (eccetto i casi che rientrano nel protocollo sperimentale nazionale);
- accertata tossicodipendenza nei sei mesi precedenti;
- età superiore ai 70 anni;
- decerebrazione documentata.

Trascorsi 7 giorni il paziente, in assenza di trapianto, viene riclassificato come Status 2A.

Capitolo 3

IL PROCESSO DELLA DONAZIONE NON-STANDARD O CON CRITERI DI ACCETTAZIONE ALLARGATI

1. Definizione

Area di interesse clinico e scientifico di grande rilevanza in trapiantologia epatica, la qualità dell'organo da impiantare è stato oggetto negli ultimi anni di sempre maggiore attenzione sia per l'aumento della prevalenza di organi non-standard nella popolazione dei potenziali donatori, sia per l'accentuazione dello squilibrio tra offerta e richiesta di organi.
Emerge chiaramente dai dati della letteratura come l'incremento della attività trapiantologica registrato nell'ultimo decennio a livello internazionale ed in Italia sia da ricondursi, principalmente, ad un aumento dell'utilizzo di donatori che, solo alcuni anni fa, non sarebbero stati giudicati idonei al prelievo di fegato per età o per altre caratteristiche ed, in minor misura, all'applicazione di nuove tecniche trapiantologiche.
In tale contesto, un inquadramento organico di questa tematica ed un consenso sulla definizione di donazione non-standard o con criteri di accettazione allargati, a cui far riferimento in maniera univoca, assumono particolare importanza al fine di:

1) stratificare dal punto di vista prognostico la qualità della donazione ai fini dell'allocazione dell'organo e dei processi di attribuzione della priorità in lista;
2) stratificare dal punto di vista prognostico i riceventi tenendo in considerazione anche la qualità della donazione ricevuta;
3) rendere uniformi i processi decisionali che portano alla selezione degli organi da utilizzare o meno nei diversi Centri trapianto.

In termini generali, l'organo non-standard viene descritto come un organo ad aumentato rischio di insufficienza o disfunzione dopo trapianto, in grado di causare nel ricevente una maggiore incidenza di morbilità e mortalità post-operatorie.
I fattori in grado di influire sulla ripresa funzionale dell'organo sono molteplici e vanno dalle caratteristiche del donatore e del suo status clinico nelle fasi della morte cerebrale a quelle intrinseche dell'organo, alle modalità ed alla lunghezza della preservazione e ad alcuni eventi della fase di reimpianto e di riperfusione dell'organo nel ricevente.
Su questa base abbiamo ritenuto opportuno sostituire il concetto di donatore non-standard con quello di **processo di donazione non-standard o con criteri di accettazione allargati**, sottolineando l'importanza di considerare la donazione come un evento multifase in cui possono intervenire fattori molteplici, a volte persino indipendenti dall'organo o dal donatore stesso, variamente interagenti tra loro, ma sempre con significativo impatto sull'esito del trapianto.
E' implicito, in questa definizione, l'allargamento del concetto di fattore di rischio a condizioni che, pur non in grado di condizionare la ripresa funzionale dell'organo nel post-operatorio, possono determinare una maggiore morbilità/mortalità del ricevente anche nel lungo termine, quali il donatore con potenziale rischio di trasmissione di malattie infettive e neoplastiche al ricevente.

Si definisce *donazione non-standard o con criteri di accettazione allargati* la condizione in cui uno o più fattori caratterizzanti le diverse fasi del processo della donazione implichino un aumentato rischio di morbilità o mortalità di un ricevente dopo trapianto.

Gli "end-points" sulla base dei quali definire la donazione non-standard sono stati oggetto di ampia discussione nel mondo trapiantologico e l'utilizzo in letteratura di "end-points" differenti non ha permesso di raggiungere conclusioni condivise. Schematicamente possiamo distinguere le seguenti condizioni:

1.1 Graft non-function

La complicanza più temuta, ed anche più facilmente documentabile, è rappresentata dalla *primary non-function* (PNF), con cui si intende la mancata ripresa funzionale del fegato non secondaria a trombosi dell'arteria epatica, complicanze biliari, ripresa di malattia o rigetto acuto, con necessità di ritrapianto entro 7 giorni per evitare la morte del paziente (1). Nel corso degli anni, pur aumentando il numero di fegati non-standard utilizzati per trapianto, il miglioramento sia delle tecniche chirurgiche e rianimatorie, sia delle procedure organizzative di allocazione ha permesso di ridurre drasticamente l'incidenza di PNF. A conferma di ciò, i dati del Centro Nazionale Trapianti (CNT) documentano, negli ultimi anni, un'incidenza di PNF nei diversi Centri italiani compresa tra l'1% ed il 3%.
Una condizione analoga che però si verifica tra i 7 ed i 30 giorni dal trapianto si definisce come *delayed non-function* (DNF) (2).

1.2 Initial Poor Graft Function

Se PNF/DNF rappresentano entità nosologiche ben delineate e, nel complesso, poco frequenti, anche se drammatiche per le loro implicazioni, ben diversa è la situazione di una serie di condizioni caratterizzate sostanzialmente da una disfunzione dell'organo potenzialmente reversibile. Nel corso degli anni sono state proposte numerose entità nosologiche nelle quali parametri di danno epatocitario, di colestasi e di funzionalità epatica sono stati variamente utilizzati per indicare la disfunzione del fegato nella fase iniziale dopo trapianto (Tabella 1).

REFERENZE	DEFINIZIONE DI IPGF
Gonzales et al[a]	Score calcolato sulla base dei livelli sierici di ALT, flusso biliare ed attività protrombinica entro 72 ore dal trapianto: Initial Poor Graft Function: score 7-9 Initial Good Graft Function: score 3-6
Ploeg et al[b]	AST > 1500 U/L o ALT > 1000 U/L entro 7 giorni dopo trapianto
Makowka et al[c]	AST > 2000 U/L e PT > 16 sec nei giorni 2-7 dopo trapianto
Nanashima et al[d]	ALT o AST > 1500 U/L entro 3 giorni dopo trapianto
Chui et al[e]	ALT o AST > 2500 U/L entro 24 ore dopo trapianto
Ardite et al[f]	ALT > 2500 U/L entro 3 giorni dopo trapianto

[a]Hepatology 1994;20:565-73; [b]Transplantation 1993;55:807-13; [c]Tranpl Proc 1987;19:2378-80; [d]Transpl Proc 2002;34:1231-5; [e]Transpl Proc 2000;32:2219-20; [f]J Hepatol 1999;31:807-13.

In considerazione delle differenze classificative, l'incidenza della *initial poor graft function* (IPGF) presenta, nelle principali casistiche, una variabilità tra il 15 ed il 30%. La comparsa di IPGF ha un impatto prognostico negativo in quanto si associa ad un aumentato rischio di insufficienza renale, sepsi, rigetto acuto nelle prime settimane dopo trapianto e ad un incremento della degenza ospedaliera e dei costi sanitari. Infine, alcuni studi indicano che l'IPGF si associ ad una ridotta sopravvivenza dell'organo e del paziente non solo a breve, ma anche a lungo termine.
Dal punto di vista nosologico, ricordiamo che con il termine di *primary dysfunction* (PDF) alcuni autori si riferiscono all'insieme di PNF e IPGF (1).

1.3 Sopravvivenza dell'organo e del paziente a medio e lungo termine

Indipendentemente dallo sviluppo di PNF/DNF/IPGF è oggi chiaro che definire il concetto di donazione non-standard solo in base agli eventi avversi che si verificano nei primi giorni o settimane dopo trapianto risulta limitativo. La dimostrazione che la ricorrenza di epatite C è prognosticamente più severa nei pazienti HCV-positivi trapiantati con fegati provenienti da donatori anziani è uno degli esempi più evidenti di come la qualità della donazione debba essere valutata in uno spazio temporale molto più prolungato.

Accanto alle definizioni ormai largamente (anche se non universalmente) accettate di PNF e DNF, appare urgente adottare criteri condivisi nella identificazione della IPGF al fine di rendere comparabili e valutabili in maniera obiettiva i dati ottenuti nei diversi studi.
La determinazione della sopravvivenza a lungo termine dell'organo e del paziente e l'analisi dei costi economici sono "end-points" da includere nella valutazione di una donazione non-standard.
Nei seguenti paragrafi si affronteranno i principali fattori che caratterizzano un processo di donazione non-standard, facendo riferimento, ove possibile, ai dati basati sull'evidenza, derivanti da studi con elevata numerosità o dall'analisi dei registri americani o europei.

2. Fattori di rischio nelle diverse fasi del processo di donazione

2.1 Fattori di rischio legati al donatore

2.1.1 Età

I donatori ultrasessantenni costituiscono la porzione in maggiore espansione del pool dei donatori sia per il progressivo invecchiamento della popolazione, sia perché la maggior parte dei Centri trapianto ritiene che l'età del donatore non rappresenti di per sé una controindicazione assoluta all'utilizzo del fegato. Tuttavia, l'età del donatore rappresenta un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza dell'organo e del paziente. Per quanto l'aumento del rischio appare aumentare progressivamente per ogni decade a partire dai 40 anni, un "cut-off" discriminante è stato identificato tra i 60 ed i 70 anni (3-5).
Deve essere comunque sottolineato che numerosi studi, incluso un multicentrico italiano in ambito AIRT (6), hanno dimostrato la possibilità di trapiantare con successo fegati da donatori ultrasettantenni ed ultraottantenni a condizione che venga minimizzato il tempo di ischemia fredda ed effettuata un'accurata selezione del donatore al fine di escludere patologie epatiche, lesioni ateromasiche dell'arteria epatica e neoplasie occulte.
Merita un discorso specifico il trapianto del fegato di un donatore anziano in un paziente HCV-positivo. Infatti, l'incremento dell'età del donatore, con un cut-off tra i 50 e i 60 anni a seconda delle casistiche, si correla con il rischio di progressione in cirrosi della recidiva di epatite HCV-relata (7,8).

L'età del donatore superiore ai 60 anni costituisce uno dei principali determinanti della donazione non-standard. L'impatto sfavorevole di questi donatori sulla sopravvivenza dei pazienti è particolarmente evidente nei riceventi HCV-positivi.
Appare ragionevole, ove possibile in base ai criteri di allocazione, riservare gli organi dei donatori ultrasessantenni preferenzialmente a riceventi HCV-negativi, soprattutto nel caso in cui coesistano altri fattori prognostici sfavorevoli.
Tuttavia, non esiste un limite di età per l'utilizzo dei donatori anziani in quanto anche fegati prelevati da ultraottantenni possono essere trapiantati con successo previa accurata selezione ed accorciamento del tempo di ischemia fredda.

2.1.2 Sesso

Alcuni studi hanno inizialmente evidenziato che il mismatch donatore/ricevente può influenzare negativamente l'esito del trapianto, in particolare la combinazione donatore femmina/ricevente maschio in termini di sopravvivenza dell'organo e del paziente (9,10). Tale dato non è però stato confermato in studi più recente su ampie casistiche (11,12).
Allo stato attuale, non esiste indicazione ad evitare il mismatch tra sesso del donatore e del ricevente.

2.1.3 Body Mass Index

Per quanto concerne il trapianto da donatore cadavere, il "body mass index" (BMI) del donatore appare positivamente correlato all'entità dell'infiltrazione grassa nel fegato espiantato. Tuttavia, in un recente ed ampio studio retrospettivo, non si sono riscontrate differenze significative sull'esito del trapianto in termini di incidenza di PNF, precoce perdita dell'organo, percentuale di ritrapianto e sopravvivenza del ricevente quando i donatori vengono stratificati sulla base del BMI (<25; 25-30; 30-35; >35); va sottolineato, tuttavia, che organi con steatosi >35% all'esame bioptico non venivano trapiantati indipendentemente dal BMI dei donatori (13).
In presenza di donatori con BMI elevato, è consigliabile valutare sempre la presenza ed il grado di steatosi attraverso l'esecuzione di biopsia epatica.

2.2 Fattori di rischio legati alla permanenza del donatore in terapia intensiva

I dati della letteratura sui fattori di rischio legati alla permanenza del donatore in terapia intensiva sono spesso contradditori e/o di bassa qualità scientifica per diverse ragioni: assenza di studi prospettici su ampia casistica, variabilità di gestione del donatore tra i centri, evoluzione delle tecniche rianimatorie negli anni ed assenza di uniformità nella definizione di una stessa variabile e/o tempistica rispetto al prelievo dell'organo.

2.2.1 Morte cerebrale da causa non traumatica

Con l'aumento dell'età media dei donatori, si è registrato un aumento proporzionale delle morti cerebrali da cause non traumatiche (principalmente accidenti cerebro-vascolari). In uno ampio studio retrospettivo basato sui dati statunitensi dello "Scientific Registry of Transplant Recipients" (SRTR), la morte cerebrale da causa non traumatica è risultata associata, anche dopo normalizzazione per l'età del donatore, ad un aumentato rischio di perdita dell'organo (4), sebbene tale associazione non emergesse da uno studio retrospettivo spagnolo (5).

2.2.2 Ipersodemia

Studi degli anni ’80 e ’90 hanno documentato come l’ipersodiemia (>155 mmol/L) costituisse un predittore indipendente di IPGF. Più recentemente, è stato dimostrato che tale effetto sfavorevole può essere annullato se l’ipernatriemia viene corretta adeguatamente prima dell’espianto (14). Infine, i due ampi studi retrospettivi di Feng e Cuende non hanno riscontrato un’associazione tra ipersodiemia severa (>170 mm/L) e sopravvivenza dell’organo a lungo termine (4,5).

2.2.3 Altri fattori

Tra gli altri fattori legati alla permanenza del donatore in terapia intensiva, la *durata della degenza* (≥5 giorni), l’*utilizzo di farmaci vasopressori* e la presenza di *alterazioni dei parametri laboratoristici epatici* (ad esempio, aumento delle transaminasi), sono risultati fattori predittivi negativi per l’esito del trapianto in alcuni studi retrospettivi su ampie casistiche.

I dati disponibili su altri fattori, quali *episodi di arresto cardiaco transitorio, episodi di ipotensione arteriosa, parametri emogasanalitici* (livello di ossigenazione arteriosa e dei bicarbonato sierici), sono insufficienti o contraddittori per valutarne l’associazione con gli esiti del trapianto a breve e lungo termine.

I fattori di rischio legati alla permanenza in terapia intensiva non rappresentano da soli motivo di esclusione del donatore dal processo di donazione anche se il loro impatto negativo sul risultato del trapianto è documentato dalla inclusione in modelli prognostici predittivi del rischio associato all’uso di un donatore non-standard.

La corretta gestione del donatore in terapia intensiva, con particolare attenzione alla prevenzione dell’insorgenza ed alla eventuale correzione di ipernatremia, costituisce un obiettivo primario nel processo di donazione specialmente nelle donazioni non-standard per fattori di rischio non modificabili (ad esempio, età avanzata).

2.3 Fattori di rischio legati all’organo del donatore (steatosi epatica)

La steatosi è la più frequente alterazione del fegato nella popolazione generale. In Italia, lo studio Dioniso ha dimostrato una prevalenza di steatosi dimostrabile ecograficamente del 58% ed una stretta associazione con BMI >25 ed anamnesi positiva per abuso alcolico acuto e cronico. Inoltre, la presenza di fattori diagnostici della sindrome metabolica sembra associarsi a steatosi epatica anche in individui con BMI <25 (15). Rimane, inoltre, il problema che quasi 1/5 dei potenziali donatori presenta steatosi dimostrabile ecograficamente in assenza di questi fattori di rischio.

Non sorprende, quindi, come la steatosi rappresenti la più frequente alterazione morfologica del fegato nella popolazione dei potenziali donatori.

Si distinguono classicamente due tipi istologici di steatosi: macrovescicolare e microvescicolare, che possono anche coesistere. Il grado della steatosi macrovescicolare viene suddiviso in lieve (<30% del volume del fegato occupato da grasso), moderata (dal 30 al 60%) e severa (>60%).

Attualmente, è riconosciuto che la steatosi macrovescicolare di grado severo presenti un rischio inaccettabile di PNF/DNF e rappresenti una controindicazione alla donazione. La steatosi di grado lieve, in assenza di altri concomitanti fattori di rischio, consente di ottenere risultati dopo trapianto comparabili con quelli di organi non steatotici (16,17). Tuttavia, anche la steatosi lieve in presenza di altri fattori di rischio (condizione peraltro alquanto frequente) influenza negativamente il risultato del trapianto. A questo proposito, in un lavoro del Centro Trapianti di Torino, è stato dimostrato che la steatosi macrovescicolare >15% si associa ad una ridotta sopravvivenza dell’organo e del paziente in presenza di età del donatore maggiore di 65 anni, di ricevente HCV-positivo e tempo di ischemia

fredda >10 ore (18). Infine, l'incidenza di IPGF dopo trapianto di fegati con steatosi moderata raggiunge anche il 35% nelle diverse casistiche.
Non sorprende, quindi, che la maggioranza degli studi indica un cut-off di esclusione a livelli di steatosi macrovescicolare tra il 30 e 40% (16,17).
Non esiste, invece, un'associazione certa tra steatosi microvescicolare, anche severa, e disfunzione dell'organo dopo trapianto (19). Nei casi di steatosi mista, si fa riferimento alla componente macrovescicolare per quantificare il grado di infiltrazione grassa del fegato e valutarne il rischio associato.
Nonostante quanto sopra descritto, la steatosi è spesso non inserita nei modelli prognostici di rischio in quanto la biopsia epatica non viene sistematicamente eseguita su tutti i donatori e, quindi, il dato istologico è spesso non riportato nei database dei singoli Centri o dei grandi registri. Infatti, molti Centri ritengono adeguata la valutazione macroscopica del chirurgo al momento dell'espianto; inoltre, l'esecuzione dell'esame istologico implicherebbe, in molti casi, l'allungamento del periodo di ischemia fredda per motivi organizzativi.
Va comunque ribadito che la biopsia epatica rappresenta attualmente il gold standard nella quantificazione della steatosi epatica in quanto le tecniche di immagine non sono risultate sufficientemente sensibili nei casi di steatosi lieve-moderata e pur considerando i limiti legati al possibile errore di campionamento ed alla ridotta accuratezza diagnostica delle tecniche istologiche utilizzabili nei tempi ristretti del trapianto. Si rimanda al documento AISF (vedi Allegato 1) per le istruzione tecniche relative all'esecuzione della biopsia epatica del donatore e dell'esame istologico.
La *steatosi epatica macrovescicolare* è un fattore di rischio indipendente di disfunzione epatica dopo trapianto la cui gravità aumenta all'aumentare del grado di infiltrazione grassa. L'esame istologico su biopsia epatica del donatore è fortemente raccomandato nei donatori con steatosi all'ecografia, BMI >25, anamnesi positiva per abuso alcolico od uno dei criteri diagnostici per sindrome metabolica e rappresenta attualmente il gold standard per la quantificazione del grado di steatosi.
Poiché l'esito del trapianto dipende dalla interazione di molteplici fattori legati al processo di donazione ed al ricevente, non è possibile stabilire criteri assoluti di accettabilità dei fegati steatosici ed è possibile che organi rifiutati da un Centro possano trovare favorevole utilizzo presso un altro Centro. A questo proposito, sarebbe opportuno che tutti i Centri seguissero protocolli condivisi nell'assicurare la qualità tecnica, la fattibilità e leggibilità delle biopsie nei ristretti tempi del contesto trapiantologico al fine di raccogliere dati scientificamente validi su cui poter elaborare criteri oggettivi per l'utilizzo dei fegati grassi.
Infine, il fegato con *steatosi esclusivamente microvescicolare* può essere utilizzato per il trapianto, possibilmente evitando l'effetto sinergico con altri fattori di rischio.

2.4 Donatore a rischio di trasmissione di malattie infettive

2.4.1 Donatore anti-HCV positivo
Numerose osservazioni indicano come il donatore HCV-positivo possa essere utilizzato nel ricevente HCV-positivo in quanto la sopravvivenza di organo e paziente non appare diversa da quanto riportato utilizzando un donatore anti-HCV negativo (20). Tuttavia, uno studio più recente ha evidenziato come la progressione istologica della fibrosi HCV-correlata sia maggiore e la sopravvivenza dell'organo inferiore nei riceventi anti-HCV positivi trapiantati con organi da donatori anti-HCV positivi, in particolare se di età avanzata (21). L'utilizzo di donatori con contemporanea anti-HBcore e anti-HCV positività non influenza negativamente la sopravvivenza di organo e di paziente, anche in termini di ricorrenza di epatite C (22).

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.

2.4.2 Donatore anti-HBc positivo

Il rischio di trasmissione dell'infezione HBV e di epatite da un donatore anti-HBc positivo/HBsAg negativo è, in assenza di profilassi, molto alto, variando dal 70-100% nei riceventi *naive* al 10-15% nei riceventi *anti-HBc positivi*. Pertanto, la profilassi combinata con immunoglobuline ed analoghi nucleos(t)idici è indicata nei pazienti naive, mentre la profilassi personalizzata con solo immunoglobuline o solo analoghi nucleos(t)idici può essere utilizzata per i riceventi anti-HBc positivi. Tuttavia, non sono disponibili studi comparativi a riguardo (23).

Nel caso di ricevente *HBsAg positivo,* il rischio di positivizzazione dell'HBsAg e/o HBV-DNA nel post-trapianto è correlato al livello di HBV-DNA pre-trapianto del ricevente ed allo schema di profilassi/trattamento adottato nel post-trapianto (23).

Il fegato da donatore anti-HBc positivo può essere utilizzato in riceventi HBsAg-positivi, con schemi di profilassi usuali per la patologia di base, ed in riceventi anti-HBc positivi/HBsAg negativi solo se in associazione a profilassi a tempo indeterminato con immunoglobuline specifiche e/o analoghi nucleos(t)idici.

2.4.3 Donatore HBsAg positivo

Nel bacino del Mediterraneo, circa 1-1.5% dei potenziali donatori è HbsAg-positivo. Allo stato attuale, in relazione alla limitata letteratura esistente nel trapianto da donatore HbsAg positivo è prospettabile un elevato rischio di trasmissione dell'infezione ed una probabile riduzione dell'efficacia delle strategie profilattiche sia nel ricevente HbsAg negativo, sia nel soggetto HbsAg positivo (specie se è presente una coinfezione con il virus delta).

In base alla normativa vigente, il trapianto da donatore HBsAg positivo può essere effettuato solo in riceventi HbsAg positivi, previo consenso informato e solo in condizioni di urgenza clinica comprovate secondo le direttive emanate dal Ministero della Salute (GU 297 del 23/12/2003).

2.4.4 Donatore portatore di infezione da altri virus (non-epatitici)

Molteplici sono i virus che possono essere trasmessi con il trapianto, tra essi vanno ricordati: Cytomegalovirus, virus Epstein-Barr, Herpes virus (HSV, HZV, HHV6, HHV8), parvovirus B19 e HIV.

Oggi il miglioramento delle metodiche utilizzate per la ricerca dei marcatori sierologici e l'accurata valutazione clinica del donatore consente un alto grado di sicurezza del trapianto. Tuttavia, il rischio di trasmissione non è azzerato poiché esiste una teorica possibilità che un donatore nella fase cosiddetta "finestra", in cui non sono ancora comparsi nel sangue gli anticorpi contro l'infezione, possa trasferire la malattia per l'impossibilità di effettuare la diagnosi.

Cytomegalovirus. Particolare attenzione deve essere rivolta se il donatore risulta CMV-positivo ed il ricevente CMV-negativo; in tal caso non vi è una controindicazione alla donazione, ma è necessario uno stretto monitoraggio dei livelli di CMV-DNA post-trapianto al fine di iniziare precocemente il trattamento pre-emptive (24,25).

Virus di Epstein-Barr. Il virus EBV si localizza a livello dei linfociti B, che, dopo trapianto, possono andare incontro ad una proliferazione incontrollata con sviluppo di un disordine linfoproliferativo post-trapianto (PTLD). In circa il 5% dei casi, il ricevente di un organo da donatore EBV-positivo, non presenta gli anticorpi nei confronti di questo virus.

Pertanto, è consigliabile conoscere l'assetto sierologico del donatore e del ricevente, ed in caso di ricevente sierologicamente negativo per EBV è importante monitorare i livelli di viremia ed effettuare una terapia pre-emptive (26).

Donatore con sieropositività per HIV1/HIV2. Anche dopo l'avvento delle indagini di screening, sono stati riportati casi isolati di trasmissione dell'HIV da donatore a ricevente (27). Tuttavia, pur in presenza di negatività dei tests, se dall'anamnesi o dall'esame obiettivo emergesse la possibilità di comportamenti a rischio per trasmissione di infezioni parenterali, è opportuno valutare il caso con attenzione, ricorrendo eventualmente al parere degli esperti del CNT (second opinion).

Altri Herpes Virus. Vi sono altri herpes virus che, se trasmessi al ricevente, possono presentare una rilevanza clinica. Tra questi si ricorda herpes simplex, virus varicella zoster, herpes virus 6, herpes virus 8. Sarebbe importante effettuare lo screening nei donatori per poter attuare le opportune prevenzioni nella fase post trapianto, ma ancora non vi sono raccomandazione e protocolli ben definiti (26).

2.4.5 Donatori con Infezioni Batteriche

Batteriemie. Studi condotti su donatori con batteriemia documentata indicano che la possibilità di trasmissione dei microrganismi al ricevente è sostanzialmente bassa (0-4%). Pertanto, la presenza di batteriemia non determina una controindicazione assoluta alla donazione ed è possibile considerare idonei quei donatori per i quali sia noto l'agente responsabile della batteriemia, con disponibilità anche del test di antibiotico-sensibilità in vitro. Se il paziente è già in terapia antibiotica mirata, da almeno 24 ore, viene ridotta in maniera sostanziale la possibilità di trasmissione di batteri con l'organo trapiantato. E' evidente che l'organo trapiantato non deve essere sede di processi infettivi (ascessi epatici o colangiti) e pertanto l'idoneità va valutata in sede caso per caso. La presenza di infezioni sistemiche con resistenza a tutti i farmaci antimicrobici costituisce, invece, una controindicazione assoluta alla donazione (26,28,29).

Meningite. Analogamente a quanto riportato per i donatori con batteriemia, la presenza di meningite batterica non rappresenta criterio di esclusione assoluta. L'identificazione del microrganismo e l'inizio della terapia antibiotica mirata sono in grado di inibire la crescita batterica dei principali agenti responsabili di meningite in tempi estremamente brevi. La disponibilità dell'analisi del liquor può rappresentare un valido ausilio per verificare l'efficacia del trattamento instaurato. I riceventi devono, comunque, iniziare trattamento antibiotico appropriato (26,30).

Infezione da Micobatteri. L'infezione da Mycobacterium tuberculosis può essere trasmessa con il trapianto. Da una revisione condotta su 511 soggetti trapiantati, la trasmissione dal donatore al ricevente è stata documentata nel 4% dei casi. Poiché non è possibile, in caso di donatore non vivente, effettuare un PPD test, è consigliabile escludere quei soggetti che possono clinicamente presentare un quadro clinico sospetto. Se è nota la positività per PPD, ma non vi è alcuna evidenza clinica di malattia può essere possibile effettuare il trapianto, valutando la possibilità di una profilassi anti-tubercolare nel ricevente (26,31).

2.4.6 Donatori con Infezioni Fungine

In letteratura sono riportati unicamente isolati casi di trasmissione di infezioni fungine dal donatore al ricevente. La mancanza di consistenti evidenze scientifiche suggerisce che il rischio di trasmissione sia basso e la morbilità minima. Pertanto, è possibile utilizzare fegati di donatori con infezioni fungine attuando una profilassi post-trapianto (26,28,29).

2.4.7 Donatori con Infezioni Protozoarie

Toxoplasmosi. Al contrario di quanto avviene nel trapianto di cuore, sono rare le segnalazioni di trasmissione dal donatore nel trapiantato di fegato. In caso di trapianto da donatore positivo a ricevente negativo, una opportuna profilassi può essere in grado di prevenire l'infezione (26,28).

Malaria. Nel recente passato sono stati riportati casi di trasmissione di malaria terzana dal donatore a trapiantati di fegato. Benché sia possibile controllare la malaria trasmessa dal donatore, la tossicità dei farmaci potrebbe aumentare il rischio di malfunzionamento o perdita dell'organo (26,28).

2.5 Donatore a rischio di trasmissione di malattie neoplastiche

Negli anni '60 cominciarono ad apparire in letteratura le prime segnalazioni di trasmissione neoplastica donatore/ricevente. Nel 1968 venne istituito il Denver Tumor Registry, che in seguito divenne il Cincinnati Transplant Tumor Registry, nel quale furono raccolti i dati, inviati spontaneamente dai Centri americani, dei pazienti trapiantati con organi da donatori neoplastici. Purtroppo, tale casistica di circa 270 pazienti non ha permesso di calcolare il profilo specifico di rischio di trasmissione donatore-ricevente per nessun tipo di neoplasia a causa della modalità di raccolta "aneddotica"dei dati (32).

Il problema della trasmissione neoplastica donatore-ricevente è stato successivamente affrontato in maniera sistematica dalla United Network for Organ Sharing (UNOS) e da altri Registri nazionali ed internazionali. Le neoplasie del ricevente sono state distinte in *trasmesse,* identificando con questo termine quei tumori maligni che di fatto erano presenti nel donatore, e *derivate*, corrispondenti alle neoplasie maligne comparse de novo nel ricevente, ma in elementi cellulari del donatore (tipico esempio di queste ultime sono i PTLD) (33).

Dalla revisione della letteratura emerge che, analizzando casistiche il più possibile controllate nei diversi Registri, il rischio di trasmissione neoplastica è sostanzialmente basso, se si eccettuano alcuni istotipi che sono particolarmente aggressivi indipendentemente dallo stato di competenza del sistema immunitario del paziente, quali il melanoma, il corioncarcinoma, i tumori a piccole cellule di tutte le sedi e particolarmente del polmone, il carcinoma mammario, i carcinomi anaplastici e alcuni istotipi di linfomi non-Hodgkin (34).

Nel 1997, le raccomandazioni del Consiglio d'Europa sulla donazione di organi e tessuti promuovevano l'obiettivo di ridurre al minimo possibile il rischio di trasmissione di malattie da donatore a ricevente (concetto di rischio zero) (35). In Italia, il CNT ha fatto proprio questo principio dal 2001 elaborando le prime linee guida nazionali in base alle quali il donatore non doveva essere portatore di neoplasia maligna potenzialmente metastatica (erano così esclusi i tumori maligni "in situ" o incapaci di dare metastasi a distanza, quali il carcinoma basocellulare) (36).

Tuttavia, la carenza di organi e il progressivo aumento del numero dei pazienti in attesa di trapianto, ha reso cogente il problema della morte in lista di attesa e le indicazioni del CNT sono state rivisitate nel 2005 con lo scopo di definire i livelli di rischio accettabili/non accettabili per l'utilizzo degli organi: "…*rientrano nel rischio aumentato ma accettabile quei casi in cui il rischio del non trapianto per il ricevente viene valutato sensibilmente superiore rispetto al rischio del trapianto. In questi casi il profilo specifico di rischio viene valutato comparando il rischio intrinseco del donatore, il tipo di organo o organi donati con i relativi rischi e le caratteristiche cliniche del ricevente…*".

Il profilo specifico di rischio viene generalmente valutato sulla base dei seguenti parametri: 1. dati della letteratura, specificamente riferiti alla trasmissione di neoplasia donatore/ricevente; 2. riferimento al comportamento biologico di quel tipo di tumore nel paziente convenzionale non sottoposto a trapianto.

Purtroppo, per quanto riguarda l'analisi della letteratura, esiste una carenza di studi sistematici e le segnalazioni sporadiche sono spesso contraddittorie. Per quanto riguarda il comportamento biologico della malattia, la situazione di immunodepressione farmacologica nel paziente trapiantato favorisce sia una maggiore aggressività biologica della neoplasia trasmessa sia un maggiore rischio di insorgenza di malattie neoplastiche. D'altra parte, le cellule tumorali del donatore veicolate dall'organo trapiantato possono non essere riconosciute come "self" ed attivare una reazione immunitaria in grado di eliminarle; a questo proposito, vi sono segnalazioni di casi in cui la cessazione della terapia immunosoppressiva ha provocato il "rigetto" dell'organo e della neoplasia.
Le *neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC)* meritano di essere considerate separatamente, in quanto per anni sono state considerate incapaci di metastatizzare in sedi extracerebrali. In realtà, sono stati segnalati casi di tumori cerebrali ad alto grado di malignità capaci di indurre metastasi, quali, nell'adulto, il glioblastoma, il gliosarcoma, l'astrocitoma, l'astrocitoma misto-oligodendroglioma e lo spongioblastoma multiforme, e, nel bambino, i tumori embrionali con particolare attenzione al medulloblastoma (37).
Nel 2003, la Società Americana di Chirurgia dei Trapianti ha indicato quali fattori di rischio di disseminazione metastatica extracerebrale l'istotipo tumorale (in particolare il glioblastoma ed il medulloblastoma), la durata della malattia, precedenti interventi chirurgici e/o trattamenti radioterapici estensivi (38).
Una anamnesi accurata del donatore, un inquadramento sierologico e di diagnostica per immagine, oltre che una attenta analisi ispettiva all'espianto da parte del chirurgo, rappresentano elementi determinanti per minimizzare il rischio di trasmissione neoplastica dal donatore al ricevente. Particolare attenzione va posta con i donatori anziani, che presentano un maggior rischio di veicolare una neoplasia non precedentemente diagnosticata.
Il trapianto di fegato da donatore con glioblastoma multiforme o medulloblastoma dovrebbe essere evitato. Per gli altri tumori del SNC il rischio di disseminazione extra-epatica è sostanzialmente basso ed il rischio di trasmissione della neoplasia dal donatore al ricevente deve essere bilanciato con il rischio di morte in attesa di trapianto.

2.6 Fattori di rischio legati alla procedura di preservazione dell'organo

La procedura di preservazione comprende una serie di fasi che si susseguono dal momento in cui viene arrestato l'apporto di sangue e ossigeno al fegato mediante il clampaggio dell'aorta addominale nel donatore (*cross-clamp*) fino al ripristino dell'apporto di sangue e ossigeno nel ricevente (*riperfusione*). Durante questo intervallo di tempo, l'organo prelevato dal donatore cadavere viene perfuso con opportune soluzioni di preservazione, raffreddato a 4°C per ridurre al minimo il metabolismo cellulare, conservato sterilmente in appositi contenitori-frigo e trasportato presso la sede in cui verrà effettuato il trapianto. Infine, il fegato subirà un'ulteriore operazione di perfusione e preparazione al banco (*back-table*) prima di essere definitivamente impiantato sul ricevente. Tutte queste fasi sono ormai standardizzate e strettamente controllate.
Il tempo che intercorre tra il *cross-clamp* e la *riperfusione* rappresenta il tempo di ischemia fredda (CIT: *cold ischemia time*) e gioca un ruolo determinante nella fisiopatologia del danno da ischemia-riperfusione a carico sia della componente epatocitaria sia sinusoidale. La comparsa di danno da preservazione si associa ad un aumentato rischio di PNF/DNF, IPGF ed, in alcuni studi, anche di perdita dell'organo e mortalità del paziente a lungo termine.
Sostanzialmente, l'entità del danno da preservazione dipende dall'interazione di due fattori:

1. la durata dell'ischemia fredda;
2. la qualità del fegato.

In pratica, il danno da preservazione sarà maggiore quanto più lunga sarà l'ischemia fredda, con la maggior parte degli studi che identificano un significativo aumento del rischio dopo 10-12 ore di preservazione. A tale proposito, un recente studio italiano del CNT ha dimostrato come un CIT superiore a 12 h raddoppi il rischio di PNF (39).

Deve essere, inoltre, ribadito che il cut-off per la comparsa di un significativo danno da preservazione, pur variando da organo ad organo, dipende dalla qualità del fegato. Infatti, appare evidente che fegati steatosici e da donatori ultrasessantenni (e verosimilmente da donatori con fattori di rischio insorti durante la permanenza in terapia intensiva) presentano una ridotta tolleranza al danno da ischemia ed il limite di sicurezza è nettamente inferiore alle 10-12 ore. E' stato dimostrato come la riduzione del tempo di ischemia fredda costituisca una strategia efficace nel prevenire o, almeno, minimizzare il danno da preservazione in fegati steatosici e da donatori anziani, garantendo, in tal modo, un esito del trapianto comparabile o, comunque, accettabile, rispetto a quello osservato nei trapianti con donatori non-standard.

Al fine di ridurre il danno da ischemia-riperfusione, sono state sviluppate diverse soluzioni di preservazione (UW - University of Wisconsin solution; HTK - Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution; Celsior solution). La soluzione UW è stata considerata per anni il "gold standard" per la preservazione dell'organo in corso di trapianto epatico, ma alcuni studi hanno riportato un elevato tasso di incidenza di lesioni biliari di tipo ischemico, ipotizzando una non ottimale perfusione di UW a livello del microcircolo a causa della sua elevata viscosità. Le altre due soluzioni in commercio, Celsior e HTK, a differenza di UW hanno una composizione di tipo extracellulare (bassa concentrazione di K, elevata concentrazione di Na) ed una minore viscosità che favorisce una maggiore perfusione del microcircolo epatico. L'effetto di queste soluzioni sul danno da preservazione è stato comparato in alcuni studi clinici multicentrici, anche in Italia, che hanno però dimostrato una sostanziale pari efficacia (40,41).

La durata dell'ischemia fredda costituisce uno dei principali fattori predittivi di mortalità e morbilità dopo trapianto. Se il cut-off per un significativo aumento del rischio viene localizzato generalmente tra 10-12 ore di ischemia fredda, tale limite si riduce notevolmente in presenza di altri fattori di marginalità (steatosi, donatore anziano, degenza prolungata in terapia intensiva). Pertanto, in presenza di altri fattori di rischio accertati, ridurre al minimo il tempo di ischemia fredda attraverso una ottimizzazione dell'organizzazione del trapianto costituisce attualmente la strategia più efficace per minimizzare l'influenza negativa di tali fattori.

2.7 Fattori di rischio legati all'intervento chirurgico

2.7.1 Effetto del tipo di intervento chirurgico

Nell'ultimo decennio, è aumentato progressivamente il ricorso a nuove tecniche chirurgiche al fine di aumentare il numero di trapianti. Tali interventi includono: il trapianto da donatore vivente, il trapianto di fegato ridotto, il trapianto con tecnica split, il trapianto da donatore a cuore non battente. Si rimanda per la trattazione di tale argomento ai Capitoli specifici.

2.7.2 Fattori di rischio associati all'intervento chirurgico

Tra i fattori di rischio in grado di influenzare in maniera significativa la ripresa funzionale del graft dopo trapianto epatico vanno inclusi quelli che si sviluppano durante l'intervento chirurgico e strettamente correlati al tipo di procedura chirurgica.

Il tempo di *ischemia calda* è l'intervallo di tempo che intercorre tra il posizionamento del fegato nella cavità addominale del ricevente (momento in cui passa da una temperatura di 4°C ad una temperatura di 37°C) e la riperfusione dell'organo al termine delle anastomosi vascolari. Più sinteticamente è il tempo necessario al confezionamento delle anastomosi vascolari che precedono la riperfusione dell'organo. Un tempo di ischemia calda >45 minuti si associa ad un aumentato rischio di disfunzione epatica dopo trapianto.
L'intervento chirurgico può influenzare indirettamente anche il tempo di ischemia fredda; ad esempio, la presenza nel ricevente di pregressi interventi di chirurgia addominale o di significativi deficit coagulativi possono rendere l'epatectomia particolarmente difficoltosa e prolungata allungando, di conseguenza, il tempo di ischemia fredda.
Il tempo di ischemia calda e fredda sembrano influenzare in maniera sinergica l'esito del trapianto. In particolare, il rischio di perdita dell'organo aumenta significativamente nei casi in cui ad un'ischemia fredda >12 ore segue un'ischemia calda >45 minuti (42).
Altre variabili analizzate e strettamente correlate all'intervento chirurgico, quali l'instabilità emodinamica e quantità di emoderivati trasfusi durante l'intervento, il tipo di anastomosi vascolare e la durata complessiva dell'intervento, non sembrano influenzare in maniera significativa la ripresa funzionale dell'organo dopo trapianto di fegato.
L'intervento chirurgico di trapianto di fegato è in grado di influenzare la durata dell'ischemia calda (direttamente) e dell'ischemia fredda (indirettamente). La durata dell'ischemia calda rappresenta uno dei più significativi fattori di rischio per la ripresa funzionale dell'organo.
I prolungati tempi di ischemia calda e fredda hanno un ruolo sinergico nel determinismo della disfunzione epatica dopo trapianto di fegato nell'uomo.

3. Effetto dell'interazione dei fattori di rischio e definizione di scores prognostici

Da quanto sinora emerso dall'analisi dei singoli fattori di rischio del processo di donazione, alcune osservazioni risultano incontrovertibili:
1. la prevalenza di donazioni non-standard è progressivamente in aumento
2. la prevalenza di donazioni con una combinazione di almeno 2 o più fattori di rischio è frequente
3. l'interazione dei fattori provoca un aumento del rischio di mortalità e morbilità dopo trapianto e riduce i cut-off identificati per i singoli fattori
4. esistono notevoli differenze tra i molteplici studi nella determinazione dei fattori di rischio per: a. definizione delle singole variabili (ad esempio, utilizzo di cut-off differenti); b. tipo e numero di variabili incluse nelle analisi multivariate; c. popolazione oggetto dello studio (database di singoli centri o analisi di grandi registri nazionali); d. approccio clinico al problema e caratteristiche organizzative dei singoli Centri trapianto, che inevitabilmente influenzano i risultati (ad esempio, quantificazione istologica o meno della steatosi, scelta del ricevente, tempi di ischemia fredda).

Allo stato attuale, quindi, non esistono criteri univoci ed universalmente condivisi che consentano di identificare e quantificare il rischio associato alla donazione non-standard, che, di per sé, appare una condizione molto eterogenea.
Non sorprende, pertanto, che da qualche anno si sia cercato di dare un valore pesato ad ognuno dei fattori di rischio e di elaborare **indici di rischio numerici** o **modelli prognostici** in grado di predire, tenendo in considerazione l'interazione dei diversi fattori, la probabilità di sopravvivenza post-trapianto dell'organo e del paziente a breve e lungo termine.

Per essere applicabili con successo alla particolare realtà clinica ed organizzativa del trapianto, i modelli prognostici devono fornire informazioni utili al fine di ottimizzare:
1. i tempi di ischemia fredda (includendo variabili disponibili prima dell'espianto)
2. la scelta del ricevente (includendo anche il tempo di ischemia fredda, che può essere stimato in anticipo con buona approssimazione nella maggioranza dei casi, e le variabili legate al ricevente)
3. la gestione terapeutica nell'immediato post-operatorio (includendo in questo caso anche le variabili legate all'intervento chirurgico).

Nel 2002, Briceno et al. proposero un modello prognostico basato su cinque variabili emerse all'analisi multivariata: steatosi macrovescicolare di grado moderato-severo, permanenza in terapia intensiva >4 giorni, uso di vasopressori ad alto dosaggio, tempo di ischemia fredda ed età del donatore. Il progressivo aumento del numero di fattori si associava ad un parallelo incremento dell'incidenza di danno da preservazione severo e DNF. Il fattore associato a maggiore rischio era rappresentato dalla steatosi, la cui quantificazione istologica era disponibile in tutti i trapianti (2).
Negli anni successivi, altri modelli prognostici sono stati proposti da diversi autori (43-46). Nel complesso, mentre l'età del donatore ed il tempo di ischemia fredda sono stati quasi sempre inclusi in questi modelli, differenze si riscontrano nelle variabili legate alla permanenza del donatore in terapia intensiva (durata, uso di vasopressori, ipersodemia), all'intervento chirurgico (ischemia calda) ed all'inclusione o meno della steatosi in base alla consuetudine del Centro di eseguire una biopsia di protocollo. Nella maggioranza di questi modelli, veniva proposto un indice, basato sul numero di fattori di rischio presenti, da utilizzare per predire il rischio di mortalità e morbilità post-operatoria.
Nel 2006, Feng et al. hanno introdotto il concetto di "donor risk index" (DRI) basato sull'analisi retrospettiva dello Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) di 20023 trapianti dal 1998 al 2002 (4). Sono state individuate tre variabili legate al donatore (età, sesso, razza), tre collegate a causa e tipo di morte del donatore (morte da accidente cerebrovascolare, morte da altra causa non-traumatica, morte da arresto cardiaco) ed una legata al tipo di intervento chirurgico (split-partial liver transplantation). Inoltre, nel modello sono stati aggiunti altre due fattori prognostici indipendenti: il tempo di ischemia fredda e la provenienza dell'organo da una regione di allocazione diversa da quella locale. Il risultato è stata l'elaborazione di un modello con valori continui che vanno dal gruppo a minor rischio (DRI: 0.0-1.0) ad un gruppo a rischio più alto (DRI: >2.0) a cui corrisponde una progressiva riduzione della sopravvivenza dell'organo a 3 mesi, 1 e 3 anni.
Va detto che il modello non include variabili importanti, come il grado di steatosi in quanto i dati istologici nel registro SRTR sono a tale riguardo incompleti e che alcune della variabili incluse sono difficilmente utilizzabili al di fuori degli Stati Uniti, come la razza e la morte del donatore da causa cardiaca. Tuttavia, il DRI rappresenta il prototipo di modelli prognostici sulla donazione non-standard, che necessita, comunque, di studi di validazione su altre casistiche e la cui impostazione metodologica rappresenta ragionevolmente la base per lo sviluppo di nuovi modelli prognostici.

La prevalenza di donazioni non-standard così come la combinazione di almeno due o più fattori di rischio è in progressivo aumento. L'interazione dei fattori provoca un aumento del rischio di mortalità e morbilità dopo trapianto e riduce i cut-off identificati per i singoli fattori.
Anche a causa delle diversità metodologiche esistenti tra i molteplici studi pubblicati, la donazione non-standard costituisce una condizione molto eterogenea.
Obiettivo primario dell'attuale ricerca trapiantologica è l'elaborazione di modelli prognostici di rischio associato alla donazione non-standard, in grado di predire, tenendo in considerazione il

peso dei singoli fattori e della loro interazione, la probabilità di sopravvivenza post-trapianto dell'organo e del paziente a breve e lungo termine. Il DRI rappresenta attualmente il prototipo dei nuovi modelli prognostici.

4. Il matching donatore/ricevente

Il ruolo del matching donatore/ricevente nell'allocazione dell'organo ai pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato costituisce uno degli argomenti attualmente più controversi in ambito trapiantologico con implicazioni cliniche, economiche, etiche e di politica sanitaria.
Negli ultimi anni, alcuni studi hanno analizzato l'impatto dell'utilizzo dei donatori con criteri non-standard sull'esito del trapianto, tenendo in considerazione alcune singole caratteristiche del ricevente.
E' ormai accettato da diversi anni come l'aumentare dell'età del donatore costituisca un fattore prognostico negativo in maniera significativamente maggiore nei riceventi HCV-positivi rispetto a quelli HCV-negativi.
Più recentemente, diversi gruppi hanno documentato che l'utilizzo di donazioni non-standard influenza negativamente la sopravvivenza dell'organo e del paziente solo in riceventi ad alto rischio per gravità di malattia definita da MELD > 25 (47), MELD > 17 (48), da classi di MELD con score crescente (<12, tra 12-24, ³25) (49) o UNOS status 1 o 2A (45,46). Tuttavia, altri autori non hanno documentato una correlazione tra DRI e la sopravvivenza a 12 mesi dopo trapianto di riceventi suddivisi in basso, medio ed alto rischio sulla base del MELD (<15, 15-26, >26) (50).
Ancora più recentemente, è emerso come la differenza dei costi sanitari associati all'utilizzo di donatori con DRI > 2.5 (non-standard) o donatori con DRI < 1.0 (standard) sia significativamente maggiore nei riceventi con MELD >35 rispetto a quelli con MELD basso (51).
Un'ulteriore passo in avanti è rappresentato dall'elaborazione di modelli prognostici che includono variabili sia legate al processo di donazione sia alle caratteristiche del paziente.
Nel 2002, il gruppo dell'UCLA ha proposto il Model of Liver Transplantation Survival (MLTS) che includeva: età del donatore e del ricevente, logaritmo della creatininemia e della bilirubinemia del ricevente, tempo di protrombina del ricevente, ritrapianto, durata dell'ischemia fredda e calda.
Lo score di rischio di mortalità è stato stratificato in 5 quintili di rischio, ognuno dei quali si è rivelato in grado di predire la mortalità effettivamente osservata su 25772 trapianti del database UNOS (52).
Più recentemente, è stato proposto un secondo modello da Iannou et al. basato sull'analisi nel database UNOS di 20301 trapianti dal 1994. Anche in questo caso, sono state incluse variabili del donatore e del ricevente ed i pazienti sono stati divisi in basso, medio ed alto rischio con un'ottima corrispondenza tra la sopravvivenza prevista e quella osservata. Tra le variabili, quelle con maggiore potere predittivo sono rappresentate da: età del donatore, durata dell'ischemia fredda, MELD del ricevente e causa della malattia epatica (53). Sempre nel 2006, è stato descritto un altro modello basato sull'analisi del database europeo ELTR di un'ampia casistica di trapianti dal 1988 in grado di predire la mortalità a 3 e 12 mesi (54), il cui calcolo può essere facilmente effettuato collegandosi al sito www.eltr.org.
Bisogna, però, sottolineare come nessuno di questi modelli abbia sino ad oggi raggiunto una diffusione ed applicazione estensiva in ambito trapiantologico.
Appare ovvio che uno dei principali obiettivi di questi modelli è fornire gli strumenti per valutare l'allocazione dell'organo al ricevente garantendo l'efficienza del sistema in termini di numero di trapianti e, nello stesso tempo, evitando, in una condizione di limitate risorse, trapianti futili.

Il punto centrale del problema risiede nel definire cosa è un trapianto futile. Con questo termine si può, in linea teorica, intendere un trapianto con bassa probabilità di sopravvivenza dell'organo e del paziente. Ma quale è il limite inferiore ritenuto accettabile?
In realtà, la situazione è ancora più complicata se si considera il concetto del "survival benefit", inteso come il guadagno di sopravvivenza ad 1 anno che si ha con il trapianto rispetto alla probabilità di sopravvivenza senza intervento (55).
Nel 2004, infatti, sono stati pubblicati i risultati di uno modello Markoviano che indicano come il "survival benefit" di pazienti con MELD >20 sia sempre presente con donazioni non-standard associate ad un rischio di perdita dell'organo anche sino al 50% e come tale beneficio aumenti progressivamente con l'incremento del MELD (56). Dati analoghi sono stati recentemente ottenuti con un'analisi retrospettiva del database SRTR su 28165 pazienti adulti in lista di attesa tra il 2001 e il 2005, da cui risulta che il trapianto di pazienti con MELD ³20 si associa costantemente ad un significativo "survival benefit" indipendentemente dalla qualità della donazione definita sulla base del DRI (57).
Il concetto di "survival benefit" implica un'ulteriore considerazione sulla tendenza di molti Centri trapianto di allocare le donazioni non-standard a riceventi a basso rischio. Da un'analisi di 12056 trapianti nel periodo 2002-2005 del database OPTN, è emerso che il 33% delle donazioni marginali (identificate con DRI >1.7) è stato allocato a riceventi con MELD <15 (50). Se si accetta che i riceventi hanno un "survival benefit" solo se trapiantati con MELD ³15 (55), paradossalmente l'allocazione delle donazioni non-standard, che implicano una minore sopravvivenza dopo trapianto, a pazienti a basso rischio potrebbe essere stata addirittura svantaggiosa in termini di sopravvivenza.

Riassumendo le suddette considerazioni, si può affermare:

1. **la donazione non-standard o con criteri di accettazione allargati si associa ad un aumento variabile del rischio di disfunzione, morbilità e mortalità rispetto a quello associato al trapianto con donazione standard;**
2. **la maggior parte dei dati disponibili indica che il rischio aggiuntivo associato alla donazione non-standard sia particolarmente evidente nei casi di riceventi ad alto rischio per gravità delle condizioni cliniche e/o per altre caratteristiche (ad esempio, età ed eziologia della malattia epatica);**
3. **l'entità del rischio aggiuntivo risulta, pertanto, dalla combinazione del rischio derivante dal processo di donazione non-standard con il rischio associato alle caratteristiche del ricevente. A questo proposito, sono stati proposti modelli prognostici che, tuttavia, necessitano di ulteriore validazione per l'applicazione estensiva in ambito trapiantologico;**
4. **molti Centri trapianto hanno cercato di limitare, spesso con successo, tale rischio aggiuntivo attraverso l'allocazione delle donazioni non-standard a riceventi a basso rischio;**
5. **tale approccio, tuttavia, contrasta con il sistema di allocazione basato sul principio della gravità dei pazienti in lista di attesa ("the sickest first"), indipendentemente dal sistema utilizzato per stabilire la priorità (MELD, UNOS, Child-Pugh). Accanto ai motivi strettamente regolatori, infatti, va tenuta in conto la necessità di:**
   a. **rapportare il rischio associato all'uso di una donazione non-standard con il rischio di mortalità o drop-out in lista di attesa del paziente ad alto rischio;**
   b. **considerare nell'attendere una donazione standard rispetto ad accettare una donazione non-standard che il "survival benefit" appare alto nei pazienti con MELD elevato e minimo, se non assente, nei pazienti con MELD basso.**

Obiettivo primario della ricerca trapiantologica nei prossimi anni sarà, pertanto, identificare algoritmi attraverso cui integrare il sistema di allocazione, attualmente basato su criteri di urgenza, con la necessità di ottimizzare il "matching" donatore/ricevente calcolato sulla base di modelli prognostici in grado di predire la sopravvivenza dell'organo e del paziente dopo trapianto. Il raggiungimento di tale obiettivo permetterà di bilanciare, in una condizione di limitate risorse, la necessità da un lato di rispondere all'interesse individuale di ciascun paziente, dall'altro di ottenere il miglior risultato possibile nell'intera popolazione a rischio.
Infine, il miglioramento dei risultati non potrà interessare solo il gruppo dei pazienti trapiantati, ma dovrà includere anche il gruppo dei pazienti in lista di attesa, secondo il criterio sempre più adottato nella pratica clinica dell'analisi "intention to treat".

BIBLIOGRAFIA

1 Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis. Transplantation 1993; 55: 807-13
2 Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. Transplantation 2002; 74: 522-6.
3 Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, Rafecas A, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. Transplantation 2001; 71: 1765-71.
4 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a Donor Risk Index. Am J Transplant 2006; 6: 783-90
5 Cuende N, Grande L, Sanjuan F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. Transplantation 2002;73:1360.
6 Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. Am J Transplant 2004; 4: 1139-47.
7 Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. Gut 2002; 51: 248-52.
8 Machicao VI, Monatti H, Krishna M, Aqel BA, Lukens FJ, Nguyen JH, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. Transplantation 2004; 77: 84-92.
9 Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. Hepatology 1995; 22: 1754-62.
10 Candinas D, Gunson BK. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allograft. Lancet 1995; 346: 1117-21.
11 Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. Transplantation 1996; 62: 1784-7.
12 Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. Liver Transplantation 2002; 8: 514-8.
13 Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9: 72-8.
14 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. Liv Transplant Surg 1999; 5: 421-8
15 Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. J Hepatol 2001; 35: 531-7.
16 Imber CJ, Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. Liv Transplant 2002; 8: 415-23.
17 Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. Sem Liv Dis 2001; 21: 105-13.
18 Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, Rizzetto M, et al. Effect of macrovescicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. Clin Transplant 2001; 15: 53-7.
19 Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. Transplantation 1997; 64: 248-51.

20 Arenas JI, Vargas HE, Rakela J. The use of hepatitis C-infected grafts in liver transplantation. Liver Transplant 2003; 9: S48-S51.
21 Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, Kontorinis N, Hossain S, Emre S, et al. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. Liver Transplant 2006; 12: 1496-03.
22 Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RDM, Durazo F, et al. Outcomes of Hepatitis C-and Hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. Liver Transplant. 2003; 9: 1053-1
23 Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al for the Italian Association for the Study of the Liver. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Dig Liver Dis 2007; 39: 397-408.
24 Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: New challenger and their implications for preventive strategies. J.Clin Virol 2006; 35: 474-7
25 Saito T, Egawa H., Kudo T, Takakura S, Fujihara N, Iinuma Y et al. Pre-transplant risk factors predicting post transplant cytomegalovirus infection in liver transplant recipients Transplant International 2007; 20: 419-24
26 Green M, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation Am J Transplant 2004; 4 (suppl. 10): 10-20.
27 Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334: 1685-90
28 Angelis M, Cooper JT, and Freeman RB Impact of donor infections on outcome of orthotopic liver transplantation. Liver Transplant 2003; 9: 451-62
29 Cerutti E, Stratta C, Romagnoli, Serra R, Lepore M, Fop F et al. Bacterial and fungal positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation Liver Transplant 2006; 12: 1253-9
30 Satoi S, Bramball SR, Solomon M., Hastings M, Mayer AD, De Goyet JV, et al. The use of liver grafts from donors with bacterial meningitis. Transplantation 2001: 72: 1108-13
31 Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipient: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998; 27:1266-77
32 Penn I. Transmission of cancer from organ donors. Ann Transplant 1997; 2: 7-12
33 Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the united network for organ sharing transplant tumor registry: donors with a history of cancer. Transplantation 2000; 70, 12: 1747-51.
34 Feng S, Buell JF, Cherikh WS, Deng MC, Hanto DW, Kauffman HM et al. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. Transplantation 2002; 74: 1657-63.
35 International consensus document standardization of organ donor screening to prevent transmission of neoplastic diseases. Select Committee of experts in the organisational aspects of cooperation in organ transplantation, Council of Europe. Transplant Newsletter 2: 1997.
36 Fiorentino M, D'Errico A, Corti B, Casanova S, Ridolfi L, venturoli N, Sestigiani E, Grigioni WF. A multiorgan donor cancer screening protocol: the Italian Emilia-Romagna region experience. Transplantation 2003; 76:1695-9.
37 Kauffman HM, Mc Bride MA, Cherikh WS. Transplantation tumor Registry: donors with CNS tumors. Transplantation 2002; 73: 579-82.
38 Feng S, Buell JF, Chari RS. Tumors and Transplantation: the 2003 Third Annual ASTS State of the Art Winter Symposium. Am J Transpl 2003; 3: 1481-7.
39 Quintieri F, Pugliese O, Mattucci DA, Taioli E, Venettoni S, Costa AN. Liver transplantation in Italy: analysis of risk factors associated with graft outcome. Prog Transplant 2006; 16: 57-64.
40 Mangus RS, Tector AJ, Agarwal A, Vianna R, Murdock P, Fridell JA. Comparison of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution (HTK) and University of Wisconsin Solution (UW) in Adult Liver Transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 226-30.
41 Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Montalti R, Vivarelli M, Urbani L, et al. Comparison of Celsior and University of Wisconsin solutions in cold preservation of liver from octogenarian donors. Transplant Proc 2004; 36: 523-4.
42 Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, Morohashi S, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. Transplant Proc 2004; 36: 2215-8.
43 Tekin K, Imber CJ, Atli M, Gunson BK, Bramhall SR, Mayer D, et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. Transplantation 2004; 77: 411-6.
44 Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plochl W, Soliman T, et al. Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. Clin Transplant 2005; 19: 532-6
45 Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk

factors on survival and quality of life after liver transplantation. Arch Surg 2005; 140: 273-7.
46 Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Sherilyn AG, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria a single-center experience in over 1000 liver transplants. Ann Surg 2006; 243: 748-55
47 Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting post-transplant survival. Ann Surg 2006; 244: 439-50.
48 Vitale A, D'Amico F, Brolese A, Zanus G, Boccagni P, Neri D, et al. Prognostic impact of model for end-stage liver disease score in patients undergoing liver transplantation with suboptimal livers. Transplant Proc 2007; 39: 1907-9.
49 Avolio AW, Agnes S, Gasbarrini A, Barbarino R, Nure E, Siciliano M, et al. Allocation of nonstandard livers to transplant candidates with high MELD scores: should this practice be continued? Transplant Proc 2006; 38: 3567-71.
50 Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? Transplantation 2006; 82: 1653-7.
51 Axelrod DA, Schnitzler M, Salvalaggio PR, Swindle J, Abecassis MM. The economic impact of the utilization of liver allografts with high donor risk index. Am J Transplant 2007; 7: 990-7.
52 Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict post-transplant survival in liver transplant patients. Ann Surg 2002; 236: 315-22.
53 Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 1594-606.
54 Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. Lancet 2006; 367: 225-32.
55 Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005; 5: 307-13.
56 Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA Jr, Freeman RB Jr, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. Liver Transpl 2004; 10: 1468-75.
57 Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. Am J Transplant 2008; 8: 419-25.

APPENDICE 1

Raccomandazioni tecniche per l'esecuzione, la colorazione e la lettura della biopsia del donatore nel contesto trapiantologico

Per assicurare dati istologici affidabili ed in tempi compatibili, si consigliano, nell'esame estemporaneo del fegato del donatore le seguenti procedure.

1. Il campionamento bioptico per l'esame estemporaneo può essere eseguito con ago o con bisturi. Non esiste una modalità universalmente accettata, ma deve essere evitato l'utilizzo di campioni esclusivamente costituiti da tessuto sottocapsulare per il rischio elevato di sovrastimare lesioni fibrotiche e/o necrotiche.

2. Dati di letteratura dimostrano che le lesioni diffuse (i.e. epatite acuta e cronica, epatite alcolica, steatosi ecc.) sono distribuite in modo omogeneo nelle differenti porzioni del fegato, non esiste pertanto indicazione a privilegiare sedi specifiche di campionamento. La quantificazione delle lesioni può però essere influenzata dalle dimensioni del campione. Un campione chirurgico delle dimensioni di 1 cm_2 o un campione agobioptico di lunghezza non inferiore a cm. 2, sono generalmente ritenuti adeguati per la valutazione di lesioni diffuse.

3. È sconsigliato l'uso di aghi sottili. Ove esistano dubbi sulla presenza di lesioni eterogeneamente rappresentate, è raccomandato il campionamento di aree multiple. Al fine della quantificazione della steatosi, e per ridurre il rischio di sottostima, dati di letteratura suggeriscono di eseguire sempre due campionamenti agobioptici in due sedi differenti. Questa modalità di campionamento non è obbligatoria, ma è ritenuta opportuna, considerando che non comporta un significativo incremento dei tempi di esecuzione dell'esame.

4. Il campione bioptico deve essere immediatamente trasportato al Servizio di Anatomia Patologica per il congelamento e l'esecuzione delle sezioni criostatiche. Il trasporto deve essere effettuato ponendo il campione su carta o garza inumidita con il liquido di preservazione. L'immersione in soluzioni saline o nello stesso liquido di preservazione per un tempo superiore a pochi minuti deve essere evitata poiché comporta un elevato rischio di formazione di artefatti. Per la stessa ragione deve anche essere evitato il trasporto su carta/garza secca o l'esposizione prolungata all'aria. In particolare, l'immersione del campione nel liquido di preservazione o la prolungata esposizione all'aria si associano alla fuoriuscita dei grassi dal tessuto il che implica un rischio di sottostimare la entità della steatosi, con evidenti risvolti pratici. L'utilizzo di soluzioni fisiologiche saline può determinare alterazione della morfologia degli epatociti, con false immagini di necrosi.

5. In tutti i casi nei quali la distanza tra la sede del prelievo ed il laboratorio di Anatomia Patologica è tale da non consentire la immediata processazione dei campioni, è opportuno che il campione sia trasportato in condizioni di bassa temperatura, con modalità da concordare con l' Anatomia Patologica di riferimento.

6. È opportuno che più sezioni criostatiche siano colorate ed esaminate dal patologo. La colorazione PAS è necessaria per la stima della carica glicogenica, mentre la colorazione con ematossilina-eosina è sufficiente per le comuni indicazioni e si ritiene idonea anche per la valutazione della steatosi. Infatti, le colorazioni istochimiche specifiche per la identificazione dei lipidi sono di uso eccezionale nella pratica routinaria e generalmente di difficile standardizzazione. Nell'esperienza trapiantologica è stato dimostrato che la colorazione *Oil red O* produce immagini di falsa positività che comportano una sovrastima della steatosi e, pertanto, un rischio di non utilizzare organi idonei. La colorazione con il metodo Sudan III (difficile da ottimizzare) è più sensibile della ematossilina-eosina soprattutto nel rilievo di steatosi microvescicolare, la cui presenza generalmente non costituisce controindicazione all'utilizzo dell'organo. Infine, va considerato che le raccomandazioni per la gestione dei fegati con steatosi nella pratica trapiantologica sono state generate da studi che hanno utilizzato, nella quasi totalità dei casi, la colorazione standard con EE. L'applicazione di queste raccomandazioni si è associata, anche nella esperienza italiana, ad una drammatica riduzione del rischio di PNF, confermando la validità dei sistemi in uso per la valutazione istologica della steatosi. La scelta delle modalità di colorazione dei campioni è comunque affidata alla Anatomia Patologica di riferimento. Si ritiene opportuna la progettazione di studi che, utilizzando metodiche più specifiche, consentano di chiarire il ruolo della steatosi microvesciolare nella DNF.

7. La valutazione della steatosi deve essere di tipo semiquantitativo ed espressa in percentuale di tessuto esaminato. È obbligatoria la quantificazione separata della steatosi macro e microvescicolare, per le loro differenti implicazioni cliniche.

8. È opportuno che il patologo di riferimento sia un patologo con specifico curriculum formativo in patologia epatica e con specifica esperienza nella patologia del trapianto (cfr. recenti raccomandazioni AISF).

9. È indispensabile che il patologo sia informato dei dati clinici del donatore, delle indicazioni per le quali l'esame estemporaneo è specificamente richiesto e delle caratteristiche macroscopiche dell'organo e di eventuali lesioni campionate per l'esame estemporaneo. La prolungata permanenza del donatore nelle unità di cura intensiva deve pure essere segnalata poiché si può associare a quadri morfologici che mimano una epatite cronica.

Capitolo 4

SPLIT LIVER E TRAPIANTO PEDIATRICO

1. Premesse

1.1 Definizione

La possibilità di dividere il fegato in due parti funzionalmente autonome e trapiantabili (Split Liver) consente di eseguire trapianti di fegato con graft epatico parziale (trapianto con Split Liver). Ciò ha aperto un nuovo capitolo della trapiantologia epatica legato ai vantaggi ed alle problematiche specifiche del trapianto con graft epatico parziale.
L'utilizzo contemporaneo di due split grafts ottenuti dalla divisione (splitting) di un graft epatico da donatore cadavere permette di poter trapiantare due riceventi con un donatore. In particolare la procedura è nata, quale evoluzione del trapianto con fegato ridotto, con il preciso scopo di sopperire alla carenza di grafts epatici per i riceventi pediatrici tutelando al tempo stesso le esigenze di trapianto dei riceventi adulti.

1.2 Razionale della tecnica di split liver

L'introduzione della procedura di trapianto di fegato con split graft riconosce alcune motivazioni essenziali:

- la crescente necessità di trapianto in rapporto alla relativa carenza di organi che ha spinto all'introduzione di nuove tecniche chirurgiche in grado di implementare il pool di organi disponibili.
- l'esperienza di chirurgia resettiva epatica disponibile nel bagaglio delle equipe trapiantologiche associata alle conoscenze di fisiopatologia della rigenerazione epatica e alle acquisizioni radiologiche di volumetria del fegato, che rappresentano ulteriori elementi di garanzia per l'applicazione delle tecniche di resezione anche in ambito trapiantologico.
- il trapianto di fegato con graft parziale da donatore vivente ha ulteriormente accresciuto le conoscenze relative alle tecniche chirurgiche di impianto e di gestione post operatoria dei riceventi.
- le analisi degli aspetti etici relativi alla applicazione della procedura anche per i riceventi adulti che potrebbero essere trapiantati con graft intero.

1.3 Cenni Storici

All'inizio degli anni '80 l'esperienza di trapianto epatico con fegato ridotto, che di fatto ha aperto la strada al trapianto con graft parziale, ha portato un contributo rilevante per la sopravvivenza dei pazienti pediatrici, a scapito però della lista dei riceventi adulti (cut-down, discarged liver).
L'evoluzione della tecnica di divisione epatica avvenuta negli stessi anni '80 (4, 41, 43) ha permesso il procurement da un fegato intero da donatore cadavere di due emifegati con caratteristiche anatomiche e fisiologiche idonee per trapianto (split liver). In questo modo le richieste di riceventi pediatrici non gravavano sulla lista d'attesa dei riceventi adulti.
Tanto la riduzione del fegato quanto la divisione in due emigrafts venivano eseguiti con procedura di chirurgia di banco a fegato prelevato (ex situ splitting). Agli inizi degli anni '90 le esperienze di Bro-

elsch e Rogiers (5, 46) hanno apportato un ulteriore miglioramento nella qualità dei grafts applicando la procedura di splitting sul donatore cadavere a cuore battente (in situ splitting).
L'applicazione sistematica della procedura di divisione del fegato nei donatori idonei per split ha permesso nel nostro Paese di giungere a soddisfare interamente le esigenze della lista pediatrica e di poter disporre di un ulteriore gruppo di donatori con caratteristiche adeguate per la procedura di split liver (split liver adulto /adulto).
Alla fine degli anni '90, sulla spinta delle richieste crescenti della lista adulti, si giunge alla divisione in situ del fegato da donatore cadavere in due emifegati interi (full left and full right split liver), idonei per due riceventi adulti.

2. Aspetti tecnici

La divisione del fegato può essere eseguita su banco durante la procedura di back table dopo aver perfuso e prelevato il graft dal cadavere (ex situ split liver), oppure può essere effettuata sul cadavere a cuore battente nel corso del prelievo multiorgano (in situ split liver).

2.1 Ex situ split liver

Nella procedura di splitting su banco dopo la normale preparazione del graft si procede alla divisione degli elementi vascolo-biliari dei due emifegati. Tale divisione è funzione della tipologia di graft che si vorrà ottenere in rapporto ai due diversi tipi di trapianto possibili: trapianto adulto-pediatrico o adulto-adulto.
Si procede alla separazione delle vene sovraepatiche efferenti dei due splits ed alla separazione dei rami arteriosi e portali afferenti. La divisione delle rispettive vie biliari è regolata oltre che dalla tipologia dei grafts dalla conformazione anatomica delle stesse, definita con Rx Colangiografia. Di seguito viene eseguita la divisione del parenchima usando la tecnica del "forceps crushing" o utilizzando i recenti devices per la dissezione e coagulazione come l'Ultracision.
La procedura di splitting ex situ pur avendo ancora validità, comporta una maggiore manipolazione dei grafts ed un allungamento dei tempi di ischemia che inficiano la qualità dell'organo. Per tali motivi questa tecnica oggi è meno utilizzata preferendo la divisione in situ. Va comunque segnalato che la procedura ex situ conserva ancora la propria validità e trova la sua precisa indicazione nei casi di instabilità emodinamica del donatore in corso di prelievo multiorgano. Essa ha inoltre il vantaggio di ridurre i tempi di prelievo. Nel caso poi dello split liver adulto/adulto
la divisione su banco permette la bipartizione della vena sovraepatica media garantendo così l'ottimizzazione dello scarico venoso dei due emigrafts (8).

2.2 In situ split liver

La divisione del fegato su donatore cadavere a cuore battente rappresenta l'applicazione in campo trapiantologico delle comuni tecniche di resezione epatica. Essa viene infatti eseguita nel corso del prelievo multiorgano a fegato irrorato e viene condotta a seconda della tipologia di split seguendo le regole della segmentectomia laterale sinistra (split adulto/pediatrico) o della epatectomia destra classica (split adulto/adulto).
Questa tecnica assicura un miglior controllo dell'emostasi sulla trancia dello split graft essendo eseguita ad organo irrorato, e riduce l'emorragia nel ricevente.
Nello splitting in situ la fase della divisione epatica viene compiuta ad organo irrorato. Ciò riduce in modo significativo il danno da manipolazione del graft ed il tempo di ischemia.

Va segnalato che vi è grande differenza in termini di durata di splitting e di difficoltà di intervento fra i due tipi di divisione, adulto/pediatrico ed adulto/adulto. In particolare lo splitting in situ adulto/adulto costituisce un intervento complesso e richiede la disponibilità di strumentazioni specifiche (ETG Doppler intraoperatorio, colangiografia intraoperatoria) non sempre disponibili nel corso di un intervento di prelievo multiorgano. Questo tipo di splitting richiede una durata di intervento di circa 3-4 ore che a volte può risultare incompatibile con il prelievo degli altri organi (47).
Mentre per lo split adulto/pediatrico la divisione in situ è la procedura di prima scelta essendo ormai una metodica ben standardizzata, con tempi di intervento contenuti e compatibili con l'idoneità dei restanti organi da prelevare, la divisione per split adulto/adulto è un intervento ancora gravato da esigenze di tempo, logistiche, organizzative, di esperienza dell'equipe chirurgica, che ne limitano a tutt'oggi l'applicazione (6). Essa infatti può essere eseguita solo nei casi di stabilità emodinamica di donatori ottimali, richiede elevata esperienza di chirurgia resettiva e comporta comunque una durata di intervento che può compromettere l'idoneità dei restanti organi.

2.3 Tipologia di split graft

La tecnica di divisione del fegato da donatore cadavere è diversa a seconda delle dimensioni dei due riceventi e comporta la costituzione di grafts epatici differrenti per volume di massa epatica funzionante e per peduncoli vascolo-biliari.
Esistono essenzialmente due modalità di splitting che generano quattro tipi di graft epatico parziale: la divisione del fegato per un ricevente adulto ed uno pediattrico (split A/P) e la divione del fegato per due riceventi adulti (split A/A). Le due procedure procurano quattro grafts epatici parziali molto diversi (fig.1 e 2). Il graft epatico destro dello split A/P è molto simile al graft epatico intero sia per volume di massa epatica funzionante sia per gli elementi vascolo-biliari. Ne differisce per la mancanza del segmento laterale sinistro, la presenza di una trancia epatica, la presenza del ramo destro dell'arteria epatica vs il tripode celiaco del graft intero. Il graft epatico sinistro dello split A/P rappresenta il graft ideale per i riceventi pediatrici, è costituito dai segmenti 2 e 3 del fegato, dispone della vena sovraepatica sinistra quale outflow e di un peduncolo vascolo-biliare rappresentato dal dotto epatico sinistro, il ramo sinistro della vena porta ed il tripode celiaco del donatore.
Nei casi invece di splitting A/A le due tipologie di grafts si differenziano notevolmente dal graft intero. Le differenze sono rappresentate dal volume di massa epatica trapiantata e dagli elemeti vascolobiliari.
Nella moderna terminologia trapiantologia i due graft ottenuti dalla divisione A/A vengono definiti come due emifegati interi: full left e full right hemiliver. Sono costituiti il destro dai segmenti 5,6,7,8, ed il sinistro dai segmenti 1,2,3,4,9. Il graft destro dispone dell'emicava destra con lo sbocco di eventuali sovraepatiche destre accessorie, del ramo destro dell'arteria epatica, del ramo destro della vena porta e della via biliare principale. Il graft sinistro è drenato dall'emicava sinistra, con lo sbocco del tronco comune e delle vene del segmento dorsale, e dispone del tripode celiaco, del tronco portale principale e del dotto biliare sinistro che si sa presentare meno varianti anatomiche e maggiore lunghezza (7, 27).
La variante di splitting della vena sovraepatica media permette di ottimizzare l'outflow in particolare del graft destro soprattutto nei casi di riceventi a rischio di iperafflusso portale (fig.3 e 4) (8).

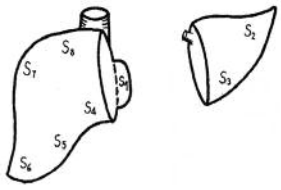


Fig. 1: split liver A/P

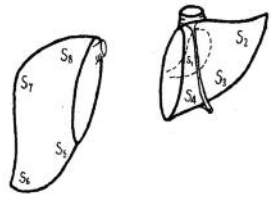


Fig. 2: split liver A/A

Fig. 3: full-right (seg. V-VIII) e full-left (seg. I-IV) grafts dopo sezione completa del parenchima e dello splitting della sovraepatica media

Fig. 4: entrambi I grafts dopo ricostruzione della sovraepatica media dal patch della vena iliaca dello stesso donatore

2.4 Sindrome da "small-for-size"

La sindrome da "small-for-size" è costituita da una varietà di manifestazioni cliniche che si presentano in presenza di una ridotta massa epatica, insufficiente a mantenere la normale funzione del fegato (52). La sindrome è caratterizzata da una disfunzione del fegato con prolungata colestasi e coagulopatia, ipertensione portale e, se severa, con ascite. La persistenza della disfunzione epatica predispone ad ulteriori complicazioni quali sepsi e sanguinamento gastrointestinale. Dal punto di vista biochimico si riscontra iperbilirubinemia prevalentemente diretta, lieve o moderato incremento delle transaminasi, allungamento del tempo di protrombina. Istologicamente si evidenziano colestasi con trombi biliari, aree di rigenerazione ed ischemia con necrosi sparsa. Nel contesto del trapianto, circa il 50% dei riceventi muoiono di sepsi in 4-6 settimane (28).

La patogenesi della sindrome da small-for-size è multifattoriale (15)

Aspetti patogenetici della sindrome da small-for-size

Correlati al graft	Volume del graft
	Epatopatia pre-esistente (es. steatosi)
	Rigenerazione
	Flusso vascolare (iperperfusione portale, ipoperfusione arteriosa)
Correlati al ricevente	Stato clinico
	Cirrosi ed ipertensione portale

L'adeguatezza del volume del graft ha un'importanza cruciale per l'outcome del trapianto. Nell'ambito dello split liver e del trapianto da donatore vivente, il rapporto tra peso del graft e peso corporeo del ricevente (GRBWR) ≥ 0,8% oppure il rapporto tra peso del graft e peso standard del fegato del ricevente (GWR) ≥ 30% sono raccomandati per garantire al graft ed al donatore una sopravvivenza maggiore del 90% (33, 35, 37). Un fattore che influenza la capacità funzionale del graft è la presenza di steatosi. Sebbene sembri che la steatosi del graft < del 30 % non peggiori l'outcome del trapianto (12), è prudente che in tale condizione si utilizzi un volume maggiore (15). Un aspetto dibattuto è se sia più importante l'immediata ripresa funzionale o la rapida capacità rigenerativa del graft. E' dimostrato che sia l'ischemia calda che fredda interferiscono nella produzione di IL-6 e TNF-α e riducono la progressione del segnale tra IL-6 e la proliferazione cellulare (16). Altro importante fattore correlato al graft è rappresentato dal flusso vascolare. L'eccessivo flusso portale dopo riperfusione porta a danni diretti ed indiretti del graft conseguenti alle interazioni emodinamiche tra i flussi della vena porta e dell'arteria epatica (23, 49). In particolare, il flusso portale è inversamente proporzionale al volume del graft mentre il flusso dell'arteria epatica è ridotto proporzionalmente al volume del graft (49). Sono documentate manifestazioni istopatologiche, secondarie agli squilibri emodinamici, che insorgono precocemente dopo il trapianto (danno endoteliale, focali emorragie negli spazi portali, dearterializzazione funzionale, colangiti ischemiche, infarti parenchimali) che contribuiscono allo sviluppo della sindrome da small-for-size (17). Lo status del ricevente pre-trapianto è anche un fattore critico nel determinarne l'outcome. L'ipertensione portale e la circolazione splancnica iperdinamica sono tanto più rilevanti quanto più la cirrosi è avanzata, aggravando l'iperperfusione portale. Per i pazienti più gravi dovrebbe essere aumentato il livello del volume critico, sebbene un preciso cut-off non sia ancora definito (15). Per attenuare la sindrome small-for-size sono stati descritti vari provvedimenti (ultrasonografia per misurare il picco del flusso portale e la velocità arteriosa, precondizionamento ischemico, diversione del flusso mesenterico superiore, legatura dell'arteria splenica) da applicare in rapporto ai vari quadri clinici (13, 31, 51). Recentemente è stata riportato l'impiego con successo dell'embolizzazione dell'arteria splenica all'insorgere della sindrome dopo il trapianto (26)

Futuri approcci per migliorare l'outcome sono in corso di studio. La strategia dovrebbe comprendere sia una protezione farmacologica del fegato e un incremento della sua rigenerazione nella fase perioperativa che il supporto con liver-assist devices ed epatociti (52)

3. Aspetti organizzativi

Sul piano logistico ed organizzativo il trapianto di fegato con split liver presenta caratteristiche particolari che richiedono un maggior impegno a carico dei Centri Interregionali di riferimento, dei Centri di Trapianto e delle sedi di prelievo.

Nell'analizzare gli aspetti organizzativi del trapianto con graft parziale occorre innanzitutto distinguere i casi in cui i due emifegati vengono trapiantati nello stesso Centro da quelli in cui i due trapianti sono eseguiti in Centri diversi (split sharing).

Nel caso in cui i due split graft vengono trapiantati nello stesso Centro è evidente un ingente impegno di risorse sia per il centro trapianti che oltre alla procedura di split si fa carico dei due trapianti di fegato in contemporanea, sia per le altre unità operative coinvolte nell'attività di trapianto (Laboratorio, Radiologia, Trasfusionale, Pediatria, Epato-Gastroenterologia). Il Centro di Trapianto che esegue la procedura di splitting e i due trapianti ha un impegno continuativo di sala operatoria di circa 12- 18 ore con almeno due équipes operanti contemporaneamente.

Nel caso di split sharing la procedura di splitting è condivisa dai due Centri coinvolti con possibilità di demandare ad una delle due il compito di eseguire lo split e di inviare il graft epatico al secondo Centro risparmiando di impegnare una seconda équipe.
Risulta evidente in questi casi l'importanza dell'attività dei Centri Interregionali e dei Centri Regionali nel coordinare le attività di prelievo e trapianto.
Nell'attività di trapianto con split liver è di fondamentale importanza il corretto matching graft/ricevente in riferimento alle caratteristiche dimensionali e cliniche dei riceventi ed al volume di massa epatica funzionante dei graft parziali ottenuti dalla procedura di splitting.
In particolare per l'assegnazione dei due graft derivanti dallo splitting per due riceventi adulti in cui il rischio di sindrome da "small for size" è rilevante, risulta indispensabile poter disporre di un sistema in grado di presentare in tempo reale al momento della segnalazione di un donatore idoneo per split A/A la coppia di riceventi più idonea per quella procedura.
E' attualmente disponibile al sito web: **https://secure.hsanmartino.it/sln** un supporto informatico definito Split Liver Network in cui i Centri Interregionali possono inserire i dati relativi ai riceventi ritenuti idonei per trapianto con graft parziale e i dati relativi ai donatori idonei per split. Ciò permette, al momento della disponibilità del donatore, di eseguire il matching più idoneo per l'utilizzo del graft resosi disponibile.

4. Selezione dei pazienti

Storicamente la valutazione completa dei fattori di rischio che condizionano la procedura trapiantologica comprende la verifica delle seguenti aree di rischio: la qualità del donatore con quella dell'organo ed il quadro clinico del ricevente al momento del trapianto. La sommatoria delle componenti dei suddetti fattori di rischio causa un aumento del rischio relativo di complicanze.

4.1 Selezione del donatore

I parametri adottati nella selezione del donatore si riflettono sulla funzionalità del fegato trapiantato, ed in particolare sulla comparsa della PNF, alterata funzione del graft epatico che richiede il ritrapianto a causa di un sopravvivenza minore dei 7 giorni. Essi sono i seguenti:

- Età: < 50 aa;
- Peso: > 70 kg;
- BMI: <28%;
- ICU stay: < 5gg;
- Indici Epatici: AST, ALT, ALP, Bilirubina Tot/Dir (< 2 v.n.), GGT (< 1,5 v.n.);
Stabilità emodinamica: esclusione se presenza di ipotrensione (PAOS < 70 mmHg) di durata > 1 h nelle ultime 24 h, o uso di Noradrenalina o Dopamina > 10 gamma/Kg;
- Na: < 160 mEq/l (al momento del prelievo);
- Aspetto macroscopico: NORMALE;
- Aspetto microscopico:
  - Grading: 0
  - Staging: 0
  - Steatosi Macrovescicolare: < 5%
  - Steatosi Microvescicolare: < 15%

- Volumentria epatica:
  - angioTC addome con definizione delle varianti biliari e vascolari (vv. sovraepatica, arteria epatica, vena porta)
  - anomalie vascolari;
- HbsAg: negativo;
- Anti-HCV: negativo;
- Batteriemie: negative.

4.2 Selezione del ricevente:
La valutazione del quadro clinico deve essere il più oggettivo possibile e deve avvalersi degli elementi qui di seguito elencati:
- Età;
- Peso: GRWR > 1,2 %;
- Malattia di base;
- Status 2B e 3;
- Child <10;
- Meld <29;
- Stato nutrizionale;
- Ipertensione portale (determinazione del gradiente a catetere incuneato) con rischio di iperafflusso portale e/o ascite refrattaria;
- Precedenti chirurgici sovramesocolici;
- Trombosi portale completa;
- Portatore di TIPS;
- Tempo di attesa in lista attiva.

Fra i suddetti parametri particolare interesse suscitano lo status secondo UNOS e lo score secondo il MELD.

5. Outcome dei trapianti eseguiti con tecnica split

I risultati ottenuti dalla letteratura (Tabelle 1, 2 e3) evidenziano un progressivo miglioramento dell'outcome dei pazienti negli anni in rapporto all'evoluzione delle tecniche chirurgiche ed all'incremento delle conoscenze fisiopatologiche che hanno portato ad più precisa definizione dei parametri valutativi. Superata la fase della fattibilità dello split si è ancora alla ricerca di migliorare i risultati attraverso il perfezionamento di alcuni aspetti fondamentali per ottenere il matching ottimale donatore/ricevente.

Tabella 1 : Ex-situ split liver

	N° pazienti			Sopravvivenza dei pazienti (%)			Sopravvivenza del graft (%)		
Autore	Totale	Adulti	Pediatrici	Totale	Adulti	Pediatrici	Totale	Adulti	Pediatrici
Pichlmayr (43)	2	2	0	50	50		50	50	
Bismuth (4)	2	2	0	0	0		0	0	
Otte (41)	4	1	3	50	0	66	50	0	66
Emond (21)	18	5	13	67	40	63	50	40	53
Broelsch (5)	30	4	21	60	25	66	43	20	48
Langnas (36)	10	1	9	69	Nd	Nd	67	Nd	Nd
Houssin (29)	16	6	10	75	83	70	69	83	60
Otte (42)	29	11	18	79		Nd	69	Nd	Nd
De Ville (19)	96	39	54	71	81	71	64	59	66
Slooff (48)	15	Nd	Nd	73	Nd	Nd	67	Nd	Nd
Kalayoglu (32)	12	5	7	92	100	85	75	80	71
Rogiers (46)	12	5	7	75	57	100	66	42	100
Azoulay (2)	27	26	1	79	80	100	78	76	100
Dunn (20)	12	0	12	75		75	66		66
Rela (44)	41	15	26	90	93	89	88	93	84
Mirza (39)	24	10	14	78	80	78	68		
Chardot (11)	15	0	15	66		66	62		62
Reyes (45)	25	13	12	74	69	66	61	61	50
Deshpande (18)	80	0	80	89		89	86		86
Noujaim * (40)	29	10	19	72	Nd	Nd	59	Nd	Nd
Noujaim ** (40)	60	24	36	85	Nd	Nd	78	Nd	Nd

Tabella 2: In-situ split liver

	N° pazienti			Sopravvivenza dei pazienti (%)			Sopravvivenza del graft (%)		
Autore	Totale	Adulti	Pediatrici	Totale	Adulti	Pediatrici	Totale	Adulti	Pediatrici
Rogiers (46)	14	7	7	93	100	85	78	85	71
Goss (24)	28	14	12	92	85	100	86	78	91
Busuttil (9)	65	Nd	Nd	90	85	96	80	86	75
Ghobrial (22)	102	51	51	81	83	78	75	Nd	Nd
Reyes (45)	29	Nd	Nd	96	93	100	81	79	83
Gridelli (25)	90	0	90	90		90	80		80
Yersiz (54)	161	71	90	76	78	75	67	69	64
Cardillo (10)	301	154	147	82	75	87	74	68	80

Tabella 3: Split liver per due riceventi adulti

	N° pazienti	Sopravvivenza dei pazienti (%)			Sopravvivenza del graft (%)		
Autore		Totale	Sinistro	Destro	Totale	Sinistro	Destro
Sommacale (50)	2	100	100	100	100	100	100
Colledan (14)	6	83	66	100	66	66	66
Humar (30)	12	83	83	83	83	83	83
Azoulay ((3)	34	82	88	76	76	76	76
Andorno (1)	8	75	75	75	62	75	50
Kilic (34)	8	100	100	100	100	100	100
Cardillo (10)	22	73			68		

Tab 1, 2, 3 modificate da de Ville de Goyet et al, Split liver transplantation for the pediatric and adult recipient in Busuttil and Klintmalm "Transplantation of the liver" Elseviers Saunders, second edition, 609-626, 2005

6. Etica nell'impiego dello split

I centri trapiantologici hanno un obbligo etico di massimizzare il numero dei potenziali riceventi di donatori di organi. La metodica dello splitting è una tecnica chirurgica eticamente proponibile per affrontare tale problematica (53).

I pazienti hanno il chiaro ed inequivocabile diritto di rifiutare l'offerta di un organo, sia esso intero o uno split graft. Se un ricevente adulto in cima alla lista attiva di trapianto che riceve l'offerta di un fegato, non acconsente al trapianto proposto secondo la tecnica chirurgica dello split liver, quel fegato dovrebbe essere offerto ad un'altra persona della lista, che ne acconsentisse il trapianto. Questa problematica solitamente riguarda in particolare lo split con trisegmentectomia destra o il lobo laterale sinistro, tecniche chirurgiche standardizzate nei Centri in cui la sopravvivenza di grafts e pazienti con lo split trisegmentectomia destra e laterale sinistro è ormai equiparata. In questi casi il ricevente adulto con il MELD più alto che ha ricevuto la prima offerta dell'organo ma non ha acconsentito al trapianto tipo split, dovrebbe mantenere la sua posizione in base al MELD stesso. Dovrebbe essere offerto loro un ulteriore fegato intero, senza le caratteristiche di organo ideale, cioè non sottoponibile alla metodica di splitting (> 80% di tutti i fegati prelevati). Ai pazienti in lista di attesa che non hanno firmato il consenso per ricevere uno split graft , dovrebbe essere proposto comunque uno split graft quando questo arriva, poiché le circostanze possono far cambiare idea. Se i bambini ricevono l'offerta di un fegato in base al loro PELD, il graft destro dovrebbe essere offerto al ricevente adulto in cima alla lista d'attesa (secondo il MELD). In questo contesto la maggior parte dei riceventi adulti dovrebbe accettare la trisegmentectomia destra. Se essa venisse rifiutata, questa porzione di fegato dovrebbe essere proposta ad un nuovo paziente in lista, in base al MELD. Idealmente il fegato splittato dovrebbe essere distribuito fra i diversi Centri, secondo una lista d'attesa locale, così che il fegato splittato possa essere offerto ad una nuova persona della lista locale in base al MELD/PELD. Distribuendo i segmenti epatici fra i Centri richiedenti esperti nel trapianto tipo split, per splittare verrebbero coinvolti altri Centri, dando origine ad una fitta rete di comunicazione tra di essi, che permetta la pianificazione dei diversi aspetti tecnici della chirurgia dello split (per es. quali segmenti avranno il tronco celiaco e quali il dotto biliare comune).

Da quando i Centri Trapianto hanno creato un sistema di allocazione degli organi sia per i riceventi adulti che per quelli pediatrici, è giusto non solo conoscere i risultati inerenti alla sopravvivenza del trapianto intero ma anche dello split (A/P o A/A), ed inoltre capire come lo split liver abbia effetti sulla sopravvivenza dei pazienti inseriti nella lista d'attesa adulta e pediatrica (38). Comparando i candidati in lista attiva ed i riceventi trapiantati con fegato intero, in questi ultimi si evidenzia una sopravvivenza aumentata di circa 5,8 mesi nei due anni post OLT. Per contro, quando il fegato trapiantato è un graft split la sopravvivenza a due anni dall'OLT è rispettivamente aumentata di 8,9 mesi nello split (A/P e A/A), e di 5,2 nel fegato intero. Questi risultati indicano che il trapianto tipo split liver, eseguito in Centri che si sono perfezionati in questo tipo di chirurgia, presenta un netto aumento di sopravvivenza del ricevente, stimata in anni, anche tenendo conto dell'alto numero di ritrapianti o di decessi associati con tale procedura. In generale ogni 100 fegati considerati idonei per splitting, 76 potrebbero venire effettivamente splittati per 152 riceventi, e 24 potrebbero essere utilizzati nel ritrapianto. I graft epatici interi potrebbero viceversa essere trapiantati a 93 adulti, inclusi 7 ritrapianti. Considerando la sopravvivenza dei riceventi trapiantati sia con split grafts che con graft intero, si raggiunge un valore di 56 anni per il trapianto tipo split e di 45 anni per quello intero. Quindi, il trapianto epatico con split graft raggiunge gli 11 anni di sopravvivenza e permette di trapiantare 59 riceventi in più rispetto all'intero, avendo a disposizione 100 fegati. L'attuale politica di allocazione degli organi non si occupa del destino del graft, cioè se tale fegato sarà o meno splittato. Infatti l'utilizzo di un or-

gano per un trapianto intero o per uno split liver è a discrezione dell'equipe di trapianto e della scelta del ricevente più idoneo. I pazienti hanno il diritto di ricevere informazioni inerenti i rischi che potrebbero incontrare o non potrebbero incontrare riguardo al loro stato di salute, nello scegliere di accettare un trapianto tipo split liver. Questo potrebbe essere basato su una migliore informazione riguardante le tecniche di trapianto di fegato: la possibile aumentata ospedalizzazione nella procedura di split per maggior possibilità di complicanze a breve e lungo termine, l'esperienza del trapianto con fegato intero e dello split di quel Centro rispetto ad altri Centri. Tutti pazienti in lista attiva di trapianto devono sapere che coloro che lavorano in un Centro Trapianti hanno la responsabilità di essere custodi dell'organo donato e non possessori di esso. In questa ottica ogni atto medico decisionale dello split vs l'intero deve essere mosso nella direzione di massimo rispetto etico per il ricevente ed il donatore. Questa responsabilità dovrebbe guidare il possibile donatore e la sua famiglia nella scelta della donazione proprio al fine di incrementarne il numero. In alcuni Centri in cui la sopravvivenza dei grafts e dei pazienti è equiparabile, lo split liver dovrebbe essere utilizzato nel 15% dei casi, come evidenziato dallo studio dei valori ideali. Invece nei Centri in cui non c'è equiparabilità in termini di sopravvivenza grafts/pazienti, questa azione non può essere giustificata. Ugualmente, per lo"split ideale", questo atto non sarebbe secondariamente giustificato dalla morbilità e mortalità associate con il trapianto di un graft destro nello split adulto/adulto. In questi casi il rischio della sopravvivenza del paziente ha maggior peso del potenziale beneficio dell'incremento del numero di pazienti che ricevono un organo da trapiantare. Una importante responsabilità per il chirurgo trapiantologo è quella di informare i potenziali riceventi delle pratiche correnti del loro programma riguardante lo Split includendo la possibilità di aumento di morbilità, la possibilità di ulteriori interventi invasivi post OLT e la prospettiva di una ospedalizzazione più lunga, così come informare sui risultati rigurdanti lo split vs il fegato intero. Per massimizzare l'uso di così poche risorse questa discussione potrebbe pianificare il tempo dell'attesa in lista o alcuni mesi prima che i pazienti arrivino alla cima della lista stessa. Se i riceventi fossero pienamente informati al tempo giusto riguardo i potenziali vantaggi del ricevere uno split graft (per es. solo i donatori ideali sono utilizzati per lo split), questi incentivi avrebbero un giusto peso contro le potenziali complicanze o i rischi. E' fondamentale che questo processo consensuale porti chiaramente nel trapianto a facilitare il consenso informato, senza la costrizione che accompagna il periodo immediatamente precedente il trapianto. Se i pazienti fossero consapevoli del fatto che solo organi di alta qualità (per es. donatori giovani con basso BMI) sono usati nello split, l'aumento della morbilità dello split potrebbe essere controbilanciata dall'alta qualità dell'organo. Ugualmente, durante il procedimento di consenso, dovrebbe essere enfatizzato il fatto che il lobo laterale sinistro viene usato per il trapianto pediatrico.

Infine, la politica riguardante l'allocazione degli split grafts vs intero dovrebbe essere continuamente rivalutata secondo le avanzate tecnologie. Ultimamente la questione morale è abbastanza bilanciata, tanto da far effettivamente richiedere un'accurata informazione da parte dei pazienti che devono essere messi in lista attiva.

7. Raccomandazioni

- **I risultati ottenuti ad oggi giustificano una più ampia applicazione della procedura di split e le difficoltà organizzative non sono un limite per lo sviluppo di questa tecnica**
- **Entrambe le tecniche ex-situ ed in-situ possono offrire buoni risultati, purchè effettuate in centri di esperienza**
- **La procedura in-situ offre vantaggi in termini di emostasi e riducendo il tempo di ischemia permette lo scambio tra i centri; inoltre non condiziona negativamente l'outcome degli altri organi prelevati contemporaneamente**
- **Lo split riduce la mortalità in lista dei pazienti pediatrici**
- **Per lo split destro è raccomandato un GRWR ≥ di 1,2**
- **Lo split adulto/adulto è fattibile con la divisione del fegato in due emifegati (S V-VIII; SI-IV)**
- **Pazienti con cirrosi in stadio avanzato (status 2A) e pazienti con epatite fulminante devono essere esclusi dallo split**
- **La procedura dello split deve essere riservata a donatori ottimali che rispondono a precisi criteri di idoneità**
- **L'ulteriore espansione dello split richiede motivazione, esperienza e ottimizzazione degli aspetti logistico-organizzativi**

BIBLIOGRAFIA

1 Andorno E, Genzone A, Morelli N et al, One liver for two adults: in situ split liver transplantation for two adult recipients. Transplant Proc 2001; 33: 1420-1422

2 Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H et al, Split liver transplantation. The Paul Brousse policy. Ann Surg 1996; 224: 737-746

3 Azoulay D, Castaing D, Adam R et al, Split liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. Ann Surg 2001; 233: 565-574

4 Bismuth H, Morino M, Castaing D et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. Br J Surg, 1989; 76: 722-724

5 Broelsch CE, Emond JC, Whitington PF et al, Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. Ann Surg, 1990; 212: 368-375

6 Broering D.; Topp S.; Schaefer U.; Fischer L.; Gundlach M.; Sterneck M., Schoder V.; Pothmann W.; Rogiers X. Split Liver Transplatation and Risk to the Adult Recipient: Analysis Using Matched Pairs. Presented at the American College of Surgeos 86th Annual Congress, Chicago, October 2000.

7 Broering D.; Wilms C.; Lenk C.; Sculte J.; Schonherr S.; Mueller L.; Kim J.; Helmke K.; Burdelski M.; Rogiers X. Technical Refinements and Results in Full-Right Full-Left Splitting of the Deceased Donor Liver. Annals of Surgery, 2005; 242: 802-813

8 Broering D.; Bok P.; Mueller L.; Wilms C.; Rogiers X. Splitting of the Middle Hepatic Vein in Full-Right Full-Left Splitting of the Liver. Liver Transplantation, 2005; 11: 350-352.

9 Busuttil RW, Goss GA, Split liver transplantation. Ann Surg 1999; 229: 313-321

10 Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P et al on behalf of the NITp Liver Transplantation Working Group, Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. Liver Transplantation 2006; 12: 402-410

11 Chardot C, Branchereau S, de Dreusy O et al, Pediatric liver transplantation with a split graft: experience at Bicetre. Eur J Pediatr Surg 1999; 9: 146-152

12 Cho JY, Suh KS, Kwon CH et al. The hepatic regeneration power of mild steatotic grafts is not impaired in living-donor liver transplantation. Liver Transpl 2005; 11: 210-217

13 Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA et al, A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus whitout ischemic preconditioning. Ann Surg 2003; 238: 843-850

14 Colledan M, Segalin A, Andorno E et al, Modified splitting technique for liver transplantation in adult-sized recipients. Technique and preliminary results. Acta Chir Belg 2000; 100: 289-291

15 Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size sindrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. Am J Transplant 2005; 5: 2605-2610

16 Debonera F, Wang G, Xie J et al. Severe preservation injury induces IL-6/STAT3 activation with lack of cell cycle progression after partial liver graft transplantation. Am J Transplant 2004; 4: 1964-1971

17 Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30: 986-993

18 Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melandez H et al, Results of split liver transplantation in children. Ann Surg 2002; 236: 248-253

19 De Ville de Goyet J, Split liver transplantation in Europe, 1988 to 1993. Transplantation 1995; 59: 1371-1376

20 Dunn DC, Haynes JH, Nicolette LA et al, Split liver transplantation benefits the recipients of the leftover liver. J Pediatr Surg 1997; 32: 252-255

21 Emond JC, Whitington PF, Thistlethwaite JR et al. Transplantation of two patients with one live. Analysis of a preliminary experience with “split-liver” grafting. Ann Surg, 1990; 212: 14-22

22 Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG et al, Predictors of survival after in vivo split liver transplantation: analysis of 110 consecutive patiens. Ann Surg 2000; 232: 312-323

23 Gondolesi GE, Florman S, Matsumoto C et al. Venous hemodynamic in living donor right lobe liver transplantation. Liver Transpl 2002; 8: 809-813

24 Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR et al, In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. Transplantation 1997; 64: 871-877

25 Gridelli B, Spada M, Petz W et al, Split-liver transplantation eliminates the need for living-donor liver transplantation in children with end-stage cholestatic liver disease. Transplantation 2003; 75: 1197-1203

26 Gruttadauria S, Mandalà L, Miraglia R et al, Successful treatment of small-for-size sindrome in adult-to-adult living-related liver transplantation: single centre series. Clin Transplant 2007; in press

27 Gundlach M.; Broering D.; Topp S et al, Split-Cava Technique: Liver Splitting for Two Adults Recipients. Liver Transplantation, 2000; 6: 703-706.
28 Heaton N. Small-for-size syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. Liver Transpl 2003; 9: S26-S28
29 Houssin D, Boillot O, Soubrane O et al, Controlled living splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives. Br J Surg 1993; 80: 75-80
30 Humar A, Ramcharan T, Sielaff T et al, Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience. Am J Transplantation 2001; 1: 366-372
31 Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H et al, Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor living transplantation: pathogenesis and clinical implications. Transplantation 2003; 75: 1313-1317
32 Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al, Preliminary experience with split liver transplantation. J Am Coll Surg 1996; 182: 381-387
33 Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H et al. Living related liver transplantation in adults. Ann Surg. 1998; 227: 269-274
34 Kilic M, Seu P, Stribling RJ et al, In situ splitting of the cadaveric liver for two adult recipients. Transplantation 2001; 72: 1853-1858
35 Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 1999; 67: 321-327
36 Langnas AN, Marujo WC, Inagaki M et al, The results of reduced-size liver transplantation, including split livers, in patients with end-stage liver disease. Transplantation 1992; 53; 387-391
37 Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. Transplantation 1999; 68: 1112-1116
38 Merion R. M, Rush S, Dykstra D. M et al. A. Predicted Lifetimes for Adult and Pediatric Split Liver Versus Adult Whole Liver Transplant Recipients. American Journal of Transplantation, 2004; 4: 1792-1797
39 Mirza D, Achilleos OA, Pirenne J et al, Encouraging results of split-liver transplantation. Br J Surg 1998; 85: 494-497
40 Noujaim HM, Gunson B, Mirza DF et al, Worth continuing doing ex vivo liver graft splitting in an in situ division era? A single centre detailed study. Am J Transplantation 2003; 3: 318-323
41 Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D et al. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. Surgery, 1990; 107: 605-612
42 Otte JB, Is it right to develop living related liver transplantation? Do reduced and split livers not suffice to cover the needs? Transpl Int 1994; 8: 447-491
43 Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al. Transplantation of one donor liver to two recipients (splitting transplantation). A new method for further development of segmental liver transplantation. Langenbecks Arch Chir 1988; 373: 127-130
44 Rela M, Vougas V, Muiesan P et al, Split liver transplantation. King's College Hospital experience Ann Surg 1998; 227: 282-288
45 Reyes J, Gerber D, Maziaregos GV et al, Split-liver transplantation: a comparison of ex-vivo and in situ techniques. J Pediatr Surg 2000; 35: 283-290
46 Rogiers X, Malago M, Gawad K et al, One year experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. Transplantation 1996; 61: 1059-1061
47 Rogiers X, Broering D, Topp. S et al. Techical and Physiological Limits of Split Liver Transplantation into Two Adults. Acta Chir. Belg, 2000; 100: 272-275.
48 Slooff MJH, Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage. Transpl Int 1995; 8: 65-68
49 Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Kondi A et al. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. Transpl Int 2002; 15: 355-360
50 Sommacale D, Farges O, Ettorre GM et al, In situ split liver transplantation for two adult recipients. Transplantation 2000; 69: 707-708
51 Troisi R, de Hemptinne B, Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor living transplantation in adult patients. Liver Transpl 2003; 9: S36-S41
52 Tucker ON, Heaton N. The "small for size" syndrome. Curr Opin Crit Care 2005; 11: 150-155
53 Vulchev A.; Roberts J. P.; Stock P. G. Ethical Issue in split Versus Whole Liver Transplatation. American Journal of Transplantation, 2004; 4: 1737-1740
54 Yersiz H, Renz JF, Farmer DG et al, One hundred in situ spli-liver transplantation: a single-center experience. Ann Surg 2003; 238: 496-505

Capitolo 5

IL TRAPIANTO DI FEGATO DA DONATORE VIVENTE

L'evoluzione delle tecniche chirurgiche di riduzione parenchimale ha condotto nei Paesi in cui, per motivi di ordine religioso, non è accettato il concetto di morte cerebrale, allo sviluppo di programmi di trapianto di segmenti di fegato prelevati da donatori viventi (1-4). Queste tecniche sono assimilabili alla divisione in situ nel donatore cadavere. Il trapianto di fegato da donatore vivente, sviluppato originariamente in ambito pediatrico, dove il numero degli organi disponibili è limitato dalla incompatibilità dimensionale donatore/ricevente, è stato successivamente esteso anche al trapianto dell'adulto ed ad oggi è l'unica fonte di organi nei paesi dove la donazione da cadavere non è consentita. Le casistiche Giapponesi, Nord Americane ed Europee hanno ormai ampiamente superato i 7000 casi di trapianti eseguiti da donatore vivente.
I vantaggi della donazione da vivente non si limitano all'incremento numerico degli organi disponibili, ma includono i vantaggi conferiti da un organo sicuramente sano, non esposto ad instabilità emodinamica in terapia intensiva e con un periodo di ischemia molto breve, quindi capace di garantire una migliore ripresa funzionale. Non trascurabile anche il vantaggio conferito al ricevente dal fatto di poter eseguire l'intervento in elezione, minimizzando, così, l'effetto negativo che le scadute condizioni cliniche del ricevente esercitano sulla ripresa dopo il trapianto.
La resezione del fegato al fine di donazione per trapianto, se effettuata da chirurghi esperti, ha mortalità e morbilità del donatore molto contenute, ma non completamente eliminabili (5-6). Con lo scopo di minimizzare il rischio per il donatore, sono stati sviluppati rigidi criteri di selezione, finalizzati a salvaguardare l'integrità della salute del donatore, nel senso più ampio oggi attribuito al concetto di salute, di benessere psicofisico. Con criteri di selezione così strutturati, solo circa il 30% dei potenziali candidati alla donazione è giudicato idoneo. Anche con una selezione molto stringente dei donatori viventi rimane un rischio di mortalità, attualmente comunque stimato <0.5% (7-8).
La massa dell'organo trapiantato è un elemento critico per la sopravvivenza del ricevente e vi è ormai ampio accordo nel ritenere insufficienti organi che rappresentano meno del 30% della massa epatica stimata normale per il ricevente e organi a rischio per un incremento delle complicanze, quelli che non raggiungono il 45-50% della massa stimata. L'estensione dei programmi di trapianto da donatore vivente alla popolazione adulta ha imposto l'adozione di tecniche di prelievo diverse da quelle previste nei programmi pediatrici ed in particolare il ricorso all'epatectomia destra (segmenti dal V all'VIII). Il prelievo del lobo destro ha dimostrato di essere ben tollerato in soggetti adeguatamente selezionati. L'epatectomia destra a scopo di trapianto, è associata a complicanze che si manifestano in circa il 20% dei casi, essendo più frequenti e gravi le complicanze biliari (7-12).

In sintesi, il trapianto di fegato da vivente, considerato una valida opzione per aumentare il numero di organi disponibili e per ridurre la mortalità in lista d'attesa, viene considerata una procedura in sicurezza se il donatore è adeguatamente selezionato e se l'intervento di resezione epatica è condotta da équipes esperte in questa procedura. I risultati nel ricevente sono eccellenti per la qualità dell'organo, la riduzione dei tempi di ischemia e la possibilità di intervenire in elezione. Molti studi (6,18-23) hanno dimostrato che, in seguito ad una curva di apprendimento, i dati relativi alla sopravvivenza del paziente e dell'organo hanno eguagliato i risultati ottenuti usando donatori cadaverici nel caso in cui il lobo destro viene usato per trapianto split adulto – adulto. (12,13,14,15)

1. Selezione del ricevente (indicazioni e timing)

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

- L'iscrizione in lista del ricevente per trapianto da donatore cadavere presso il Centro Trapianto ove verrà effettuato il trapianto da donatore vivente
- La collocazione del ricevente in STATUS 2B o 3 al momento del trapianto
- L'assenza (anche per il ricevente) di condizionamenti o pressioni psicologiche
- Essere in grado di firmare un consenso informato specifico per questo tipo di trapianto

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 allo scopo di evitare che si creino liste di attesa parallele. Le indicazioni a LDLT devono essere sovrapponibili a quelle per trapianto di fegato da donatore cadavere poiché in caso di insuccesso, l'eventuale ricorso a re-trapianto ricadrebbe sulla lista di attesa per trapianto da 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 adulto- bambino, split adulto-adulto) 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

Le linee guida qui proposte ricalcano quelle precedentemente edite dall'AISF nel 2004, ma sono state rivisitate alla luce dell'esperienza italiana di questi ultimi sei anni e sono pertanto espressione della realtà trapiantologica nazionale.

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

Non sono emerse nella letteratura ad oggi disponibile delle specifiche controindicazioni al trapianto da donatore vivente; la valutazione di idoneità della coppia deve sempre tenere conto di un ottimale matching donatore/ricevente (MELD e condizione clinica del ricevente, volumetria del donatore, etc.).

1.2 Criteri di inclusione/esclusione sulla base dello status UNOS

Status 1 e 2A

Allo stato attuale, pazienti in status UNOS 1 e 2A devono essere esclusi dal programma di trapianto di fegato da donatore vivente, in quanto le reali possibilità di trapianto da donatore cadavere attraverso il meccanismo di richiesta di organo urgente (a livello nazionale nei vari CIR prima e internazionale poi), e di richiesta di anticipo non giustificano il ricorso al donatore vivente. Inoltre, difficilmente, in caso di urgenza e/o emergenza è possibile affrontare la selezione e lo studio di un donatore vivente.

La necessità urgente di un organo potrebbe portare a pressioni psicologiche sul donatore tali da non garantire l'assenza di un condizionamento sullo stesso. Da non sottovalutare sono pure le problematiche etiche legate al maggiore rischio di insuccesso del trapianto in questa tipologia di pazienti.
La sopravvivenza riportata in letteratura dopo LDLT per epatite fulminante con utilizzo di lobi destri è dell'86%, ed il successo viene correlato al volume parenchimale trapiantato (17). In una survey statunitense comunque, solo nel 2.2% dei 449 LDLT eseguiti in pazienti adulti l'indicazione era stata una insufficienza epatica acuta (18).
Per quanto riguarda i pazienti in status 2A viene riportata una sopravvivenza ad 1 anno dal 43% al 56% nei pazienti adulti sottoposti a LDLT (*acute on chronic liver failure*) in alcune serie sia occidentali che asiatiche (23). In una serie inglese del King's College (41 casi), si aveva una mortalità precoce nel 50% degli status 2A sottoposti a LDLT (20).

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. Il ricorso al donatore vivente sarebbe giustificato in quei casi dove per motivi legati all'emogruppo e alla taglia, a parità di gravità della malattia, le possibilità di ottenere un trapianto da donatore cadavere risultassero inferiori rispetto alla media. D'altra parte le chances di ottenere buoni risultati sono massime nel gruppo status 3 (21).

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.
Non sono attualmente disponibili sostanziali evidenze che giustifichino l'allargamento delle indicazioni per LDLT rispetto al trapianto da donazione cadavere. Questo tipo di indicazioni non sono pertanto proponibili nella realtà italiana.

2. Selezione, studio e gestione peri-operatoria del donatore (con particolare riferimento alla donor safety)

Criteri preliminari per potere essere considerati potenziali donatori per trapianto sono:
- l'età (compresa tra 18 e 60 anni)
- la compatibilità ABO con il ricevente
- l'essere persone "sane" (assenza cioè di rilevanti co-morbidità)
- l'assenza di pressioni psicologiche o economiche alla donazione stessa

Non è criterio di esclusione la non consanguineità con il ricevente (tale aspetto della donazione d'organo è materia discrezionale del Tribunale di competenza in fase di autorizzazione finale al trapianto).
Il donatore deve essere sottoposto ad un processo di valutazione completo gestito da un'equipe *multidisciplinare* di psicologi clinici, epatologi, chirurghi specializzati in trapianti, anestesisti, medici referenti e medici di famiglia.
Il processo di valutazione del donatore, che ogni singolo Centro adotterà secondo la propria esperienza ed in linea con le linee-guida della letteratura internazionale, deve comunque prevedere:
- esami ematochimici virologici e microbiologici di screening
- valutazione cardio-respiratoria ed anestesiologica

- esame ecografico dell'addome ed ecocardiogramma
- uno studio anatomico dell'albero vascolare (arterioso e venoso) del fegato e del distretto splancnico, possibilmente con metodiche non invasive (radiologia di ultima generazione). Qualora disponibili, l'acquisizione di metodiche quali TAC e RMN "all-in-one e/o MEVIS sono consigliabili per una migliore definizione anatomica.
- l'acquisizione pre-operatoria delle volumetrie "virtuali" riguardanti sia il fegato residuo del donatore, sia quello destinato al ricevente. Sulla scorta delle numerose evidenze presenti in letteratura che correlano l'outcome dopo LDLT con il volume del graft trapiantato, è fortemente raccomandato l'utilizzo di volumi epatici prelevati superiori o uguali allo 0.8% del peso corporeo del ricevente (GRWR >0.8). 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.
- lo 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.

Non viene ritenuto indispensabile, ma rimane a discrezione dei singoli Centri, l'esecuzione di uno studio anatomico non invasivo pre-chirurgico delle vie biliari.
Le esperienze della letteratura e la pratica clinica dei diversi centri riguardo l'utilizzo della biopsia epatica sono relativamente contrastatanti. Secondo alcuni autori non sarebbe necessaria nel caso in cui le indagini bioumorali e strumentali escludano la presenza di controindicazioni alla donazione (p. es. steatosi). Altri autori, invece, ritengono la biopsia essenziale non solo per la valutazione istologica quantitativa della steatosi, ma soprattutto per la ricerca di eventuali condizioni istologiche sub-cliniche concomitanti che possa costituire un rischio aggiuntivo per la donazione (22-26). **Vi è comunque unanimità di accordo nel considerare non accettabile per la donazione parziale di fegato la presenza di macrosteatosi istologica superiore al 30%.**
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.

3. Gestione e follow-up post-operatorio

Il minimo controllo clinico consigliabile nel postoperatorio del donatore parziale di fegato prevede controlli clinici e bioumorali settimanali fino a 1 mese p.o. Successivamente a 3, 6, 12 mesi e quindi, se ritenuto opportuno dal clinico, annualmente.
E' consigliabile ripetere nel post-operatorio (facendo trascorrere almeno 2 mesi dopo l'intervento chirurgico) una TAC addome superiore con acquisizione volumetrica del fegato, per lo studio ed il monitoraggio morfologico della rigenerazione epatica dell'emifegato residuo.
In presenza di complicanze del donatore, il follow-up clinico verrà contestualmente adeguato.

4. Outcome psicosociale

E' necessariao uno studio psicologico con particolare riferimento al rilevamento della donazione forzata (27). 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' comunque 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 procedure
- 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)

5. Conclusioni e raccomandazioni

La legge n. 2483 del 16 dicembre 1999 consente anche nel nostro Paese l'esecuzione del prelievo di parte del fegato da donatore vivente a scopo di trapianto. Il trapianto di fegato da donatore vivente (LDLT) rappresenta l'evoluzione naturale di altre procedure chirurgiche, ossia il trapianto di fegato ridotto ed il trapianto di fegato con tecnica *split*, e si basa sull'anatomia segmentale del fegato e sulla sua capacità unica di rigenerarsi. I primi LDLT sono stati effettuati con successo su pazienti pediatrici, per essere successivamente proposti come uno dei metodi più efficaci per compensare la carenza di organi per adulti.
Il dibattito etico circa i potenziali rischi per il donatore e le relative incertezze circa gli esiti per il ricevente rendono questo tipo di trapianto molto controverso e dibattuto.
Anche in Italia si è avviata da alcuni anni l'attività di LDLT in numerosi Centri Trapianto autorizzati, con una discreta esperienza maturata ad oggi e con buoni risultati sia in termini di sicurezza del donatore che di outcome del ricevente. Nei singoli Centri dove si svolge tale attività, comunque, particolare attenzione deve essere posta alla curva di apprendimento del Centro stesso, all'evoluzione dei criteri di selezione del donatore e del ricevente (con scelta di un giusto *matching*), alle tecniche chirurgiche ed alle strategie immunosoppressive, alle complicazioni peri-operatorie, ed infine agli outcome post-LDLT sia dei donatori che dei riceventi.
E' impossibile non enfatizzare l'importanza di una valutazione clinica attenta del donatore, che deve essere sempre eseguita da un team interdisciplinare. La sicurezza del donatore deve essere considerata una priorità assoluta durante l'intero processo, dal primo giorno della valutazione fino al completamento del follow-up post-chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1 Otte JB. History of Pediatric Liver Transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? Pediatr Transplant 2002; 6:378.
2 Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. Liver Transpl 2006; 6:3.
3 Malago' M, Testa G, Frilling A et al. Right Living Donor Transplantation: An Option for Adult Patients. Single Institution Experience with 74 Patients. Ann Surg 2003; 6:853.
4 Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM et al. Outcome of 385 Adult –to-Adult Living Donor Liver Transplant Recipients. A Report From the A2ALL Consortium. Ann Surg 2005; 3:314.
5 Middleton PF,Duffied M, Lynch SV et al. Living Donor Liver Transplantation-Adult Donor Outcomes: A Systematic Review. Liver Transpl 2006; 12:24.
6 Malago M, Testa G, Marcos A et al. Ethical Consideration and Rationale of Adult- to- Adult Living Donor Liver Transpl 2001;7:921.
7 Than HP, Patel-Tom K, Marcos A. Adult living donor liver transplantation: who is the ideal donor and recipient? J Hepatol 2005; 43:13.
8 Bak T, Wachs M, Trotter J et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using right-lobe grafts: results and lessons learned from a single-center experience. Liver Transpl 2001;7:680.
9 Gruttadauria S, Wallis Marsh J, Cintorino D, Biondo D, Luca A, Arcadipane A, Vizzini G, Volpes R, Marcos A, Gridelli B. Adult to Adult Living-related Liver Transplantation: Report on an Initial Experience in Italy. Dig Liv Dis 2007; 39:342.
10 Miller CM, Gondolesi GE, Florman S et al. One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single-center experience. Ann Surg 2001;234:301.
11 Humar A. Donor and recipient outcomes after adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9:S42.
12 Pomfret EA. Early and late complications in the right-lobe adult living donor. Liver Transpl. 2003;9(10 suppl 2):S45–49.
13 Russo MW, Brown RS Jr. Adult living donor liver transplantation. Am J Transplant. 2004; 4:458.
14 Lo C-M. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five asian centers. Transplantation 2003; 75:S12.
15 Yi N-J, Suh K-S, Cho JY et al. Three-quarters of right liver donors experienced postoperative complications. Liver Transpl 2007; 13:797.
16 Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Systematic grading of surgical complications in live liver donors. Liv Transpl 2007; 13:781.
17 Lo CM, et al. Adult to adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. Ann Surg 1997;226:261.
18 22). Robert S. Brown, Mark W. Russo et al. A survey of liver transplantation fron living adult donors in the U.S. N Engl J Med 2003;348:818.
19 Chi-Leung Liu, et al. Living donor liver transplantation for high-urgency situations. Transplantation 2003; 75:s33.
20 Roger W. et al. Living related adult- to- adult liver transplantation: meeting the donor shortage. Antiviral Research 2001;52:217.
21 Trotter JF. et al. Adult to adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. N Engl J Med 2002; 346:1074.
22 Fisher RA. Enabling altruism: evaluating the adult living donor. Liv Transpl 2007; 13:478.
23 Chan SC, Fan ST, Liu CL et al. Working up donors for high-urgency and elective adult-to-adult live donor liver transplantation. Liv Transpl 2007; 13:509.
24 Marcos A, Fischer RA, Ham JM et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. Transplantation 2000; 69:1375.
25 Trotter JF. Thin chance for fat people (to become living donors). Liv Transpl 2001; 7:414.
26 Rinella ME, Alonso E, Rao S et al. Body Mass Index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. Liver Transpl 2001; 7:409.
27 Walter M, Bronner E et al. Psychosocial outcome after living donor liver transplantation: a pilot study. Clin Transpl 2002;16:339.

Capitolo 6

GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE IN LISTA DI ATTESA

1. Problemi clinici particolari correlati all'eziologia

1. 1 Infezione da HBV

La probabilità di recidiva dell'epatite B nel fegato trapiantato è correlata all'entità della viremia al momento del trapianto[1]. In uno studio retrospettivo, a concentrazioni di HBV-DNA uguali o superiori a 20.000 UI/mL al momento del trapianto ha corrisposto una recidiva di epatite nel fegato trapiantato del 50%. A valori inferiori alle 20.000 UI/mL, ma con HBV-DNA sierico comunque determinabile, la percentuale di recidiva è risultata del 7.5%, mentre nessuno dei soggetti con viremia indosabile ha recidivato dopo il trapianto[1].

La terapia antivirale in lista di attesa ha come scopo primario la profilassi della recidiva dell'epatite post-trapianto ma, soprattutto nei soggetti con grave scompenso, può anche portare a stabilizzare o migliorare le condizioni cliniche entro 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia[2,3] . Non vi sono opinioni univoche circa il valore di cut-off al di sopra del quale iniziare il trattamento antivirale (>20.000 UI/mL[16], HBV-DNA dosabile con PCR sensibile [4]).

Poichè le concentrazioni di HBV-DNA nel siero possono variare ampiamente nel tempo[5] ed il valore di viremia che si correla maggiormante al rischio di recidiva di epatite B post-trapianto è quella determinata al momento dell'intervento, è consigliabile iniziare la terapia in tutti i pazienti con cirrosi scompensata ed HBV-DNA dosabile nel siero con una PCR sensibile.

L'uso dei farmaci antivirali lamivudina e adefovir dipivoxil, di cui è stata documentata sicurezza ed efficacia nei pazienti con cirrosi scompensata, può permettere di ottenere e mantenere basse concentrazioni di HBV-DNA nel siero dei soggetti in lista d'attesa[2,3,6]. Al contrario ancora non sono disponibili dati in questo contesto clinico riguardanti l'entecavir e la telbivudina, mentre il trattamento con interferone è controindicato [7]. La lamivudina non presenta effetti collaterali di rilievo, ma la probabilità di comparsa di resistenza è elevata (dal 15% al 30% dopo un anno di terapia) [8]. La probabilità di comparsa di resistenza è molto inferiore con l'adefovir (15% dopo quattro anni di terapia) [9], ma il farmaco ha una debole nefrotossicità che va considerata in relazione alla possibilità che possa essere accentuata dall'associazione con la terapia immunosoppressiva dopo il trapianto[10]. Al fine di ridurre il rischio di flares epatitici legati allo sviluppo di farmaco-resistenza è comunque consigliabile l'associazione dei due farmaci *ab initio* o l'aggiunta di adefovir dipivoxil dopo brevissimo tempo di terapia con lamivudina in monosomministrazione. La PCR per HBV DNA va controllata ogni 2-3 mesi nei pazienti in lista visto che un "breakthrough" virologico (ricomparsa di HBV DNA sierico dopo la sua negativizzazione) predice lo sviluppo di farmaco-resistenza meglio dei livelli sierici di transaminasi[11]. La posologia della lamivudina e soprattutto quella dell'adefovir vanno aggiustate sulla base della funzionalità renale. In corso di terapia con adefovir, la creatininemia dovrebbe essere controllata ogni 2-3 mesi. Questo intervallo dovrebbe essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale al momento dell'inizio della terapia.

- **Nei pazienti cirrotici candidati a trapianto di fegato che risultano positivi alla ricerca dell'HBV-DNA nel siero eseguita con una PCR sensibile è raccomandato iniziare la somministrazione di lamivudina, associando adefovir dipivoxil "ab initio" oppure aggiungendo precocemente l'adefovir nei pazienti in terapia con sola lamivudina (II-1).**

- **Il trattamento con interferone non è indicato nei soggetti con cirrosi epatica da HBV scompensata in attesa di trapianto (III).**
- **Dal momento dell'inizio della terapia antivirale la viremia dovrebbe essere determinata ogni 2-3 mesi fino al momento del trapianto (III).**
- **In tutti i soggetti con cirrosi scompensata che assumono adefovir dipivoxil la creatininemia dovrebbe essere controllata ogni 2-3 mesi. Questo intervallo dovrebbe essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale al momento dell'inizio della terapia (III).**
- **Al fine di ridurre i rischi di recidiva post-trapianto e di consentire schemi meno stringenti di profilassi a lungo termine post-trapianto, è ottimale eseguire il trapianto quando la viremia non è più determinabile, o comunque quando l'HBV-DNA sierico è inferiore a 10^3 log/copie. Il limite massimo al di sopra del quale non è consigliabile procedere all'intervento è rappresentato da 20.000 UI/mL di HBV DNA. Al di sopra di tale limite, se la situazione clnica lo consente, è opportuno attendere che la terapia consenta di ridurre la viremia entro valori accettabili**.

1.2 Infezione da HCV

I pazienti che ottengono una risposta virologica sostenuta prima del trapianto con una terapia antivirale con interferone e ribavirina, possono evitare la recidiva dell'infezione da HCV [12-14] dopo trapianto. La gravità degli effetti collaterali ed il rischio di aggravamento nella cirrosi scompensata limitano tuttavia l'uso della terapia antivirale alla sola cirrosi compensata[15-17]. Non sono vi sono studi controllati che indichino quale sia la migliore modalità e tipologia di terapia antivirale da usare. La somministrazione di interferone pegilato per 24 settimane a dose piena sin dall'inizio della terapia ha dato risultati apparentemente simili, in termini di efficacia ed effetti collaterali, a quelli ottenuti con la somministrazione di interferone standard per 48 settimane a dosi progressivamente crescenti [15].

- **Il trattamento dell'epatite C nei pazienti il lista d'attesa dovrebbe essere considerato nei soggetti con cirrosi compensata, soprattutto se infetti con genotipo 2 o 3 (II-2).**
- **La terapia dovrebbe essere gestita da un epatologo con esperienza nel trattamento antivirale HCV, concordata con il centro trapianti presso il quale il paziente è in lista e prescritta solo nel caso sia possibile uno stretto controllo clinico e di laboratorio (III).**

1.3 Emocromatosi genetica

I soggetti sottoposti a trapianto di fegato per malattia epatica terminale da accumulo di ferro per emocromatosi ereditaria sono potenzialmente a rischio per complicanze cardiovascolari secondarie ad accumulo di ferro nel miocardio [18-21] . Non vi sono dati che indichino l'utilità di sottoporre i pazienti a deplezione di ferro prima del trapianto[1] e, anche se l'usuale valutazione cardiologica pre-operatoria non appare in grado di identificare i soggetti a rischio di complicanze cardiache durante o dopo il trapianto[22], non sono attualmente suggeriti altri protocolli di studio pre-operatorio. I pazienti affetti da emocromatosi genetica in attesa di trapianto necessitano di periodici controlli endocrinologici soprattutto al fine di identificare e trattare un possibile ipotiroidismo.

1.4 Colangite sclerosante primitiva (CSP) e cirrosi biliare primitiva (CBP)

Le problematiche peculiari della gestione dei pazienti con CSP o CBP in lista di attesa possono riguardare le complicanze specifiche della patologia di base, la colestasi cronica e le patologie eventualmente associate.

1.4.1 Complicanze specifiche della CSP

Colangite batterica: la profilassi antibiotica non sembra essere efficace, mentre è indicato iniziare tempestivamente in caso di sintomi la terapia antibiotica con una molecola ad elevata secrezione biliare e che garantisca un'ampia copertura per i gram negativi e per anaerobi (es. piperacillina/tazobactam; cefalosprine di terza/quarta generazione + metronidazolo; chinolonici + metronidazolo). E'sempre indicata la profilassi antibiotica in occasione di procedure endoscopiche diagnostiche o terapeutiche sulle vie biliari, utilizzando ciprofloxacina o altro antibiotico con simili caratteristiche subito prima e per 1-2 giorni dopo la manovra [23,24] .
L'indicazione alla colecistectomia nella calcolosi sintomatica va posta con le stesse limitazioni valide per le altre forme di cirrosi (vedi sotto). In caso di coledocolitiasi sintomatica e' indicato il trattamento mediante colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE). [23]

Stenosi biliari dominanti: in presenza di sintomi, di alterazioni bioumorali specifiche o di evidenza di dilatazione delle vie biliari a monte di una stenosi biliare è indicato il trattamento mediante CPRE con dilatazione (della stenosi) ed eventuale posizionamento di endoprotesi biliare. L'intervento chirurgico non è invece indicato, se non in casi eccezionali, poiché associato con aumentato rischio di complicanze al momento del trapianto ed inoltre, predispone alle colangiti batteriche ricorrenti a causa dell'ampia anastomosi chirurgica [25].

Colangiocarcinoma. L'incidenza annuale di colangiocarcinoma tra i pazienti con CSP è 0.6-1.5%. l'insorgenza non è correlata con la severità della malattia e quindi va attuato un attento programma di sorveglianza. La presenza di una stenosi dominante richiede sempre l'esecuzione dello screening per il colangiocarcinoma[25]. Se l'esame citologico è diagnostico di displasia severa il paziente va considerato ad elevato rischio di insorgenza di colangiocarcinoma [26]. La biopsia della lesione non è indicata per l'elevato rischio di disseminazione [27]. La diagnosi di colangiocarcinoma può essere difficile: i valori sierici di CA 19-9 hanno una sensibilità e una specificità piuttosto basse e possono essere elevati anche in presenza di colangite batterica; l'esame citologico ed istologico hanno buona specificità ma bassa sensibilità; non esiste ancora una tecnica di imaging di riferimento, ma possono essere impiegate la colangio-RMN, la tomografia ad emissione di positroni e l'ecoendoscopia [25]. La presenza di colangiocarcinoma va sempre sospettata in presenza di un repentino peggioramento del quadro clinico, di una elevazione del CA 19-9 (>100 UI/mL) e/o dell'insorgenza di stenosi dominanti, e come tale va indagata [23]. Anche se mancano chiare evidenze, in assenza di sospetto diagnostico, l'imaging non invasivo mediante CPRM dovrebbe essere ripetuto ogni 6-12 mesi, in relazione alle manifestazioni cliniche.

1.4.2 Patologie associate alla CSP

Nei pazienti con associata rettocolite ulcerosa (RCU) è' necessario un attento follow-up endoscopico del paziente in lista di attesa per trapianto di fegato. Nel caso di sviluppo, come ulteriore complicanza della RCU nei soggetti con ileostomia di varici peristomali sanguinanti va eventualmente valutata la revisione dell'ileostomia, l'iniezione locale di sostanze sclerosanti o il posizionamento di una TIPS[23,28]. Nei pazienti con CSP è stata riportata un'aumentata incidenza di neoplasia del pancreas, per cui è consigliata una specifica sorveglianza [26].

1.4.3 Complicanze specifiche della CBP

L'intensa astenia, la depressione ed i disturbi del sonno possono beneficiare di una valutazione specialistica [29,30]. Considerata l'elevata prevalenza, vanno indagate e trattate le infezioni delle vie urinarie anche se asintomatiche [8] e l' acidosi tubulare renale distale [7]. L'ipercolesterolemia, anche se non comporta un aumentato rischio cardiovascolare [31], può essere trattata, se ritenuto necessario, con simvastatina il cui uso non sembra associarsi a danno epatico [32].

1.4.4 Patologie associate alla CBP

E' stata riscontrata un'aumentata incidenza di neoplasia della mammella nelle donne con CBP, per tale motivo nei pazienti in lista di attesa per trapianto è necessari lo screening e la successiva sorveglianza[30].

1.4.5 Complicanze della colestasi cronica.

Deficit di vitamine liposolubili. Per quanto non vi siano chiare evidenze di efficacia, nella pratica clinica è invalso l'uso di trattare i pazienti con formulazioni idrosolubili vitaminiche [29]:
vitamina A (necessario un dosaggio del retinolo sierico prima dell'inizio della terapia perchè quantità in eccesso possono essere tossiche), vitamina D, vitamina E, vitamina K: eseguire un breve ciclo di terapia con vitamina K idrosolubile e, se il tempo di protrombina migliora in breve tempo, iniziare una terapia a lungo termine per os o per via intramuscolare[29].
Osteopenia-osteoporosi. **N**on esistono terapie di comprovata efficacia. E' abituale trattare i pazienti in lista di attesa con vitamina D (800-1000 UI al giorno) e calcio (1.5 g per os al giorno), soprattutto in presenza di osteopenia (T score <1) e di osteoporosi (T score < 2.5) alla densitometria ossea. Le donne possono beneficiare della terapia sostitutiva con estrogeni. Per terapie quali bifosfonati e calcitonina esistono risultati non definitivi in pazienti con la CBP, mentre questi farmaci non sono mai stati valutati in pazienti con CSP. I dati sono del tutto insufficienti per quanto concerne l'uso del sodio fluoruro [29].
Steatorrea. In caso di steatorrea si ricorre a dieta a ridotto contenuto di lipidi e sostituzione di trigliceridi a catena lunga con triglicerdi a catena media. E' comunque necessario escludere la presenza di una pancreatite cronica, della malattia celiaca, e della sovracrescita batterica [29,30].
Prurito: **Risultati parziali sono stati riportati con l'acido ursodesossicolico 13-15 mg/Kg e 15-30 mg/Kg al giorno, rispettivamente per CBP e CSP**. Qualche beneficio si è ottenuto con la colestiramina, 4g 3-4 volte al giorno, o 8g subito prima e 8g subito dopo colazione: occorre tener presente però la possibilità di peggioramento del malassorbimento, dell'interferenza con l'assorbimento di altri farmaci quali l'acido ursodesossicolico, la levo-tiroxina, la digossina, i contraccettivi orali, con il rischio di peggioramento dell'assorbimento di molecole liposolubili e della insorgenza di stipsi. La rifampicina non andrebbe usata per il rischio di epatotossicità e aplasia midollare. Sono stati recentemente riportati risultati soddisfacenti anche in pazienti con CBP con l'uso della sertralina 75-100 mg al giorno (I) [31], del naltrexone 50 mg al giorno. Ridotto beneficio è stato ottenuto con gli antistaminici. Qualche effetto positivo è stato riportato con l'utilizzo di MARS [32].

1.5 Fibrosi Cistica

Nei pazienti con fibrosi cistica in lista di attesa per trapianto di fegato bisogna trattare prontamente gli episodi di infezione bronco-polmonare e verificare l'eventuale sviluppo di germi antibiotico-resistenti. La funzione respiratoria e l'eventuale diabete vanno monitorati con frequenza variabile da caso a caso per decidere l'eventuale indicazione a trapianto combinato fegato-polmone o fegato-pancreas [33]. Il trapianto di fegato isolato dovrebbe essere effettuato con FEV1 >50% alla spirometria, anche se

un certo grado di miglioramento della funzione respiratoria si può avere dopo il trapianto di fegato isolato[1]. La malnutrizione va affrontata in modo aggressivo [34] . Va valutata anche la qualità della vita legata alla splenomegalia ed all'osteoporosi [35]. Va esclusa una forma associata di colangite sclerosante per pianificare al meglio il tipo di anastomosi biliare al momento del trapianto, in quanto l'anastomosi coledoco-coledocica sembra associata ad un aumentata incidenza di complicanze biliari. [36]

1.6 Fegato Policistico

Considerata l'epatomegalia massiva, vanno soprattutto considerate le problematiche da compressione a carico di altri organi, l' insorgenza o il peggioramento dell' ipertensione portale da difficoltato efflusso venoso o colestasi [37]. Nel caso si associ un rene policistico, va controllata la funzione renale per una eventuale indicazione ad un trapianto combinato. Cisti infette o singole cisti che causano ostruzione al flusso venoso o colestasi possono essere drenate per via percutanea, con temporaneo beneficio. Il trattamento chirurgico non è invece indicato per il rischio che aderenze possano rendere difficile il trapianto [38].

1.7 Malattia di Wilson

Nell' insufficienza epatica acuta da accumulo di rame si può ottenere una rapida eliminazione del rame dal circolo con terapie specifiche (plasmaferesi, ultrafiltrazione, "albumin dialysis", MARS) talvolta associate a somministrazione di D-penicillamina) [39-45]. Ciò può consentire di ridurre l'entità dell'anemia emolitica acuta non-immunomediata e a limitare il danno renale permettendo di stabilizzare il paziente in attesa del trapianto [46,47].

Al fine di ridurre la comorbidità ematologica e renale, i soggetti con insufficienza epatica acuta da malattia di Wilson dovrebbero essere sottoposti ad una tecnica aferetica, eventualmente associata a somministrazione di D-penicillamina quale trattamento ponte in attesa del trapianto (II-3).

2. Prevenzione e trattamento delle complicanze fegato-specifiche

2.1 Ascite

La paracentesi diagnostica deve essere effettuata ad ogni ospedalizzazione o evidenza di deterioramento clinico (febbre, dolore addominale, sanguinamento gastrointestinale, encefalopatia epatica, ipotensione) [48]. **Un'ecografia addominale con esame Doppler della vena porta deve essere effettuata per i versamenti di nuova insorgenza o per il presentarsi di refrattarietà alla terapia diuretica onde escludere una trombosi portale**. La terapia dell'ascite non differisce da quella nei pazienti non in lista di attesa per trapianto[49]. **Una variabile importante da considerare nei pazienti in lista, qualora per la gestione dell'ascite refrattaria si debba scegliere tra il ricorso a paracentesi ripetute e l'esecuzione di una TIPS, è il tempo previsto in lista di attesa prima del trapianto.**

2.2 Iposodiemia

L'iposodiemia nel cirrotico è frequentemente da diluizione, quindi associata ad un volume plasmatico espanso, ascite e/o edemi[48]. L'iposodiemia dilazionale è secondaria ad una incapacità escretiva del rene per l'acqua libera, causata dall'ipersecrezione non-osmotica dell'ormone antidiuretico arginina-vasopressina. Al contrario, l'iposodiemia vera è dovuta ad eccessivo uso di diuretici, ed è associata ad

un ridotto volume plasmatico. L'iposodiemia (<130 mEq/L) è un fattore predittivo di mortalità in lista di attesa per trapianto di fegato, anche al di là dello score MELD [49]. Inoltre, l'iponatriemia pre-trapianto si associa frequentemente allo sviluppo di insufficienza renale e di complicanze neurologiche (tra cui la mielinolisi cerebro-pontina) ed infettive nel primo mese dopo il trapianto ed a ridotta sopravvivenza a 3 mesi[50].

La gestione dell'iposodiemia in lista prevede la restrizione di fluidi e la sospensione dei diuretici, il che però generalmente consente di stabilizzare ma non di correggere l'iposodiemia[51]. L'infusione endovenosa di sodio è in genere controindicata perchè non efficace nel lungo termine, e va evitata una brusca correzione della sodiemia che predispone alla mielinolisi cerebro-pontina[52].

2.3 Sindrome epato-renale (SER)

Poichè frequentemente la sindrome epato-renale (SER) ha come fattore precipitante una infezione batterica, questa va sempre ricercata e trattata [54]. Va posta una corretta diagnosi [1] escludendo le altre forme di insufficienza renale con i seguenti criteri:

diagnosi di cirrosi con ascite

creatininemia > 1.5 mg/dl o >133 μmol/L

nessun miglioramento della funzione renale (riduzione della creatininemia a 1.5 mg/dl o 133 μmol/L o meno) dopo sospensione dei diuretici ed espansione del volume plasmatico con albumina (1 gr/Kg di peso corporeo fino ad un massimo di 100 gr al dì)

assenza di shock, non trattamento in atto o recente con farmaci nefrotossici,

assenza di nefropatia organica, indicata da una proteinuria >500 mg/die, microematuria (>50 emazie per campo) o da evidenza ecografica di uropatia ostruttiva o di una nefropatia

La SER non controindica il trapianto di fegato isolato, tuttavia ne pregiudica la riuscita in termini di sopravvivenza, di costi, e di recupero della funzione renale[55]. Peraltro la rapida evoluzione della SER di tipo 1 rende poco probabile l'eventualità che il paziente possa essere sottoposto in tempi utili ad un trapianto di fegato.

Tra i trattamenti "ponte" verso il trapianto di fegato per i pazienti con SER, il trattamento farmacologico con vasocostrittori derivati dalla vasopressina (ornipressina, terlipressina) o vasocostrittori a-agonisti (noradrenalina, midodrina), in associazione ad un'espansione prolungata del volume plasmatico mediante albumina ed eventualmente all'impiego di tecniche dialitiche innovative come la MARS (molecular adsorbent recirculating system), può risolvere la SER di tipo I. [54,56] La sopraccitata terapia farmacologia può essere efficace anche nella SER di tipo 2 [54,56]. La TIPS è un'opzione possibile nella SER sia di tipo 1 che 2, purchè non controindicata per altri motivi [54].

Molto importante è la prevenzione della SER mediante una corretta conduzione della terapia diuretica, una adeguata espansione del volume plasmatico dopo paracentesi evacuativa e l'associazione di una terapia antibiotica efficace associata ad espansione del volume plasmatico mediante albumina in caso di peritonite batterica spontanea [54].

Sono necessari ulteriori studi randomizzati di ampie dimensioni per confermare la validità del trattamento della sindrome epatorenale nel cirrotico con vasocostrittori sistemici, in combinazione con l'albumina, in termini di miglioramento della funzione renale, effetto sulla sicurezza e sulla sopravvivenza[54,56].

2.4 Sindrome epato-polmonare

La sindrome epatopolmonare (HPS) è un'alterazione del circolo polmonare caratterizzata da un'ipossiemia arteriosa che insorge in corso di una malattia epatica cronica, spesso con ipertensione portale in presenza di dilatazioni vascolari capillari polmonari e/o comunicazioni artero-venose a livello pleurico e polmonare[57]. Durante il periodo di attesa in lista va esclusa l'insorgenza di una HPS o il peggioramento di una preesistente HPS. Vanno inoltre escluse eventuali complicanze extrapolmonari da shunt destro/sinistro, la presenza di ascessi cerebrali o di emorragie intracraniche e di una policitemia indotta da ipossiemia [58]. Per la diagnosi di HPS è ovviamente necessario escludere altre cause di ipossia tipiche del paziente con malattia epatica, in particolare la presenza di atelettasia dovuta a versamento pleurico e/o ascite massiva, polmonite, ARDS, alterazioni della diffusione ed ipoventilazione alveolare.

I pazienti in lista di attesa devono essere sottoposti ad una valutazione dell'ossimetria con un'emogasanalisi (EGA) almeno una volta l'anno, oppure ogni qual volta l'esame obiettivo e la storia clinica del paziente la suggeriscano[59] . In presenza di HPS l'EGA mostra un incremento del gradiente alveolo-capillare di O_2 ($PAaO_2$) in aria ambiente >15 mmHg (>20 mmHg in pazienti con età > 64 anni) e/o una PaO_2 <70 mmHg [60-62.] In presenza di anormalità dello scambio gassoso si rende necessaria l'esecuzione di Rx torace e TC del torace al fine di escludere la presenza di altre patologie polmonari concomitanti. L'esame spirometrico risulta abitualmente nella norma, mentre la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL_{CO}) si presenta assai ridotta. Per la dagnosi di HPS è necessaria l'esecuzione di un'ecocardiografia eseguita durante l'iniezione di contrasto gassoso che evidenzi uno shunt destro/sinistro ritardato (> 3 battiti cardiaci dopo l'iniezione del contrasto) [59]. La scintigrafia perfusionale polmonare con macroaggregati di albumina marcati con Tecnezio 99 (^{99m}TcMAA) può essere utile nello stimare il contributo della HPS, nel causare ipossiemia, in presenza di patologie polmonari ostruttive concomitanti[59]. Al momento l'unico trattamento in grado di risolvere tale sindrome, in più dell'85% dei casi, sembra sia il trapianto di fegato.[63] Nei soggetti con HPS è importante seguire strettamente i valori di PaO_2, in quanto i risultati migliori del trapianto si ottengono se la PaO_2 è' ≥50 mmHg [64].

- **In tutti i pazienti candidati ad trapianto di fegato esecuzione di EGA. Se la $PAaO_2$ >15 mmHg e/o PaO_2 <70 mmHg eseguire ecocardiografia con contrasto. (grado C)**
- **La negatività dell'ecocardiografia con contrasto esclude la presenza di HPS, la sua positività permette invece di porre diagnosi di HPS indipendentemente dalla presenza o assenza di patologia cardiopolmonare in atto. (grado C)**
- **La diagnosi va completata (Grado C) con l'esecuzione di:**
  - **Spirometria e DL_{CO}**
  - **Rx torace e TAC del torace ad alta risoluzione al fine di escludere ulteriori patologie polmonari**
  - **Scintigrafia polmonare con ^{99m}TcMAA che fornisce informazioni utili sull'outcome del trapianto.**
- **Nei pazienti in lista di attesa con HPS di grado moderato eseguire EGA almeno una volta l'anno, o prima se in presenza di peggioramento clinico, per monitorare l'andamento della PaO_2. (grado C)**
- **Nessun trattamento per l'HPS è al momento disponibile, a parte la terapia sintomatica con ossigeno. (gradoC)**
- **In caso di HPS severa (PaO_2 50-60 mmHg) la priorità del paziente in lista di attesa dovrebbe essere aumentata. (grado C)**

- **Se l'ipossia diventa di grado molto severo (PaO_2 <50 mmHg da sola o in combinazione con uno shunt intrapolmonare valutato mediante scintigrafia polmonare ≥20%), l'indicazione al trapianto di fegato dovrebbe essere riconsiderata sulla base di valutazioni caso per caso. La presenza di eventuali ulteriori patologie extraepatiche, che potrebbero ulteriormente aumentare il rischio operatorio, controindica l'intervento. (Grado B)**

2.5 Ipertensione porto-polmonare

L'ipertensione porto-polmonare (POPH) è una rara e proteiforme sindrome anatomico-funzionale caratterizzata dall'ostruzione del flusso arterioso polmonare come conseguenza dell'ipertensione portale, in presenza o meno di una malattia epatica in atto [65-67]. La presentazione clinica nelle forme iniziali è aspecifica, i pazienti possono essere asintomatici oppure mostrare facile affaticabilità e dispnea da sforzo. I criteri diagnostici per la POPH, valutati mediante cateterismo cardiaco destro (RHC), includono una pressione arteriosa polmonare media (PAP) >25 mmHg a riposo o >30 mmHg durante esercizio, con una pressione capillare polmonare (PCP) <15 mmHg e resistenze vascolari polmonari (PVR) >240 dynes/s per cm^2. I pazienti inseriti in lista per trapianto di fegato, senza evidenza di POPH, dovrebbero essere sottoposti ad una ecocardiografia transtoracica annuale, mentre in quelli con POPH sono necessari controlli almeno due o tre volte l'anno [68,69]. Tale indagine è in grado di rilevare la dilatazione delle camere cardiache destre, la presenza di insufficienza tricuspidalica, l'eventuale dislocazione a sinistra del setto interventricolare dovuto all'aumentato post-carico e la valutazione della pressione arteriosa polmonare sistolica destra stimata (RVSP). Al momento non esiste invece un consenso su quando eseguire l'RHC per confermare la diagnosi di POPH. Un'analisi retrospettiva ha suggerito che il rilievo di RVSP >50 mmHg identifichi tutti i pazienti che devono essere sottoposti a RHC [70]. Uno studio prospettico su candidati al trapianto di fegato con RVSP >30 mmHg e misurazioni di RHC ha mostrato una sensibilità del 100% ed una specificità del 96% per la diagnosi di POPH [71]. Al fine di valutare lo stadio di gravità della POPH si può fare riferimento alla seguente classificazione basata sui rilievi emodinamici invasivi [72,73]:

- POPH lieve (stadio precoce): PAP media 25-35 mmHg
- POPH moderata: PAP media 36-45 mmHg
- POPH severa: PAP media >45 mmHg

Non esistono in letteratura studi clinici controllati sul trattamento della POPH. Il farmaco maggiormente utilizzato e di maggior efficacia nel follow-up a breve termine è risultato essere l'epoprostenolo (analogo della prostaciclina) [74-76]. Tale terapia è indicata nei soggetti candidabili al trapianto di fegato per i quali l'ipertensione polmonare rappresenterebbe una controindicazione. Il bosentan, un antagonista recettoriale dell'endotelina, non è consigliato in quanto può causare un transitorio aumento degli indici di epatocitonecrosi [77]. Esperienze incoraggianti sono state riportate con l'utilizzo di sildenafil (inibitore della fosfodiesterasi attivo per via orale) [78,79], ma anche in questo caso è stata segnalata una possibile epatotossicità [80]. L'uso dei b-bloccanti, frequentemente utilizzati nei soggetti con cirrosi epatica per la prevenzione del sanguinamento da rottura di varici esofagee, deve essere cauto, in quanto è stato segnalato un peggioramento della tolleranza all'esercizio da riduzione della gettata sistolica [81]. Non è chiara l'influenza del trapianto di fegato sulla successiva regressione dell'ipertensione polmonare anche se sono stati riportati casi di completa normalizzazione dell'emodinamica cardio-polmonare. Più di frequente, dopo il trapianto di fegato, è possibile ridurre l'intensità delle terapie per l'ipertensione polmonare ma non sospenderle del tutto. Tale indicazione rimane comunque al momento controversa per i pazienti con malattia di grado moderato/severo. I dati recenti della letteratura indicano, infatti, un aumento della mortalità perioperatoria >50% nel caso in cui il tra-

pianto di fegato venga eseguito in presenza di PAP di 35-45 mmHg e PVR >250 dynes/s per cm^2, e oltre il 70% con PAP >45 mmHg [82-84]. In considerazione di tali dati, alcuni centri considerano non trapiantabili i pazienti con POPH e PAP >50 mmHg [67]. Non esistono comunque studi controllati che abbiano valutato il rischio di morte in questa categoria di pazienti ed è quindi difficile poter trarre conclusioni certe. Di fatto, recenti dati, pur basati anch'essi su studi non controllati, sembrano mostrare come il trattamento con farmaci vasodilatatori, quando in grado di ottenere una riduzione della PAP <35 mmHg, possa essere un efficace ponte verso l'esecuzione del trapianto di fegato, con una probabilità di sopravvivenza paragonabile a quella ottenibile in pazienti senza POPH[83,85-87]. Il trattamento con farmaci vasodilatatori può richiedere anche alcuni mesi, prima di poter ottenere una remissione o una stabile riduzione della PAP, è quindi opportuno eseguire periodiche rivalutazioni mediante l'esecuzione di RHP in modo da valutare oltre all'efficacia della terapia, in termini di riduzione della PAP, anche le condizioni funzionali del ventricolo destro. La funzione ventricolare destra risulta infatti un parametro molto importante, in quanto il paziente con buona funzione contrattile è in grado di tollerare il trapianto di fegato con PAP medie più elevate[84,88]. E' possibile però che nel corso del tempo si possa avere una perdita di efficacia dei trattamenti specifici ed è pertanto da suggerire la ripetizione di un cateterismo cardiaco destro almeno ogni 6 mesi (intervallo ideale di tempo in cui il trapianto di fegato dovrebbe essere effettuato in questo contesto). Per quanto riguarda infine i pazienti con POPH di grado lieve, dai dati della letteratura non emergono rischi addizionali per quanto riguarda un eventuale trapianto di fegato, a patto però di essere in presenza di una buona funzione del ventricolo destro, la quale dovrebbe essere valutata mediante ecocardiografia transtoracica.

- **I pazienti inseriti in lista per trapianto di fegato, senza evidenza di POPH, dovrebbero essere sottoposti ad una ecocardiografia transtoracica annuale, mentre in quelli con POPH sono necessari controlli almeno due o tre volte l'anno. Eseguire cateterismo cardiaco destro in presenza di pressione sistolica del ventricolo destro > 40 mmHg (grado C).**
- **Eseguire un trattamento medico con farmaci specifici nei pazienti con POPH di grado moderato/severo sospendendo il paziente dalla lista di attesa fino al raggiungimento eventuale di una PAP <35 mmHg (grado C). Tale trattamento deve essere effettuato in collaborazione con i Centri di riferimento esperti nella terapia dell'ipertensione polmonare.**
- **Obiettivi della terapia pre-OLT con vasodilatatori: 1) riduzione della PAP media a <35 mmHg; 2) buona funzionalità contrattile del ventricolo destro.**
- **Monitoraggio dei pazienti in trattamento con vasodilatatori mediante cateterismo cardiaco ogni 6 mesi per confermare la riduzione della PAP <35 mmHg.**
- **Aumento della priorità nella lista di attesa per i pazienti con POPH con PAP <35 mmHg in presenza di un trattamento con vasodilatatori in atto (grado C).**
- **Pazienti con POPH >35 mmHg non sono candidabili all'OLT.**

2.6 Peritonite Batterica Spontanea (PBS)

La peritonite batterica è definita spontanea quando la infezione del liquido ascitico è sostenuta dalla localizzazione addominale di batteri in assenza di contaminazione per contiguità o di altri processi batterici principali. Dagli studi randomizzati e di coorte che hanno analizzato i parametri correlati con la mortalità si evidenzia che la comparsa di insufficienza renale è il maggior elemento predittivo di mortalità durante la PBS, essendo l'iposodiemia e l'elevata livello di urea predittori di comparsa di disfunzione renale [89,90] (grado C). Per la diagnosi, terapia e profilassi si rimanda alle linee guida AISF.

In presenza di PBS+ è opportuno eseguire simultaneamente esami colturali del sangue poiché nel 50% dei casi si associa batteriemia [91] (grado C), ma non vi sono evidenze abbastanza forti per raccomandare tale approccio di routine.
Nel caso la conta dei neutrofili nel liquido ascitico sia >250/mmc alla prima paracentesi, è necesario procedere con una terapia antibiotica il cui effetto (della terapia antibiotica) va verificato nel corso di paracentesi successive. E' raccomandata la risoluzione dell'episodio di PBS prima dell'esecuzione di trapianto di fegato (grado B), tuttavia l'intervallo adeguato non è definito (può essere è suggerito un intervallo di 2 settimane, come da linee guida per i pazienti candidati al trapianto di rene [92] (grado C).

2.7 Emorragie digestive da ipertensione portale

Sebbene l'endoscopia non venga sempre considerata essenziale per riferire un paziente al trapianto di fegato [93], **tutti i pazienti in lista di trapianto di fegato dovrebbero aver eseguito una endoscopia di valutazione del rischio emorragico entro gli ultimi 12 mesi onde poter effettuare la necessaria terapia di profilassi in presenza di varici a rischio. La profilassi primaria del sanguinamento da varici nel paziente cirrotico deve necessariamente fare riferimento alle linee guida più recenti [94]**. Nei pazienti con controindicazioni od intolleranza ai beta-bloccanti selettivi le linee prevedono la legatura delle varici esofagee a rischio, indicazione che potrebbe essere estesa anche ai pazienti in cui la misurazione dell'HVPG non abbia evidenziato efficacia del trattamento medico [95,96]. Non vi sono evidenze che la profilassi del primo sanguinamento da varici esofagee o del risanguinamento nel paziente in attesa di trapianto debba essere diversa nel paziente in lista di trapianto di fegato. Uno studio recente da confermare, deporrebbe per una superiore efficacia della legatura associata al propanololo rispetto al propanololo da solo per la profilassi primaria del sanguinamento da varici in un tempo di follow-up in lista di attesa di 18 mesi [97].
Analogamente alla profilassi, il trattamento dell'episodio di emorragia da ipertensione portale nel paziente in lista di trapianto deve seguire la terapia raccomandata nel paziente cirrotico [98]. Un paziente che abbia subito un grave episodio emorragico, a causa dell'anemizzazione, della instabilità emodinamica, del rischio infettivo e dell'insufficienza renale può non essere nelle condizioni ottimali per essere chiamato al trapianto nei giorni immediatamente successivi. D'altra parte l'episodio emorragico può indurre uno scompenso ed un transitorio peggioramento dello score di MELD del paziente, che ne richiede una rapida rivalutazione. **Successivamente al sanguinamento il paziente deve essere trattato secondo le linee guida per la profilassi del risanguinamento del paziente cirrotico[94]. Nei pazienti nei quali è fallita la terapia endoscopica, in assenza di controindicazioni, è raccomandato il posizionamento di una TIPS**. Non esistono tuttavia evidenze che la TIPS di per sé determini un vantaggio nella procedura del trapianto (sono riportate analoghe perdite ematiche, necessità di trasfusioni, giorni di degenza in ICU, ecc…) [99,100]. Alcuni autori hanno riportato aspetti negativi nel trapianto nei pazienti portatori di TIPS, come la possibilità di problemi a livello dei tratti vascolari coinvolti nello shunt, o la possibilità per il chirurgo di ferirsi con le maglie dello stent [101]. In realtà queste osservazioni riguardavano soprattutto i vecchi stent metallici, mentre i nuovi stent rivestiti sono risultati più affidabili in quanto non aderiscono alle pareti vasali [102]. Successivamente al posizionamento della TIPS può determinarsi un aggravamento della ipoperfusione epatica con accelerazione della insufficienza epatocellulare, o viceversa un miglioramento della funzione renale per un migliore ritorno vascolare al compartimento centrale. A sua volta l'aumentato ritorno venoso può evidenziare una cardiomiopatia latente. Per tali motivi, primo di posizionare una TIPS si impone un attento studio ecocardiografico e comunque **dopo la procedura è opportuno che il paziente sia rivalutato dal centro trapianti a distanza di 2-3 settimane**.

2.8 Encefalopatia Epatica

La gestione dell'encefalopatia epatica nel paziente in lista di attesa non si differenzia da quella del paziente cirrotico in generale. Particolare aggressività va indirizzata nel ricercare l'eventuale causa scatenante allo scopo di escludere quelle che possano, di per sè, costituire una controindicazione temporanea all'esecuzione del trapianto. [103,104] Altrettanto importante è escludere cause non epatiche di alterazione dello stato mentale. L'uso di una dieta priva o quasi di carne deve essere limitato ai pazienti con encefalopatia persistente (grado B), che non rispondano a tutti gli altri presidi terapeutici. Infatti il pericolo di indurre o peggiorare una malnutrizione aumenta le complicanze post-trapianto (vedi sotto). In questi casi va esclusa anche la presenza di shunt porto-sistemici spontanei che potrebbero concorrere alla sintomatologia. L'eventuale trattamento radiologico-interventistico su tali shunt porto-sistemici spontanei va valutato considerando la qualità della vita legata all'encefalopatia ed i rischi del trattamento[105]. Sono comunque da escludere trattamenti sugli shunt spontanei, in quanto la loro chiusura predispone alla trombosi portale).

Epatocarcinoma (HCC)

2.9.1 Screening e diagnosi

Un paziente candidato a trapianto di fegato può essere inserito in lista essendo già affetto da HCC o può sviluppare un HCC durante l'attesa in lista, non essendo la neoplasia stata diagnosticata al momento della candidatura all'intervento sostitutivo. La sorveglianza e l'eventuale diagnosi di HCC nel paziente in lista impongono alcune importanti considerazioni:

- **lo "screening" deve essere effettuato ad intervalli ragionevolmente stretti, in modo da ridurre il rischio di drop-out dalla lista per di diagnosi di tumore già oltre i criteri convenzionali di trapiantabilità' (criteri di Milano [106]);**
- **la diagnosi di neoplasia, incluse le sue caratteristiche di imaging ed il numero e dimensioni dei noduli, deve essere certa, in quanto può determinare l'attribuzione di punti MELD aggiuntivi e quindi un avanzamento nella priorità in lista (vedi anche capitolo 7);**
- **deve essere valutata la migliore strategia di intervento per controllare la crescita tumorale fino al momento del trapianto, anche in relazione al tempo di attesa stimato per il trapianto, che può variare tra i diversi centri.**

Non esistono dati definitivi sulla miglior modalità di screening per HCC nei pazienti in lista di attesa di trapianto. Tuttavia, sulla base della letteratura è ragionevole formulare le seguenti raccomandazioni:

- **eseguire ogni 3 mesi una ecografia epato-biliare associata a dosaggio della a-fetoprotiena (quest'ultima non ha un valido potere diagnostico, ma un suo aumento anche solo del doppio seppure nell'ambito di livelli non diagnostici per HCC, deve indicare l'esecuzione di ulteriori approfondimenti)**
- **in caso di riscontro di focalità epatiche, eseguire TC multifasica del fegato con m.d.c. endovenoso e, nel caso quest'ultima non fosse diagnostica, da RMN con mdc.**
- **La biopsia epatica può essere presa in considerazione nel caso la diagnosi di HCC con metodiche non invasive non sia certa ed in particolare quando la diagnosi di HCC abbia una rilevanza clinica in termini di prioritizzazione in lista e di scelte terapeutiche adiuvanti (correlate anche con il tempo medio di lista di attesa).**
- **Qualora sia posta diagnosi di HCC deve essere eseguite una TC senza contrasto del torace ed una scintigrafia ossea ogni 6 mesi, mentre la TC con contrasto dell'addome dovrà essere ripetuta ad intervalli variabili, anche in relazione ad eventuali trattamenti adiuvanti [107-110].**

- **La TC multifasica del fegato con m.d.c. endovenoso andrebbe comunque eseguita, anche in assenza di sospetto di HCC all'ecografia, ogni 6 mesi [107,108].**

2.9.2 Terapia

Nei pazienti in lista di trapianto di fegato che hanno sviluppato uno o più focolai di HCC sono state impiegati tutti i trattamenti disponibili: resezione, chemioembolizzazione (TACE), alcolizzazione (PEI), radiofrequenza (RFA), trattamenti combinati. Attualmente non esiste evidenza scientifica sulla superiorità di un trattamento quale ponte in attesa di trapianto dal punto di vista dell'efficacia per il mantenimento del paziente in lista, della possibilità di recidiva sull'organo trapiantato ed in generale della sopravvivenza del paziente [111]. E' noto che, nel rispetto dei criteri di Milano, i pazienti trapiantati con HCC non hanno una sopravvivenza dissimile dal resto della popolazione di trapiantati. Da tale punto di vista l'efficacia del trattamento/ponte è cruciale in funzione del tempo medio di attesa di ogni singolo centro: ogni tipo di trattamento risulterà artificiosamente tanto più efficace quanto più breve è l'attesa del trapianto. Tutti i dati riferiti in letteratura vanno quindi letti confrontandoli con il tempo generale di attesa e quindi con il tempo tra la fine del trattamento ed il momento del trapianto. Sono stati riferiti dati di outcome favorevole del trapianto dopo resezione per lo sviluppo di un focolaio di HCC. Tale impostazione (trapianto di salvataggio) presenta il pregio di poter analizzare il pezzo resecato e fare quindi, sulla base delle caratteristiche istologiche e della tendenza alla invasione vascolare, previsioni sulla precocità di una recidiva; il limite è costituito dal fatto che una minoranza dei pazienti in lista, dato il loro stadio avanzato di malattia, può sopportare senza rischi l'intervento. [111]
E' peraltro da considerare che dopo resezione la recidiva potrebbe essere più precoce e multifocale per lo stimolo rigenerativo indotto dalla stessa resezione epatica in se.
La TACE ha finora fornito risultati controversi. [111] La metodica presenta il vantaggio della elevata fattibilità e della bassa percentuale di complicanze, se eseguita con metodica selettiva. Alcuni studi riferiscono ottimi risultati sull'outcome del trapianto dopo TACE, anche analizzando i dati con una metodologia "intention-to-treat". Da tenere presente che in tale studi l'intervallo fino al trapianto è stato particolarmente favorevole. Per contro, nei fegati espiantati dopo TACE, la percentuale di necrosi del tumore non è apparsa mai elevata. Per tali considerazioni la TACE si presenta come trattamento/ponte soprattutto con finalità di down-staging o come parte di un trattamento integrato.
Le metodiche ablative percutanee (PEI, RFA) sono abitualmente usate come trattamento/ponte in attesa di trapianto[111]. La PEI presenta, nella letteratura generale, una maggior maneggevolezza ed una minore percentuale di complicanze. Per contro, l'analisi dei fegati espiantati ha documentato una percentuale di necrosi del tumore sensibilmente superiore a favore della RFA, anche confrontando i risultati di centri trapianto diversi. Il rischio di "seeding" tumorale inizialmente segnalato non è stato riscontrato essere significativo nella restante della letteratura, in particolare nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto dopo trattamenti percutanei.
In conclusione, pur tenendo non esistono risultati definitivi, possono essere formulate le seguenti **raccomandazioni:**

- **La resezione epatica, quando possibile, è una buona opzione in attesa del trapianto, ma può accedervi un limitato numero di pazienti in lista.**
- **La TACE è utile particolarmente se utilizzata con intento di "down-staging" e come trattamento integrato con altre metodiche (TACE-PEI, TACE-RFA).**
- **Quando non a rischio (ad es. nei nodi tumori più superficiali) la RFA è il trattamento loco-regionale che induce la maggior percentuale di necrosi del tumore.**
- **Dopo qualunque tipo di trattamento il follow-up del paziente deve essere molto stretto in attesa del trapianto.**

- **In ogni centro va comunque scelto il trattamento/ponte con la maggiore affidabilità in quel centro.**

2.10 Screening e terapia delle trombosi asse portale

La trombosi delle vene splancniche è una complicanza frequente nei pazienti con malatia epatica terminale con incidenza tra il 7 ed il 16%, che aumenta sino al 22% se è presente pregressa splenectomia [112]. Il peggioramento della ipertensione portale è la complicanza principale della trombosi della vena porta. L'estensione del trombo a livello della vena mesenterica inferiore può causare una complicanza mortale quale l'infarto mesenterico [113]. Sono stati evidenziati molti fattori protrombotici come fattori di rischio, spesso associati, anche se nei pazienti con cirrosi epatica questi non sembrano importanti quanto pregressi interventi addominali e scleroterapia di varici [114] (evidenza 3). Un recente studio ha evidenziato che il rischio di sviluppare trombosi venosa del distretto splancnico sia correlata a precedenti episodi di sanguinamento da varici esofagee, tempo in lista d'attesa e bassa conta piastrinica [115] (evidenza 4). La pervietà della vena porta è essenziale nei candidati al trapianto di fegato. La presenza di trombosi della vena porta (PVT) può causare difficoltà tecniche, maggior perdita di sangue durante l'intervento chirurgico [116] ed essere causa di trombosi post-trapianto [117] (evidenza 3). Una PVT estesa con presenza di cavernoma portale è una controindicazione al trapianto, a meno che si eseguano interventi come la trasposizione porto-cavale, che comportano maggior mortalità e morbilità [118].

Usualmente i pazienti in lista per trapianto di fegato eseguono una ecografia epatica con ecocolor-Doppler dei vasi splancnici ogni 3-6 mesi a scopo di screening (grado A). Una volta posto il sospetto di trombosi della vena porta è indicata esecuzione di angio-RMN o angio-TC e screening emocoagulativo per patologie protrombotiche. Non esistono linee guida per il trattamento della trombosi portale. L'anticoagulazione sembra essere in grado di ripermeare completamente o parzialmente l'80% dei pazienti con trombosi portale e prevenire l'ischemia intestinale dovuta alla progressione del trombo nella vena mesenterica superiore [113,116] (evidenza 3). **Una anticoagulazione efficace e continuativa è raccomandata in presenza di dimostrati difetti protrombotici (grado A)**. Un anticoagulazione con eparina a basso peso molecolare è suggerita se i parametri emocoagulativi non sono normali. L'età presunta del trombo può guidare la anticoagulazione mirata a prevenire la espansione del trombo se questo è presente da molto tempo o tentare di ripermeare il vaso se il trombo è recente. Se vi è la presenza di varici esofagee a rischio di sanguinamento queste dovrebbero essere legate prima della anticoagulazione. Nel caso di presenza di cavernomatosi portale il ruolo della terapia anticoagulante è controverso, anche se potrebbe prevenire l'estensione della trombosi ad altri vasi del distretto splancnico (forza della raccomandazione B). Il posizionamento di TIPS può essere indicato in caso di mancata risoluzione della trombosi portale, progressione della estensione della stessa e concomitante presenza di complicanze da ipertensione portale. Il posizionamento è possibile nel 70% dei casi indipendentemente dalla presenza di cavernomatosi portale ed è in grado di consentire una distruzione del trombo totale nel 60% dei casi [119] (evidenza 4). La presenza di cavernomatosi tuttavia può rendere impossibile il posizionamento di una TIPS specie se i vasi pervi sono solo quelli pericoledocici, che non sopportano la dilatazione indotta dalla TIPS medesima. Uno studio recente tuttavia suggerirebbe l'utilizzo della TIPS per il trattamento della trombosi estesa dell'asse portale (almeno due vasi tra tronco portale, vena splenica e vena mesenterica con occlusione di piu' del 50% del lume), anche in assenza di altre complicanze dell'ipertensione portale [120]**.** Infine, la presenza di una trombosi portale parietale può richiedere il posizionamento di una TIPS per mantenere periva la vena e rendere possibile il trapianto.

2.11 Sindrome di Budd-Chiari

La sindrome di Budd Chiari è definita come una condizione clinica determinata dall'ostacolo al deflusso venoso epatico dovuto ad occlusione di un tratto compreso tra le piccole vene epatiche e la vena cava inferiore, indipendentemente dalla causa che ne determina la ostruzione. i pazienti affetti da sindrome di budd chiari per i quali si impone l'indicazione AL al trapianto dovrebbero essere sottoposti a screening periodico (ogni settimana per il primo mese, ogni mese per i successivi tre mesi, ogni tre mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per i successivi anni) per complicanze trombotiche dell'asse splancnico o progressione della malattia. La trombosi della vena porta comporta una mortalità di più del 50% a breve termine [121]. **Tutti i pazienti con sindrome di Budd Chiari vanno sottoposti a terapia anticoagulante, indipendentemente dal riscontro di patologie protrombotiche note. Tale anticoagulazione va continuata obbligatoriamente anche dopo trapianto di fegato per tutta la vita [122]**. Una nuova opzione terapeutica possibile per pazienti con malattie mieloproliferative è rappresentata dalla teapia con idrossiurea (500-1500 mg/die) senza warfarina associata ad acido acetilsalicilico (325 mg/die), da 4-7 giorni dopo il trapianto [123]. La presenza di malattie mieloproliferative va indagata prima del trapianto, con esecuzione di screening ematologico completo includendo una biopsia midollare, ma non rappresenta una controindicazione, poiché a 5 anni dal trapianto di fegato per sindrome di Budd-Chiari non è riportato sviluppo di malattie linfoproliferative, indipendentemente dalla eziologia della malattia sottostante [124].

3. "Acute on chronic", scompensi acuti e relative procedure "bridge"

L'insufficienza epatica acuta su fegato con preesistente cirrosi, "acute-on-chronic" (AOC) degli autori anglosassoni, va tenuta distinta dallo scompenso cronico di una epatopatia allo stadio terminale [125,126]. La AOC può essere causata da diversi eventi precipitanti quali infezioni, difetti di perfusione epatica, farmaci o tossici che innescano un meccanismo di necrosi e/apoptosi epatocitaria, non sufficientemente compensata dalla riserva funzionale e dalla rigenerazione epatica[125,126]. Questo squilibrio porta all'accumulo sistemico di molecole con manifestazioni extraepatiche, soprattutto encefalopatia, aggravamento della circolazione iperdinamica del cirrotico, sindrome epato-renale, cardiomiopatia, sindrome epato-polmonare e aumentata suscettibilità alle infezioni con possibile insufficienza multiorgano[125]. Il presentarsi di una AOC durante la lista di attesa per trapianto di fegato pone alcune problematiche gestionali importanti. Innanzitutto bisogna decidere se sospendere o meno il paziente dalla lista di attesa. Infatti, se da un lato la AOC comporta una alta mortalità senza trapianto, dall'altro la sua causa scatenante, la scarsa riserva funzionale epatica residua, e/o le sue manifestazioni extraepatiche aumentano la mortalità dopo trapianto. La decisione va presa nel singolo caso ma, in linea generale, dopo avere escluso una infezione extraepatica ed un'introito alcolico attivo, si può trapiantare il paziente, basandosi sul suo MELD score e sul grado di coinvolgimento multiorgano per predire la mortalità con o senza trapianto e per valutare il "transplant benefit"(evidenza 3) [127].

Un secondo problema riguarda la reversibilità o meno del danno acuto, con terapia medica dell'evento precipitante e trattamenti di supporto per le disfunzioni d'organo extraepatiche o con sistemi di supporto epatico extracorporei. Questi ultimi possono essere biologici, non-biologici o bio-artificiali. I dati pubblicati in letteratura non sono ad oggi sufficienti, anche per i sistemi piu' utilizzati come i non-biologici e, tra questi il "Molecular adsorbent recirculating system" (MARS), per dimostrare in modo chiaro un effetto benefico sulla mortalita' a breve termine nei pazienti con AOC [127,128]. Infatti, i dati a disposizione derivano da: (a) studi non controllati, (b) piccoli trials randomizzati controllati, (c) due meta-analisi metodologicamente criticabili e (d) un registro in cui molti trattamenti non sono

stati riportati. Grandi studi randomizzati e controllati stanno per concludersi e solo allora si potranno trarre conclusioni ed eventuali raccomandazioni. La MARS avrebbe comunque un effetto positivo sull'encefalopatia (evidenza 2) e, anche se in questi casi vi sono dati discordanti, sulla sindrome epatorenale e sui parametri emodinamici [127].

4. Screening e terapia delle controindicazioni extraepatiche al trapianto di fegato

4.1 Insufficienza renale e trapianto fegato/rene

Il paziente in lista di attesa dovrebbe eseguire una creatinina clearance almeno ogni 6 mesi, sempre che non appaia indicato eseguirla più frequentemente sulla base del quadro clinico. L'insufficienza renale che insorge, o peggiora, nel paziente in lista di attesa per trapianto di fegato può essere dovuta alla riduzione della perfusione renale indotta dalla malattia epatica, a patologie che si sviluppano contemporaneamente nei due organi, quali il danno da HCV, HBV o deficit di -1 antitripsina, oppure da patologia organica renale primitiva [129,130]. La progressione della insufficienza renale cronica costringe i pazienti a sottoporsi a trattamento emodialitico, e tale condizione spesso rappresenta indicazione al trapianto combinato di fegato e rene [129-131]. Qualora si confermi la presenza di patologia irreversibile di fegato e di rene, i pazienti vengono valutati per il trapianto combinato, previa l'esclusione di controindicazioni. Vi sono alcuni criteri riconosciuti che guidano la decisione sulla tempistica e sulle modalità di tale intervento, anche se spesso la decisione viene presa in base al singolo caso, con decisione collegiale da parte dell'epatologo, del nefrologo e dei chirurghi (sia del trapianto di fegato che del trapianto di rene) [131].

Diversamente dalla lenta progressione della insufficienza renale cronica, dopo un episodio di insufficienza renale acuta si osserva nella maggior parte dei casi un recupero completo della funzione renale.

L'insufficienza prerenale, tipica del paziente cirrotico, è dovuta principalmente a:

- ipovolemia generata da emorragie, perdite gastrointestinali o renali o utilizzo di diuretici per ridurre l'ascite;
- sepsi, in quanto i pazienti cirrotici sono suscettibili ad infezioni batteriche che favoriscono particolarmente lo sviluppo di peritoniti batteriche spontanee;
- sindrome epatorenale (SER) di tipo I e II (vedi sopra).

In alcuni casi l'insufficienza prerenale può svilupparsi dopo somministrazione di FANS o mezzi di contrasto iodati che inducono vasocostrizione renale. La diagnosi si basa su valutazione clinica, esami bioumorali ed urinari, ultrasonografia renale e in alcuni casi sul reperto istologico di una biopsia renale. L'insufficienza prerenale è rapidamente reversibile dopo il ripristino del flusso renale, pertanto il trattamento ha come scopo l'eliminazione delle cause di ipoperfusione. Nei pazienti con sepsi severa la correzione della deplezione del volume è fondamentale per prevenire la necrosi tubulare acuta. Non ci sono studi adeguati che valutano il trattamento del paziente cirrotico con sepsi. Recenti studi che hanno evidenziato in questi pazienti la presenza di inufficienza surrenalica suggeriscono un possibile approccio mediante terapia corticosteroidea [132] .

Per quanto riguarda la SER si rimanda al rispettivo paragrafo delle complicanze fegato-specifiche (vedi sopra).

Non vi sono trattamenti specifici per la necrosi tubulare acuta. L'indicazione all'impiego della dialisi nel paziente cirrotico è oggetto di continuo dibattito. La dialisi peritoneale sembra una modalità praticabile nel cirrotico con insufficienza renale cronica, ma non in quello con insufficienza renale acuta.

Per i pazienti che non sono in grado di eseguire a casa tale trattamento l'emodialisi rappresenta una valida alternativa. **Il trattamento dialitico continuo è raccomandato nei pazienti scompensati o con encefalopatia alla luce dell'elevato rischio di ipotensione ed edema cerebrale [129,130].**
Lo sviluppo di insufficenza renale ha un valore prognostico negativo rispetto ai risultati del trapianto di fegato ed infatti è considerato un fattore determinante nella prioritizzazione del paziente per il trapianto di fegato.
L'insufficienza renale è inoltre un fattore associato all'anemia nei pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato [133].
Mancano studi sull'incidenza, la storia naturale e il trattamento delle cause di insufficienza renale acuta associata alla cirrosi diverse dalla SER. E' auspicabili che vengano identificati criteri condivisi per indicare la necessita' del trapianto combinato di fegato e rene.

4.2 Patologie cardiache e polmonari
Allo scopo di evidenziare controindicazioni assolute o relative al trapianto i pazienti in lista dovrebbero eseguire, in assenza di sintomi e/o segni specifici di malattia cardiologica o polmonare, un ECG, un ecocardiogramma con stima della pressione arteriosa polmonare, una spirometria, un'EGA e un Rx torace ogni anno.

4.3 Infezioni
La presenza di infezioni extraepatiche attive rappresenta una controindicazione al trapianto di fegato (grado A), sino alla loro risoluzione. Infezioni ricorrenti delle vie biliari non rappresentano controindicazione all'intervento chirurgico, anzi nelle malattie colestatiche possono essere criterio aggiuntivo nella prioritizzazione del paziente in lista d'attesa per trapianto di fegato [134] (grado A). I candidati a trapianto di fegato sono predisposti allo sviluppo di peritoniti batteriche spontanee e di polmoniti da aspirazione. La sede dell'infezione può essere localizzata o generalizzata, e spesso con andamento subacuto (50% dei pazienti con peritonite batterica spontanea presentano batteriemia [135]). Quando possibile la risoluzione della infezione dovrebbe essere confermata da colture ripetute e criteri clinici e radiologici (grado B).
Dati recenti hanno evidenziato come nei pazienti cirrotici con shock settico sia frequente una insufficienza surrenalica relativa e che il trattamento con idrocortisone (50 mg/6 ore) è efficace nella risoluzione dello shock e migliora la sopravvivenza (evidenza 3) [136]
I pazienti candidati a trapianto di fegato usualmente eseguono decontaminazione intestinale con antibiotici non riassorbibili, prima dell'intervento chirurgico, per la presenza di evidenze scientifiche, seppur datate, che dimostrano una riduzione dell'incidenza di infezioni batteriche e fungine post trapianto [137] (grado B).

4.3.1 Infezioni latenti batteriche
I potenziali candidati al trapianto di fegato devono essere sottoposti a screening per infezione latente da treponema. Se il paziente risultasse debolmente positivo e fosse stato precedentemente sottoposto a trattamento, si può considerare trattato. Il trapianto deve essere deferito dopo il trattamento, nel caso di infezione attiva (grado A). I pazienti candidati a trapianto di fegato sono particolarmente a rischio per infezioni da enterococchi vancomicina-resistenti (VRE), più frequentemente nel tratto gastroenterico e nel sangue, urine ed altre sedi [138]. Anche se l'infezione da VRE post trapianto è accompagnata da maggiore mortalità non vi sono raccomandazioni riguardo la controindicazione al trapianto per colonizzazioni da tali patogeni. Lo Stafilococco aureus meticillino-resistente è responsabile di un

elevata mortalità post trapianto. Poiché l'efficacia della eradicazione pretrapianto non è elevata, lo screening per la colonizzazione delle vie aeree ed altre sedi pre-trapianto non è raccomandata di routine [139] (grado C).

4.3.2 Infezioni micobatteriche

Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a test cutaneo (Mantoux) o al recente test Quantiferon e a Rx torace per lo screening di infezioni tubercolari attive o pregresse (grado A). Sia il test Mantoux che il Quantiferon possono essere spesso discordanti, e la loro sensibilità non è elevatissima [140] (4). La presenza di infezione micobatterica attiva è controindicazione al trapianto di fegato. In caso di noduli polmonari suggestivi di pregressa infezione tubercolare non attiva o sola positività al test Mantoux, è risultata efficace e sicura sia la profilassi pre- che post-trapianto [141,142]. Tuttavia sembrerebbe preferibile (allo scopo anche di non dover sospendere temporaneamente il paziente dalla lista di attesa) la profilassi post-trapianto con Etambutolo, 400mg/500mg 3 volte al giorno e levofloxacina 250/500mg/die per 9 mesi, anche se questa ultima indicazione non è condivisa da tutti gli autori [141].

4.3.3 Infezioni micotiche

Lo screening sierologico per infezioni da micosi, istoplasmosi e coccidiomicosi sono indicate, soprattutto in zone endemiche per tale infezione, poiché metà delle infezioni post-trapianto da tali agenti patogeni sono dovuti a reinfezioni [143]. La colonizzazione delle vie aeree da parte di Aspergillo non è una controindicazione assoluta al trapianto [144], poiché solamente una frazione dei pazienti con pregressa colonizzazione svilupperanno una riattivazione con malattia attiva post-trapianto; tali indicazioni, derivate dal trapianto di polmone, possono essere applicate anche nel caso di trapianto di fegato. Pazienti sottoposti a ritrapianto, a trapianto di fegato per insufficienza epatica acuta, pazienti in dialisi o con MELD>30 sono particolarmente a rischio per infezioni fungine nel post-trapianto ed andrebbero sottoposti a profilassi antifungina con amfotericina B [145], anche se tale terapia non sembra influenzare sulla sopravvivenza.

4.3.4 Infezioni latenti da parassiti

La riattivazione di Toxoplasma dopo trapianto non è comune, anche in ragione dell'effetto della profilassi con trimetroprim-sulfametossazolo per il Pneumocistiis carini data nei primi mesi post trapianto [146] (livello di evidenza IV). Vi è rischio maggiore se un paziente sieronegativo riceve un organo da paziente sieropositivo per toxoplasmosi. Screening sierologico e colturale su tre campioni di feci per strongiloidi è raccomandata, anche se è più ragionevole in aree endemiche per tale infezione (forza della raccomandzione B).

4.3.5 Infezioni virali latenti

Lo status sierologico del citomegalovirus (CMV) deve essere indagato in tutti i pazienti candidati a trapianto di fegato, anche se il numero scarso di donatori non permette il matching sierologico per CMV [147] (grado A). Questo ha importanza per la decisione di eseguire terapie pre-emptive post trapianto con valganciclovir o aciclovir nel caso di pazienti ad alto rischio di infezione da CMV (grado A), che si è dimostrata efficace nel prevenire la infezione da CMV post-trapianto [148]. La sierolgia per HSV-1 può essere eseguita pre-trapianto, ma è comunemente usata terapia profilattica antivirale (aciclovir) dopo trapianto di fegato nei primi tre mesi. Lo status sierologico di EBV deve essere indagato pre-trapianto, specie per il rischio di PTLD dei riceventi sieronegativi che ricevono un fegato sieropositivo, soprattutto se associato a terapia con OKT3 e ad episodi di rigetto trattati [149].
L'HHV-6 è emerso come virus erpetico associato ad infezione da CMV e possibilmente con disfun-

zione d'organo trapiantato. Tuttavia circa il 95% delle persone sono positive e non vi sono raccomandazioni riguardo lo screening pre-trapianto. Lo screening pre-trapianto del virus erpetico HHV-8 non è raccomandato e tale virus può essere trasmesso anche dal donatore (forza della raccomandazione D). Vi sono evidenze che il sarcoma di Kaposi post-trapianto sia correlato con la riattivazione di HHV-8, che è comunque meno frequente nel trapianto di fegato rispetto al trapianto di rene [150].

4.4 Screening delle neoplasie extraepatiche

La metodologia dello screening per le neoplasie nel paziente in lista per trapianto di fegato, segue quanto estrapolato dai dati epidemiologici riferiti alla popolazione generale, tenendo in debita considerazione che il rischio per alcune neoplasie, aumenta considerevolmente dopo il trapianto a causa della terapia immunosoppressiva. Lo screening usualmente attuato nei pazienti in lista di attesa nei centri trapianto di fegato riguarda:

- neoplasia della mammella
- neoplasie della cervice, neoplasia ovarica
- neoplasia della prostata
- neoplasia dell'apparato gastrointestinale
- neoplasie della cute

Per quanto riguarda il tumore della mammella è opportuno eseguire una mammografia bilaterale ogni 12-24 mesi dopo il compimento dei 40 anni [151]. Per le donne con una storia familiare di tumore della mammella o portatrici della mutazione BRCA1 e BRCA 2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati tra 30 e 40 anni o almeno 5 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane [152].

Per quanto riguarda il carcinoma della cervice uterina il test di screening è il Pap test. Viene effettuato con periodicità triennale in donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni, in conformità con le Linee Guida della Comunità Europea [153,154].

Per il tumore ovarico la migliore strategia di screening prevede l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e la determinazione annuale del Ca -125 [155].

Per il tumore della prostata è raccomandata l'esecuzione del PSA insieme all'esame, rettale anche se il cut-off dell'età (lo screening suggerito oltre i 50 anni) e l'intervallo di ripetizione del test sono discussi. I pazienti vanno comunque adeguatamente informati sui possibili rischi, visto che il 20% dei carcinomi si associano a valori di PSA bassi [156].

Per quanto riguarda l'apparato gastrointestinale, la EGDS durante il tempo di attesa in lista viene eseguita secondo le linee guida per la profilassi del sanguinamento. Per il cancro del colon-retto dall'età di 50 anni è consigliabile quanto previsto per la popolazione generale, cioè lo screening con sangue occulto fecale annuale o con sigmoidoscopia ogni 5 anni, o con colonscopia ogni 10 anni. Nei pazienti con familiarita' per la neoplasia, lo screening dovrebbe essere più aggressivo, con colonscopia, nei soggetti con familiarità complessa (più di un familiare affetto, specialmente con meno di 50 anni) ed iniziare 10-15 anni prima della età di comparsa nel familiare più giovane. In caso di familiarità semplice (un solo familiare affetto) si consiglia lo screening con sangue occulto, iniziando sempre 10-15 anni prima dell'età di comparsa nel familiare più giovane [157.] Non è noto attualmente in quale misura le linee guida sulla sorveglianza endoscopica dei polipi del colon-retto adottate per la popolazione generale [158] (le quali prevedono la ripetizione della colonscopia dopo 3 anni se erano presenti 3 o più adenomi, o displasia severa, o caratteristiche villose, o almeno un adenoma di diametro superiore ad 1 cm) siano estrapolabili al paziente in lista di attesa di trapianto di fegato, considerato il rischio aggiuntivo a cui il paziente trapiantato sarà soggetto a causa dell'immunosoppressione.

Infine il paziente in lista d'attesa deve eseguire frequenti valutazioni dermatologiche per lo screening di eventuali tumori cutanei o di lesioni preinvasive che dopo trapianto potrebbero evolvere in malattia più severa.

4.5 Nutrizione

I problemi nutrizionali sono frequenti nei pazienti in lista di trapianto [159]. I pazienti con una più severa compromissione dello stato nutrizionale, presentano una più lunga degenza in terapia intensiva, una maggiore necessità di emotrasfusioni intraoperatorie, una più frequente necessità di tracheotomia, e più frequenti complicanze infettive nel post trapianto [160,161]. La maggioranza dei centri trapianti europei non considerano la presenza di malnutrizione una controindicazione all'intervento tuttavia, correggere eventuali alterazioni nutrizionali mentre il paziente è in lista di attesa viene considerato auspicabile [161-163]. Gli studi controllati riguardanti l'applicazione di specifici programmi di intervento nutrizionale nei pazienti in attesa di trapianto sono scarsi e non sono stati in grado di dimostrare un effettivo beneficio [164] . Anche la grave obesità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze perioperatorie nel paziente sottoposto a trapianto e ciò dipende verosimilmente dalla presenza di comorbidità cardiovascolari, respiratorie e metaboliche [165]. I pazienti obesi con BMI >35 sottoposti a trapianto di fegato hanno dimostrato un aumento della morbidità perioperatoria con maggiore necessità di trasfusioni, più frequenti episodi infettivi, complicanze respiratorie e cardiovascolari, prolungamento dei giorni di degenza e aumento dei costi sanitari. Inoltre in questi pazienti la mortalità a 5 anni è risultata significativamente più elevata per un eccesso di eventi avversi cardiovascolari [166]. Un BMI >40 al momento del trapianto si associa ad una maggiore mortalità sia a breve (30 giorni) che a medio termine e dovrebbe essere considerato una controindicazione all' intervento [166].

La malnutrizione aumenta la frequenza delle complicanze perioperatorie e prolunga la degenza del paziente trapiantato di fegato. Non è tuttavia dimostrato che la malnutrizione costituisca un fattore di rischio indipendente per la mortalità (grado C).

E' opportuno che i Centri trapianti adottino misure di "counseling" atte ad evitare una grave malnutrizione nei pazienti in lista di attesa di trapianto di fegato (grado D).

La grave obesità (BMI >35) aumenta il rischio operatorio e nei pazienti con BMI >40 il trapianto di fegato è controindicato per l'importante mortalità (grado C).

4.6 Vaccinazioni

Le attuali evidenze sull'utilizzo delle vaccinazioni disponibili come strategie di prevenzione di alcune delle più diffuse malattie virali e batteriche nel paziente affetto da cirrosi epatica di stadio avanzato ed in lista di trapianto di fegato sono troppo limitate per essere recepite nelle linee guida nazionali ed internazionali sulla gestione medica del paziente in lista di trapianto di fegato. Tuttavia alcuni studi hanno proposto un'implementazione delle vaccinazioni contro i virus dell'epatite A e B, il virus influenzale e lo streptococco pneumoniae sulla base di risultati preliminari di elevata tollerabilità e significativa risposta immunitaria specifica [167] (in genere di evidenza B/C). Mancano tuttavia del tutto trials di efficacia clinica, che abbiano effettivamente riportato una riduzione dell'incidenza delle infezioni e della mortalità correlata, prevenibili con la specifica vaccinazione.

4.6.1 Vaccinazione contro il virus dell'epatite B (HBV)

I pazienti affetti da cirrosi epatica non correlata ad HBV sono a rischio di contrarre l'epatite B soprattutto se riceventi un fegato da donatore con markers virali sierologici compatibili con infezione occulta da HBV (HBsAg negativo/HBcAb positivo) [168]. Pertanto la vaccinazione anti-HBV prima del trapianto ha come principale obiettivo la prevenzione della epatite B "de novo" post-trapianto. Pur-

troppo i pazienti affetti da cirrosi epatica sono notoriamente iporesponsivi alla vaccinazione anti-HBV per uno stato di immunodepressione generale correlato alla cirrosi stessa [169]. Per aumentare l'efficacia della vaccinazione sono state utilizzate schedule vaccinali con vaccino S ricombinante rinforzate (dosi raddoppiate e somministrazioni mensili), vaccini contenenti gli antigeni preS1 e preS2 o nuovi adiuvanti [170] (C4). Tuttavia l'efficacia è complessivamente bassa e la raccomandazione sul suo utilizzo routinario è ancora incerta. Una schedula di vaccinazione accelerata (dosi mensili) con dosi doppie di vaccino ricombinante S e dosi di richiamo successive, permette di ottenere una protezione in non più del 25-40% dei pazienti in lista di trapianto di fegato [171-174] (evidenza B).
Uno studio randomizzato su 93 pazienti in lista di trapianto di fegato[175] ha comparato l'immunogenicità del vaccino ricombinante S prodotto con 2 diversi adiuvanti, alluminio standard in 44 pazienti e monophosphoryl lipid A [HB-AS04] in 49 pazienti, secondo una schedula di 3+1 dosi. Il 32% e 60% dei pazienti, rispettivamente, mostravano un titolo anticorpale protettivo (p = 0.035). Il vaccino HB-AS04, disponibile in commercio anche in Italia, sembra aumentare in modo significativo l'efficacia della vaccinazione anti-HBV nei pazienti in lista di trapianto di fegato [175] (grado B), tuttavia sono necessari ulteriori studi per confermare tale superiorità.

4.6.2 Vaccinazione contro il virus dell'epatite A (HAV)

Studi retrospettivi hanno dimostrato che la superinfezione da epatite A in pazienti affetti da cirrosi epatica, specie se di stadio avanzato, si associa ad una elevata morbilità e mortalità [176,177]. Alcune evidenze hanno dimostrato come la vaccinazione anti-HAV è sicura ed efficace nei pazienti con epatite cronica, sia virale che non virus-correlata [178] (evidenza A), ma risulta meno efficace nella cirrosi, specie se scompensata e nei pazienti in lista di trapianto [179,180] (evidenza B). **E' comunque ragionevole raccomandare la vaccinazione anti-HAV in pazienti con malattia epatica cronica in fase precoce senza precedente esposizione al virus [181,182] (grado C).**

4.6.3 Vaccinazione contro il virus dell'influenza

L'infezione sintomatica da virus influenzali nel paziente con cirrosi si associa ad una elevata incidenza di complicanze polmonari ed extrapolmonari, che usualmente sono più difficili da trattare, ed aumenta significativamente la percentuale di scompenso della malattia epatica [183]. L'efficacia misurabile è circa del 75-80% di protezione anticorpale contro il 100% dei controlli sani. **L'ottima tollerabilità ed i dati attualmente disponibili giustificano l'uso del vaccino trivalente inattivato in monosomministrazione nella cirrosi di ogni classe di Child-Pugh [184-186] (grado B).**

4.6.4 Vaccinazione contro lo Streptococco pneumoniae

La cirrosi aumenta di molto il rischio di infezioni pneumococciche di grado severo con elevata mortalità [21]. La vaccinazione anti-pneumococco con vaccino polivalente si è dimostrata ben tollerata nel paziente con cirrosi epatica in lista di trapianto di fegato [167] (B2b). Tuttavia in questa categoria di paziente tale vaccinazione si è dimostrata di bassa efficacia ed anche nei soggetti responders il titolo anticorpale scende molto rapidamente a titoli non protettivi [188]. Al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare sul larga scala la vaccinazione anti-pneumococcica nel paziente in lista di trapianto di fegato.

4.7 Problemi psico-sociali

Durante il tempo di attesa in lista i pazienti dovrebbero seguire in maniera precisa le indicazioni terapeutiche fornitegli, rispettare la cadenza delle visite con l'esecuzione dei necessari accertamenti e aderire, se necessario, a specifici programmi dietetici. Tutti i pazienti inseriti in lista di attesa dovrebbero essere sottoposti ad un'attenta valutazione psicologico-clinica e psichiatrica, non solo per identificare la presenza di eventuali controindicazioni all'intervento o di condizioni psico-patologiche che necessitano di un trattamento, ma anche per migliorare la compliance, la relazione medico-paziente e lo stile di coping (processo psichico messo in atto per elaborare, controllare e superare lo stress legato ad una situazione di difficoltà). (grado C). A questo scopo è essenziale acquisire le informazioni sulla rete di supporto sociale e familiare in cui il paziente è inserito [189,190].

I pazienti con più alta probabilità di sopravvivenza dopo trapianto sono quelli con un buon supporto sociale, buona compliance nella fase pre-trapianto e scarsa dipendenza dall'uso di sostanze o alcol [191]. Pertanto, i pazienti con disturbi psicopatologici anamnestici o in atto, devono eseguire nel corso del periodo d'attesa ulteriori controlli ed eventuale terapia farmacologica o colloqui di supporto psicologico e, se necessario, di psicoterapia. (grado C)

L'attenzione ed il supporto da parte dell'equipe trapianto deve essere indirizzata a distinguere le reazioni di ansia, incertezza, labilità emotiva, che rientrano in una condizione di adattamento alla difficile condizione di attesa, dai gravi episodi depressivi, a volte con ideazione autolesiva, che richiedono immediata diagnosi e terapia. Tale fase è caratterizzata da sentimenti di inefficacia, impotenza e limitazione dello spazio esistenziale e relazionale a causa delle preoccupazioni circa il proprio stato di malattia, oltre alle oggettive condizioni cliniche. Il vissuto dominante è la paura di non farcela prima che venga trovato un organo compatibile[192]. L'atteggiamento psicologico del paziente rispetto alla malattia costituisce uno dei fattori più significativi nel condizionare l'esperienza del paziente in questo periodo, per questo lo stile di coping dovrebbe essere sempre rilevato nel corso della valutazione psico-sociale. Il periodo di attesa in lista è connotato anche da altri sintomi come l'aumento del bisogno di dipendenza dagli altri, la gelosia nei confronti delle persone sane, i problemi coniugali e sessuali. Tali sintomi solitamente si modificano dopo l'intervento[193]. Nei casi in cui si sviluppi un episodio depressivo maggiore (DSM-IV), sarà necessario un intervento precoce e controlli nel tempo poiché in questi casi è stato osservato un aumento del rischio di contrarre malattie nel post-trapianto, condizionando in senso negativo l'andamento post-operatorio e la probabilità di sopravvivenza [194,195] In questi casi vi è l'indicazione ad una prescrizione farmacologica, che dovrà tenere conto delle condizioni cliniche del paziente, in particolare l'alterato metabolismo epatico, il rischio di sanguinamento e l'iponatremia. Le benzodiazepine non sono indicate in questo tipo di pazienti potendo aggravare le condizioni di encefalopatia metabolica, ed il loro utilizzo va riservato a singoli casi selezionati. (grado C)

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) sono gli antidepressivi più utilizzati nei pazienti in lista di attesa anche se possono aumentare il rischio di sanguinamento [189,196] (evidenza D).

I pazienti in lista potrebbero sviluppare o peggiorare una malattia mentale maggiore come schizofrenia, disordine schizoaffettivo, disordine bipolare, ovvero un grave disordine della personalità. In tali casi e' controverso se escludere il paziente dalla lista, oppure lasciarlo in lista purchè si possa dimostrare una sua stabilizzazione, l'aderenza del paziente alla terapia ed al follow-up psichiatrico, e la presenza di un valido e stabile supporto sociale [189]

4.8 Problemi correlati all'alcol-dipendenza ed al fumo

L'indicazione al trapianto di fegato in un paziente affetto da epatopatia alcolica, comunque stabilita in base alla severità della malattia [197], deve essere subordinata al mantenimento dell'astinenza dall'introito alcolico pre-trapianto, generalmente considerata per un periodo di almeno 6 mesi [198]. Tali pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione alcologica pre-trapianto, al fine di stabilire la diagnosi [199], valutare la motivazione al trapianto e la coscienza di malattia ed impostare la eventuale terapia di supporto psicologico o farmacologico per il raggiungimento ed il mantenimento dell'astinenza. **La terapia di supporto psicologico si può avvalere di terapia motivazionale o di counseling [198] e deve essere proseguita anche durante il periodo di permanenza in lista per trapianto.** Durante tale periodo è necessaria una stretta sorveglianza in relazione al rischio di ricaduta, anche selieve (slip/relapse): pertanto è necessario prestare attenzione ad eventuali episodi di incremento del desiderio (craving) [200] per le sostanze alcoliche. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, al momento attuale non esistono trial farmacologici standardizzati per l'utilizzo di terapie mirate a ridurre il craving e quindi a favorire l'astinenza in pazienti alcol-dipendenti affetti da cirrosi epatica, poiché i farmaci anti-craving attualmente disponibili (naltrexone, l'acamprosato, il topiramato), potrebbero essi stessi determinare un peggioramento del quadro epatico [200]. Il Baclofen, agonista del recettore GABAb è risultato efficace nel ridurre il craving e l'assunzione di alcol in pazienti alcol-dipendenti, favorendo il raggiungimento ed il mantenimento dell'astinenza [201]. Tale farmaco è promettente in quanto ha uno scarso metabolismo epatico (15%) e viene eliminato per via renale.

Per quanto riguarda il fumo in lista di attesa, e' stato dimostrato essere associato con una maggior incidenza di complicanze vascolari dopo trapianto di fegato [202] mentre smettere di fumare in lista riduce l'incidenza di complicanze vascolari (evidenza C). Inoltre, i pazienti trapiantati per cirrosi etilica hanno una maggior incidenza di tumori del polmone e dell'orofaringe ed il fumo ne costituirebbe un fattore di rischio [203,204] (evidenza C). **Poichè molti fumatori prima del trapianto riprendono a fumare dopo l'intervento, smettere di fumare in lista di attesa è raccomandato (grado D).**

Per quanto riguarda l'uso di sostanze stupefacenti, è necessario monitorare il mantenimento dell'astinenza in lista di attesa, con frequenza non definita, ma ponendo particolare attenzione ai pazienti in terapia con metadone, il 30% dei quali può ricadere nell'assunzione di sostanze stupefacenti durante la lista di attesa [205]

5. Le problematiche chirurgiche in lista di attesa

Le complicanze chirurgiche extraepatiche più importanti e frequenti nel paziente con end-stage-liver-disease (ESLD) in lista per trapianto sono:

- Litiasi della via biliare principale e colelitiasi sintomatica
- Ernie ombelicali
- Ernie inguinali
- Emorragie da procedure loco-regionali per neoplasia epatica

In tutti i pazienti con ESLD, quale che sia la patologia chirurgica da trattare, esistono due tipi di rischi chirurgici. Il primo di carattere generale, legato alle alterazioni fisiopatologiche determinate dalla patologia stessa, il secondo legato alla procedura chirurgica.

I pazienti di classe Child-Turcotte-Pugh A hanno un rischio peri-operatorio di morte compreso tra il 5 ed il 10%, mentre quelli di gruppo C di circa l'80%.

I rischi operatori di tali pazienti, possono essere raggruppati nelle seguenti categorie:

- Infettivi: sepsi, infezioni urinarie, infezioni della parete
- Respiratori: intubazione prolungata, pneumotorace iatrogeno, pneumopatie

- Sanguinamento: operatorio o post-operatorio
- Renali: insufficienza renale acuta
- Cardiaci: arresto cardiaco, ischemia
- Neurologici: ischemie cerebrali in corso di operazione
- Generali: complicanze della patologia di base in corso di intervento

Studi retrospettivi e di metanalisi [206-209] hanno evidenziato quali sono i parametri che possono essere maggiormante associati a tali rischi:

- Alto ASA
- Basso Ematocrito (HCT)
- Interventi prolungati
- Età avanzata

La calcolosi della colecisti è molto frequente nel paziente cirrotico. Studi recenti hanno dimostrato che la prevalenza nel cirrotico è di circa il 30%, contro il 13% nel soggetto non cirrotico. Nei pazienti con colelitiasi sintomatica e/o complicata può essere indicata la chirurgia video-laparoscopica, che è da preferirsi rispetto alla chirurgia laparatomica per il ridotto rischio di mortalità [210] e di sviluppo di aderenze, che comportano un aumento di rischio operatorio in corso di trapianto. Nei casi particolarmente a rischio, come i pazienti con litiasi della via biliare principale in stadio CTP B o C, può essere preso in considerazione l'utilizzo di stent da posizionare nel dotto cistico per evitare interventi chirurgici.

La prevalenza di ernia addominale/inguinale nel cirrotico con ascite scompensata è del 20% e la recidiva di tale problematica dopo intervento e del 60% [211-213] L'intervento correttivo è da considerarsi utile ed indispensabili in quei soggetti che presentino complicanze erniarie quali:

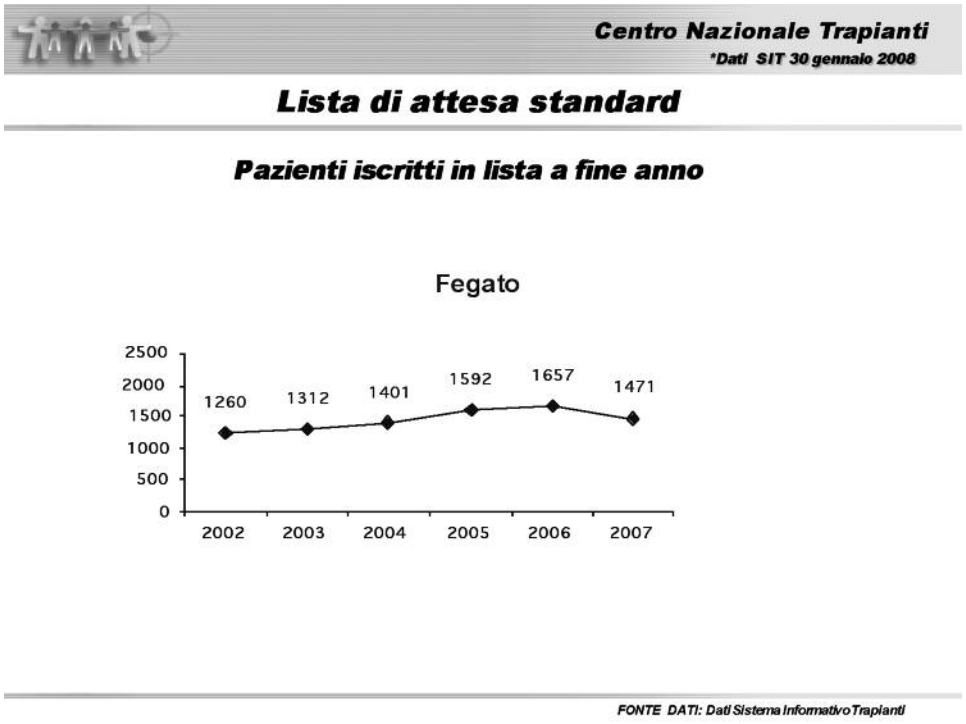
- Strozzamenti
- Incarcerazioni
- Intasamenti
- Processi necrotici cutanei

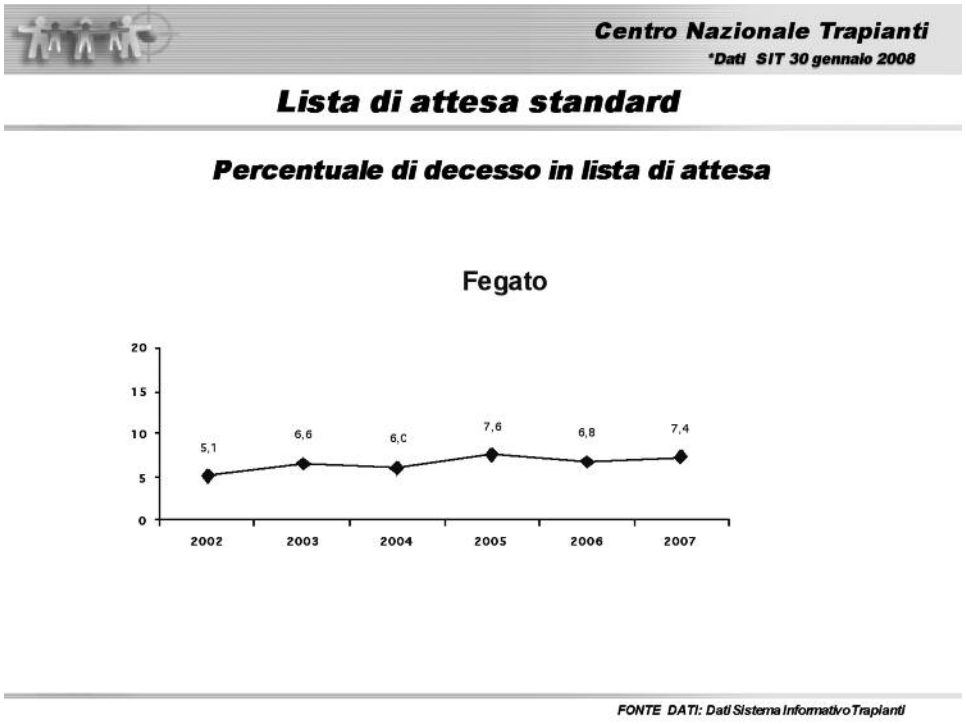
Le emorragie addominali più frequenti sono conseguenza di procedure percutanee diagnostiche o terapeutiche (biopsie, PEI, RF). Una emorragia intraperitoneale non di minima entità e diffusa a tutta la cavità addominale pone l'indicazione ad una toilette chirurgica addominale anche se si è raggiunta emostasi e quindi non esiste più sanguinamento attivo per il rischio di sepsi [214,215] e di fibrosi tra i visceri (peritonite plastica), che rappresenta una condizione di grave aumento dei rischi chirurgici in corso di trapianto. Un approccio video-laparoscopico precoce associata a terapia antibiotica rappresenta la migliore soluzione in tali circostanze.

6. La mortalità in lista di attesa in Italia

I dati ufficiali di mortalità in lista di attesa in Italia dal 2002 al 2007, consultabili sul sito web del Centro Nazionale Trapianti, sono indicati nella tabella sottostante, unitamente al numero di pazienti iscritti in lista di trapianto di fegato nello stesso periodo. La media nazionale di mortalità in lista, compresa tra 5.1 e 7.4%, con un evidente trend in crescita, è verosimile non rispecchi in modo completo la mortalità dei pazienti potenzialmente candidabili al trapianto. Infatti essa non tiene conto né della quota di "under referral" (cioè del mancato riferimento del paziente candidabile al trapianto ai centri trapianto nazionali), relativamente alla quale non si dispone di dati in Italia, salvo la diffusa percezione

che essa sia ancora molto estesa, alla luce dei dati ufficiali di mortalità per malattie epatiche; né della quota di pazienti riferiti ai Centri Trapianto ma ai quali sia stato negato l'accesso in lista (per esempio per malattia troppo avanzata o per lista bloccata, o per peggioramento !





BIBLIOGRAFIA

1. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatis B virus recurrence. Liver Transplant 2005;11:402-409.
2. Perrillo RP, Wright T, Rasela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial assess lamivudine mono-therapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. Hepatology 2001;33:424-432.
3. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for pre- and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B. Liver Transplant 2007;13:349-360).
4. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. Hepatology 2002;36:1408-1415.
5. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539.
6. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection il liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. Lancet 1996;348:1212-1215.
7. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. Gastroenterology 1993;104:1116–1121.
8. Lok AS, Lai CL, Leung N et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;125:1714-1722.
9. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of Adefovir resistant HBV during four years of Adefovir Dipivoxil (ADV) Therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB) [Abstract]. J Hepatol 2005;42:17.
10. Tan J, Lok ASF. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. Liver Transpl 2007;13:323-326.
11. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. HEPATOLOGY 2002;36:219-226
12. Thomas RMBJ, Guzman-Hartman G, Yong S, et al. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. Liver Transpl 2003;9:905–915.
13. Forns XG-RM, Serrano T, Feliu A, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 2003;39:389–396.
14. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. Liver Transpl 2003;9:S90–S94.
15. Wiesner e Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. AASLD practice guideline: diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.
16. Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;42:S65-S74.
17. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peg-interferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. J Hepatol 2007;42:206-212.
18. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. Hepatology 2004;39:1655-62.
19. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: The National Hemochromatosis Transplant Registry. Gastroenterology 2005;129:494–503.
20. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med 1985;313:1256–1262.
21. Dabestani A, Child JS, Perloff JK, et al. Cardiac abnormalities in primary hemochromatosis. Ann N Y Acad Sci 1988;526:234–244.
22. Farrell FJ, Nguyen M, Woodley S, et al. Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis. Hepatology 1994;20:404-410.
23. Lazardis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. In: Schiff AR, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Disease of the liver, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2007:665-677.
24. Lee YM, Kaplan MM. ACG practice guidelines committee. Practice guidelines for management of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 528-534.
25. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, et al. Primary sclerosing cholangitis: Summary of a workshop. Hepatology 2006;44:746-764.
26. Bjøro K, Schrumpf E. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2004;40:570-577.
27. Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:933-948.
28. Vidal V, Joly L, Perreault P, Bouchard L, Lafortune M, Pomier-Layrargues G. Usefulness of transjugular intrahepatic

portosystemic shunt in the management of bleeding ectopic varices in cirrhotic patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2006;29:216–219
29. James SP. Primary biliary cirrhosis. In: Schiff AR, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Disease of the liver, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2007:679-695.
30. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000; 31:1005-1013.
31. Mayo M, Handem I, Saldana S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. Hepatology 2007;45:666-674.
32. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004;99:1105-1110
33. Melzi ML, Kelly DA, Colombo C, Jara P, Manzanares J, Colledan M, et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. Transplant international 2006;19:726–731
34. Bell SC, Shepherd RW. Optimising nutrition in cystic fibrosis. J Cyst Fibrosis 2002;1:47–50.
35. Colombo C, Costantini D, Rocchi A, et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. Transpl Int 2005;18:246.
36. Kotru A, Sheperd R, Nadler M, Chapman W, Huddleston C, Lowell J. Combined Lung and Liver Transplantation: the United States Experience. Transplantation 2006;82:144
37. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease.Liver Transpl 2001;7:238-45.
38. Di Bisceglie AM, Befeler AS. Nodular and cystic lesions. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Diseases of the Liver. LWW, Philadelphia, 2007
39. Rakela J, Kurtz SB, McCarthy JT, et al. Fulminant Wilson's disease treated with postdilution hemofiltration and orthotopic liver transplantation.Gastroenterology 90: 2004-2007, 1986.
40. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease. Transfusion 38: 327-331, 1998.
41. Matsumura A, Hiraishi H, Terano A. Plasma exchange for haemolytic crisis in Wilson disease. Ann Intern Med 131: 866, 1999.
42. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, et al. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. J Hepatol 31: 1080-1085, 1999.
43. Sen S, Felldin M, Steiner C, et al. Albumin dialysis and molecular adsorbents recirculatiig system (MARS) for acute Wilson's disease. Liver Transpl 2002;8:962-3671.
44. Nagata Y, Uto H, Hasuike S, et al. Bridging use of plasma exchange and continuous hemodiafiltration before living donor liver transplantation in fulminant Wilson's disease. Internal Medicine 2003;42:967-970.
45. Aydinli M, Harmanci O, Ersoy O, et al. Two unusual cases with Wilson's disease: hepatoma and fulminant hepatitis treated with plasma exchange.J Natl Med Assoc. 2006;98:1989-91.
46. Roche-Sicot J, Benhamou JP. Acute intravascular hemolysis and acute liver failure associated as a first manifestation of Wilson's disease. Ann Intern Med 1977;86:301-303.
47. Hamlyn AN, Gollan JL, Douglas AP, Sherlock S. Fulminant Wilson's disease with haemolysis and renal failure: Copper studies and assessment of dialysis regimens. Br Med J 1977;2:660-662.
48. Cardenas A, Gine`s P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. Journal of Hepatology 2005;42:S124–S13
49. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266 Cardenas A, Gine`s P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. Journal of Hepatology 2005;42:S124–S133
50. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD Gastroenterology 2006;130:1652–1660
51. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navata M, Taura' P, Mas A et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. Gastroenterology 2006;130:1135–1143
52. Gerbes AL, Gulberg V, Gine`s P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, VPA Study Group, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. Gastroenterology 2003;124:933–939.
53. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. J Am Soc Nephrol 1994;4:1522–1530
54. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome

in cirrhosis. A consensus workshop of International Ascites Club. Gut 2007;56:1310-8.
55. Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, Chinnakotla S, Goldstein RM, Levy MF et al. Hepatorenal Syndrome: a Proposal for Kidney After Liver Transplantation (KALT) LIVER TRANSPLANTATION 13:838-843, 2007
56. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, Balzola F, Morgando A, Rizzetto M, Marzano A. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: A prospective, randomized, unblinded, pilot study. J Hepatol. 2007;47:499-505
57. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve Ph, Fallon MB, on behalf of the ERS (European Respiratory Society) Task Force-PHD Scientific Committee. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). J Hepatol 2005;42:924–927.
58. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:141-159.
59. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. J Hepatol 2006;45:617-625.
60. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. On behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee ERS Task Force PHD Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J 2004;24:861–880.
61. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1995;122:521–529.
62. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. Thorax 1992;47:897–902.
63. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. Clin Chest Med 1996;17:115–123.
64. Ramsay MA. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary sindrome, and liver transplantation. Int Anesthesiol Clin 2006;44:69-82
65. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. Hepatology 1997; 25:1282–1284.
66. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 1998;11:1153–1166.
67. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary hepatic vascular disorders: a task force report. Eur Respir J 2004;24:861–880.
68. Ramsay MA.Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary sindrome, and liver transplantation. Int Anesthesiol Clin 2006;44:69-82
69. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:141-159.
70. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant 2000;6:453–458.
71. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003; 37:401–409
75. Rodriquez-Roisin R, Krowka MJ, Herve PH, Fallon MB, ERS (European Respiratory Society) Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Journal of Hepatology 2005; 42: 924–927.
73. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363: 1461–1468.
74. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Hepatology 1999;30:641–648.
75. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 1997;63:604–606.
76. McLaughlin VV, Genthner RN, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1999;130:740–743.
77. Rubin LJ, Roux S. Bosantan: a dual endothelin receptor antagonist. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11:991–1002.
78. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2005;24:498–500.
79. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2006;28:563-567.
80. Daghfous R, El Aidli S, Zaiem A et al. Sildenafil-associated hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 2005;100:1895-1896.

81. Provencher S, Herve P, Jais X et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology 2006;130:120-126.
82. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant 2000;6:443–450
83. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl 2004;10:174–182.
84. Ramsay MA. Perioperative mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant 2000;6:451–452.
85. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transplant Surg 1997;3:494–500
86. Sussman N, Kaza V, Barshes N, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. Am J Transpl 2006;6:2177-2182.
87. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. Am J Transpl 2007;7:1-7.
88. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. Liver Transplant 2001;7:745–749
89. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W, Abecasis R, Rios H, Guevara M. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. J Hepatol. 2000 Oct;33(4):564-9
90. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forne M, Planas R, Banares R, Castells L, Jimenez De Anta MT, Arroyo V, Rodes J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology. 1996 Oct;111(4):1011-7
91. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterol Clin North Am. 1992 Mar;21(1):257-75
92. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, Rush DN, Vazquez MA, Weir MR; American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant. 2001;1 Suppl 2:3-95
93. Arguedas MR, Mc Guire BM, Fallon MB, Abrams GA The use of screening and preventive therapies for gastroesophageal varices in patients referred for evaluation of orthotopic liver transplantation AJG 2001:96: 833-837
94. Portal Hypertension IV- Proceedings from the 4th Baveno International Consensus Workshop. Ed Roberto De Franchis, Blackwell Publishing 2005
95. D'Amico G, Garcia Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressare gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review Gastroenterology 2006,131:1611-24
96. Norberto L, Polese L, Cillo U, Grigoletto F, Burroughs AK, Neri D, Zanus G, Boccagni P, Burra P, D'Amico DF. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation Liver Transpl. 2007 Mar 16; [Epub ahead of print]
97. Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, Popescu I.Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantationHepatogastroenterology. 2006 Jul-Aug;53(70):552-7
98. Cardenas A, Gines P Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation Jour of Hep 2005; S124-S133
99. Millis JM, Martin P, Gomes A, Shaker A, Colquhoun SD, Jurim O, Goldstein L, Busuttil RW. TIPS: impact on liver transplantation Liv Transpl Surg 1995; 1:229-33
100. Somberg KA, Lombardero MS, Lawlor SM, Ascher NL, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK A controlled analysis of TIPS in liver transplant recipients. Transplantation 1997: 63: 1074-9
101. Rosado B, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: an update. Liver Transpl. 2003;9:207-17
102. Riggio O, Angeloni S, Merli M et al TIPS for patients awaiting ortothopic liver transplantation 2003: 9: 999-1000.
103. Mullen KD, Dasarathy S. Hepatic encephalopathy. Schiff's Diseases of the Liver 1999; 1: 545-581
104. Cordoba J, Blei AT. Hepatic encephalopathy. Schiff's Disease of the Liver 2003; 595-62
105. Zamora CA, Sugimoto K, Tsurusaki M, Yamaguchi M, Izaki K, Taniguchi T et al. Portosplenic blood flow separation in a patient with portosystemic encephalopathy and a spontaneous splenorenal shunt. J Vasc Interv Radiol 2004; 15:875–879
106. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patints with cirrhosis. V. Mazzaferro, E.Regalia, R.Doci et al. N Engl J Med 1996; 334:693-699.
107. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list bifore liver transplantation. P.Majno, E.Giostra, P.Morel et al. J Hepatol 2005; 42:134-143.

108. Hepatocellular carcinoma screening in patients waiting for liver transplantation: a decision analytic model. S. Saab, D. Ly, J. Nieto et al. Liver Transpl 2003; 9: 672-681.
109. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systemic review. K.A. Gebo, G. Chander, M.W.Jenkes et al. Hepatology 2002; 36: S84-S92.
110. The development of de novo hepatocellular carcinoma in patients on a liver transplant list: frequency, size and assessment of current screening methods. D.H. Van Thiel, S. Yong, S.D. Li et al. Liver Transpl 2004; 10:631-637.
111. Schwartz M, Roayaie S, Uva P. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation Am J Transplant. 2007;7:1875-81
112. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology 1985 Aug;89(2):279-86.
113. Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology 2000 Sep;32(3):466-70.
114. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology 2000 Mar;31(3):587-91.
115. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. J Hepatol 2004 May;40(5):736-41.
116. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut 2005 May;54(5):691-7.
117. Settmacher U, Nussler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. Clin Transplant 2000 Jun;14(3):235-41.
118. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. Ann Surg 1991 Mar;213(3):199-206.
119. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. Aliment Pharmacol Ther 2006 Mar 15;23(6):767-75.
120. Bauer J, Johnson S, Durham J, Ludkowski M, Trotter J, Bak T, Wachs M. The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis. Liver Transpl 2006;12:1544-1551
121. Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. Hepatology 2004 Feb;39(2):500-8.
122. Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres. J Hepatol 2006 Mar;44(3):520-8.
123. Cruz E, Ascher NL, Roberts JP, Bass NM, Yao FY. High incidence of recurrence and hematologic events following liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. Clin Transplant 2005 Aug;19(4):501-6.
124. Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, Muiesan P, Portmann B, Mufti GJ, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. Transplantation 2002 Mar 27;73(6):973-7.
125. Bauer M, Winning J and Kortgen A. Liver failure. Current Opinion in Anaesthesiology 2005;18:111–116
126. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Review article: non-biological liver support in liver failure Aliment Pharmacol Ther 2006 23, 351–363
127. Yu JW, Wang GQ and Li SC. Prediction of the prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis using the MELD scoring system. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006; 21:1519–1524
128. J . O'Grady Personal view: current role of artificial liver support devices Aliment Pharmacol Ther 2006 23, 1549–1557
129. Renal Replacement Therapy in patient with chronic liver disease. C.S. Howard, I. Teitelbaum Seminars in Dialysis 2005;18:212-216.
130. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. R.Moreu, D. Lebrec. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007;21:111-123.
131. Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated? C.L. Davis Liver Transplant. 2005;11:S35-44.
132. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navata M, A Mas et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival Hepatology 2006;44:1288-1295
133. Patt CH, Fairbanks KD, Thuluvath PJ.Renal Insufficiency May Partly Explain Chronic Anemia in Patients Awaiting Liver Transplantation. Digestive Diseases and Sciences 2004; 49:629–632
134. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. Hepatology. 2006 Sep;44(3):746-64.

135. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterol Clin North Am. 1992 Mar;21(1):257-75
136. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navata M, A Mas et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival Hepatology 2006;44:1288-1295
137. van Saene HK, Silvestri L, Bams JL, van der Voort PH, Zandstra DF. Selective decontamination of the digestive tract: use in liver transplantation is evidence based. Crit Care Med. 2003 May;31(5):1600-1
138. Patel R, Allen SL, Manahan JM, Wright AJ, Krom RA, Wiesner RH, Persing DH, Cockerill FR, Thompson RL. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. Liver Transpl. 2001 Jan;7(1):27-31.
139. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, Marino IR. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2000 Feb;30(2):322-7
140. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007 Mar 6;146(5):340-54
141. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis.Transplantation 2002;74:892-895
142. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, Gonzalez J, Navasa M, Rimola A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. Transplantation. 2002 Nov 27;74(10):1381-6.
143. Blair JE. Coccidioidomycosis in liver transplantation. Liver Transpl. 2006 Jan;12(1):31-9.
144. Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. Transpl Infect Dis. 2001 Sep;3(3):161-7
145. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. Transplantation. 2001 Apr 15;71(7):910-3
146. Wreghitt TG, Gray JJ, Pavel P, Balfour A, Fabbri A, Sharples LD, Wallwork J. Efficacy of pyrimethamine for the prevention of donor-acquired Toxoplasma gondii infection in heart and heart-lung transplant patients. Transpl Int. 1992 Sep;5(4):197-200
147. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Cacciarelli TV. Who among cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients is at risk for cytomegalovirus infection? Liver Transpl. 2005 Jun;11(6):700-4
148. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Ann Intern Med. 2005 Dec 20;143(12):870-80
149. Green M, Cacciarelli TV, Mazariegos GV, Sigurdsson L, Qu L, Rowe DT, Reyes J. Serial measurement of Epstein-Barr viral load in peripheral blood in pediatric liver transplant recipients during treatment for posttransplant lymphoproliferative disease. Transplantation. 1998 Dec 27;66(12):1641-4
150. Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P, Pozzetto A, Monini P, Sarmati L, Farchi F, Tisone G, Piazza A, Pisani F, Angelico M, Leone P, Citterio F, Ensoli B, Rezza G. Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. J Infect. 2001 Oct;43(3):195-9
151. NCI Statement Mammography Screening
152. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Genetic familial High-Risk assessment breast and ovarian, 2005
153. Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for assurance in cervical cancer screening against cancer programme. Eur J Cancer 1993.
154. Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon, IARC Scientific Publications, 1986; 76: 185-95.
155. Lu HK,Patterson AP,Wang L.Selection of Potential Markers for Epithelial Ovarian Cancer with Gene Expression Arrays and Recursive Descent Partition Analysis. Clin Can Res,2004; 10:3291-3300
156. Concato J et al. The Effectiveness of Screening for Prostate Cancer. Arch Intern Med. 2006;166:38-43.
157. Linee guida AIOM 2006
158. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2006;56:143–159
159. Sanchez AJ, Aranda- Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. Liver Transplantation 2006; 12 (9): 1310-1316.
160. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients. Transplantation 2001; 72 (4): 666-670.
161. Figuereido F, Dickson ER, Pasha T et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. Transplantation 2000; 70 (9): 1347-1352.

162. Shahid M, Johnson J, Nightingale P, and Neuberger J. Nutritional Markers in Liver Allograft Recipients. Transplantation 2005; 79: 359-362.
163. Weiman A, Kuse ER, Bechstein WO et al Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Result of a questionnaire from 16 European transplant Units. Transplant Int 1998: 11: S 289.
164. Le Cornu K, Mc Kiernan FJ, Kapadia SA, Neuberg JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. Transplantation 2000; 69: 1364.
165. Nair S, Cohen DB, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ. Postoperative morbidity, mortality, costs and long term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. The American Journal of Gastroenterology 2001; 96: 842-845.
166. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States Hepatology 2002; 35: 105-109.
167. Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB. Implementation of vaccination in patients with cirrhosis. Dig Dis Sci 2002;47:384-387.
168. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Weisner RH et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology 1997;113:1668-1674.
169. Schirren CA, Jung MC, Zachoval R, Diepolder H, Hoffmann R, Riethmuller G, Pape GR. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions. Clin Exp Immunol 1997;108:144-150.
170. Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:359-361.
171. Loniaz C, Ramon de Juanes J, Moreno Gonzales E, Lopez A, Lumbreras C, Gomez R et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. Hepatogastroenterol 1997;44:235-238.
172. Engler S, Sauer P, Golling M, Klar EA, Benz C, Stremmel W, Kallinowski B. Immunogeniticity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:363-367.
173. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2001;4:314-320.
174. Dominguez M, Barena R, Garcia M, Lopez-Sanroman A, Nuno J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. Liver Transpl 2000;6:440-442.
175. Nevens F, Zuckerman JN, Burroughs AK, Jung MC, Bayas JM, Kallinowski B, Rivas EF, Duvoux C, Neuhaus P, Saliba F, Buti M, Zarski JP, Pons F, Vanlemmens C, Hamtiaux V, Stoffel M. Immunogenicity and safety of an experimental adjuvanted hepatitis B candidate vaccine in liver transplant patients. Liver Transpl 2006;12:1489-1495.
176. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286-290.
177. Manns MP, Schuler A. Risk of hepatitis A supeinfection in patients with underlying liver disease. Acta Gastroenterol Belg 1998;61:206-209.
178. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fourneau M, Safary A, Clemens R, Krause DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998;27:881-886.
179. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, Henderson JM, Carey WD. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. Am J Gastroenterol 1999;94:1601-1604.
180. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. Hepatology 2001;34:28-31.
181. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. Am J Med 2005 Oct;118 Suppl 10A:21S-27S.
182. Duseja A, Sharma S, Das K, Dhiman RK, Chawla YK. Is vaccination against hepatitis A virus required in patients with cirrhosis of the liver? Trop Gastroenterol 2004;25:162-163.
183. Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry RM, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. Arch Intern Med 2000;160:113-115.
184. Cheong HJ, Song JY, Park JW, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, Cho HI, Kim TG, Kim WJ. Humoral and cellular immune responses to influenza vaccine in patients with advanced cirrhosis. Vaccine 2006;24:2417-2422.
185. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. Vaccine 2002;20 Suppl 5:B33-35.
186. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:311-313.

187. Ramos JM, Cuenca M, Fernandez ML. Retrospective and comparative study of pneumococcal bacteremia in patients with chronic hepatopathy. An Med Interna 1996;13:313-316.
188. McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. J Infect Dis 2000;181:757-760.
189. Krahn LE, DiMartini A. Psychiatric and Psychosocial Aspects of Liver Transplantation. Liver Transplantation 2005;11:1157-1168
190. Levenson JL, Olbrisch ME. Psychosocial evaluation of organ transplant candidates. A comparative survey of process, criteria, and outcomes in heart, liver, and kidney transplantation. Psychosomatics. 1993;34:314-323
191. Chacko R, Harper R, Gotto J, et al. Psychiatric interview and psychometric predictors of cardiac transplant survival. Am J Psychiatry 1996;153:1607–1612
192. Christopherson LK. Cardiac transplantation: a psychological perspective. Circulation 1987;75:57-62
193. Surman OS. Psychiatric aspects of liver transplantation. Psychosomatics 1994;35:297-307
194. Riether AM, Smith SL, Lewison BJ, et al. Quality-of-life changes and psychiatric and neurocognitive outcome after heart and liver transplantation. Transplantation. 1992;54:444-450
195. Dew M, Kormos R, Roth L, et al. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1999;18:549–62
196. Klapheke M. The role of the psychiatrist in organ transplantation.Bull Menninger Clin 1999;63:13-39.
197. Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Weisner R, Edwards E, Freeman R, et al. Gastroenterology. 2003; 124:91-96.
198. Management strategies in alcoholic liver disease. Tilg H, Day C. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007;4:24-34.
199. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2004.
200. How many cravings? Pharmahological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, et al. Neuropsycobiology. 2005;27:7-1.
201. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Alcohol Alcohol. 2002;37:504-508.
202. Pungpapong S, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:582-587
203. Jain A, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. Transplantation 2000;70:1335-1342.
204. Jimenez C, Manrique A, Marques E, Ortegz P, Loinaz C, Gomez R, Meneu JC, Abradelo M et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation Transplant International 2007;20:57–63.
205. Robert M. Weinrieb, Rebecca Barnett,3 Kevin G. Lynch,1,4 Maria DePiano, Alfred Atanda, and Kim M. Olthoff. A Matched Comparison Study of Medical and Psychiatric Complications and Anesthesia and Analgesia Requirements in Methadone-Maintained Liver Transplant Recipients. Liver Transpl 2004;10:97-106
206. Cheung RC, Hsieh F, Wang Y, Pollard JB. The impact of hepatitis C status on postoperative outcome. Anesth Analg. 2003;97(2):550-4,
207. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. Surgery 1997; 122: 730–6.
208. Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. Arch Surg 1997; 132: 880–5.
209. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. Ann Surg 1984; 199: 648–55
210. Saeki, H, Korenaga, D, Yamaga, H, Mawatari, K, Orita, H, Itasaka, H, Yano, K, Maekawa, S, Muto, Y, Ikeda, T, Sugimachi, K (1997) "A comparison of open and laparoscopic cholecystectomy for patients with cirrhosis." Surg Today 27: 411-413
211. Marsman HA, Heisterkamp J, Halm JA, Tilanus HW, Metselaar HJ, Kazemier G. Management in patients with liver cirrhosis and an umbilical hernia.Surgery. 2007;142(3):372-5.
212. Sarit C, Eliezer A, Mizrahi S.Minimally invasive repair of recurrent strangulated umbilical hernia in cirrhotic patient with refractory ascites.Liver Transpl. 2003;9(6):621-2.
213. Belghiti J, Durand F.Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. Semin Liver Dis. 1997;17(3):219-26.
214. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med. 2004;350(16):1646-54
215. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353(21):2254-61.

Capitolo 7

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI URGENZA E DI PRIORITÀ NELLE LISTE DI ATTESA

1. Introduzione

La scelta delle modalità per stabilire la priorità in lista è un argomento centrale nell'attività di trapianto di fegato. Il processo decisionale che porta alla scelta del ricevente non può infatti prescindere dalla stretta osservanza dei principi di giustizia/equità e efficienza/redditività. Cruciale nel processo decisionale è il raggiungimento del punto di equilibrio che consente di utilizzare in maniera ottimale una risorsa tuttora scarsa. E' ormai ampiamente accettato che l'elemento principale da tenere in considerazione sia la gravità del paziente e che ad essa vada rapportata ogni altra considerazione.
Il modello cui tutto il mondo si è prevalentemente ispirato per stabilire la priorità in lista è sempre stato quello americano. Fino al 2002 i pazienti venivano categorizzati in classi di gravità clinica, all'interno delle quali discriminante era il tempo di attesa. Il sistema UNOS (United Network for Organ Sharing) è stato ed è tuttora il principale riferimento mondiale. Dal 27 febbraio 2002 in ambito UNOS è stato adottato come metro di misura lo score prognostico MELD (Model for End-stage Liver Disease), che progressivamente si è imposto come strumento per la valutazione della gravità clinica dei pazienti. Per la sua semplicità, nonostante alcuni limiti, si è imposto anche come strumento di allocazione di organi condivisi da più centri o regioni. In Europa viene oggi largamente impiegato come strumento di misura, insieme ad altri parametri, e in diversi ambiti è utilizzato anche come strumento di allocazione. In Francia, ad esempio, è attiva una lista unica nazionale gestita sulla base dello score MELD.
L'introduzione di questo strumento ha fatto emergere negli Stati Uniti la presenza di notevoli disomogeneità fra i diversi centri trapianto sia nei criteri di immissione dei pazienti in lista che in quelli di attribuzione della priorità in lista (1). L'introduzione del MELD ha consentito per la prima volta di misurare su grandi numeri le relazioni tra gravità clinica e sopravvivenza in lista e dopo trapianto. Tuttavia la maggior parte dei dati oggi disponibili sono ancora basati su analisi retrospettive di casistiche storiche e generalmente le sopravvivenze sono valutate dal momento del trapianto e non con un approccio "intention to treat", cioè dal momento dell'inserimento in lista. Ne consegue che il livello di evidenza di questi studi è spesso modesto. A ciò si aggiunga che le situazioni in cui la sola stima della gravità clinica sulla base del punteggio MELD non rende ragione del rischio reale di morire in lista di attesa sono numerose, così come il MELD è spesso inadeguato a predire il rischio di uscire dalla lista stessa per l'emergenza di complicanze. Per queste situazioni cliniche sono stati pertanto proposti correttivi al modo di utilizzo dello score MELD, che sono attualmente oggetto di ampio dibattito internazionale. Esistono anche evidenze di limiti intrinseci alla modalità di misurazione del punteggio MELD, così come proposte per correggerlo e suggerimenti sulla possibilità di integrarlo con altri parametri capaci di raffinare la sua capacità predittiva.
Il pregio principale del MELD appare essere, oltre alla sua capacità di predire il rischio di morte nel breve periodo, la sua semplicità ed oggettività. Ciò consente di disporre di uno strumento prognostico indipendente dal giudizio di chi lo utilizza e quindi particolarmente utile per la gestione di liste numerose.

In Italia l'utilizzo del MELD, sebbene largamente estesosi nel corso dell'ultimo biennio, non è ancora entrato nella prassi comune a livello nazionale. Dal 2006 è stata istituita dal CNT una Commissione sull'utilizzo del MELD, la quale sta elaborando proposte attuative in tale senso, non ancora operative. Ne consegue che al momento non esistono dati su ampi numeri sulla distribuzione del MELD a livello nazionale, né per quanto riguarda i valori all'ingresso in lista, né al momento del trapianto, se non i dati preliminari raccolti nel corso dell'ultimo semestre 2007 nel corso dello Studio Osservazionale Liver-Match, condotto dall'A.I.S.F. in collaborazione con quasi tutti i centri trapianto italiani e con il CNT.

I dati ufficiali relativi alla tipologia dei pazienti iscritti in lista e di quelli trapiantati in Italia nel periodo 1 gennaio 2006-30 giugno 2007 sono largamente incompleti su base nazionale. Essi consentono tuttavia di osservare, come mostrato nella tabella n.1, una notevole disomogeneità per molti dei parametri critici relativi alla composizione ed alla gestione della lista di attesa. Ciò include una notevole eterogeneità nel flusso dei pazienti in lista, nella numerosità complessiva dei pazienti iscritti nei singoli centri, non sempre correlata con il numero di trapianti eseguiti, il che denota diverse strategie di comportamento, evidentemente anche conseguenti alla applicazione più o meno stringente, o assente, di strumenti di valutazione della severità clinica, come il MELD. Ne consegue altresì che vi è disomogeneità anche nelle percentuali di mortalità in lista (per quanto essa apparentemente relativamente contenuta), così come nella percentuale di rifiuto di organi.

Tabella 1
Flusso dei pazienti in lista di trapianto di fegato in Italia e numerosità delle liste di attesa per singolo Centro. Periodo di analisi 01-01-2006 - 30.06.2007
Fonte: Centro Nazionale Trapianti

CENTRO	Numero di iscritti in lista al 01-01-2006	Numero di iscritti in lista al 30-06-2007	% di decessi in lista	Numero di trapianti effettuati
A	12	23	10.5 %	42
B	58	69	5.7 %	118
C	278	326	9.8 %	132
D	10	7	10.3 %	42
E	42	47	10 %	48
F	33	56	5.5 %	209
G	32	27	9.2 %	20
H	11	99	8.6 %	92
I	32	38	5.7 %	51
L	13	11	1.8 %	43
M	150	172	10.9 %	76
N	174	83	7.4 %	88
O	173	181	9.6 %	91
P	242	208	13.3 %	64
Q	56	21	2.7 %	167
R	25	19	7.6 %	37
S	20	16	8.7%	47
T	26	22	9.6 %	33
U	77	75	16.3 %	36
V	20	25	9.1 %	40
Y	8	6	4.8 %	31
ITALIA	**1.592**	**1.531**	**8.83 %**	**1.507**

Anche la severità clinica dei pazienti inscritti in lista di attesa, attualmente valutabile su ampi numeri solo secondo lo stato UNOS, è notevolmente eterogenea tra i diversi Centri, come mostrato nella tabella 2. Indipendentemente dall'incompletezza dei dati trasmessi, si può notare che in alcuni Centri vi è netta prevalenza di pazienti in status UNOS 3 (cioè pazienti clinicamente stabili), mentre in altri prevalgono pazienti in status UNOS 2b, cioè con complicanze di malattia o scompenso clinico. Non si dispone peraltro attualmente di dati Nazionali sulla severità clinica al momento del trapianto. Di qui l'evidente necessità di dotarsi al più presto di un sistema di rilevamento e valutazione dei dati completo ed oggettivo, indipendentemente dalle strategie da adottarsi per l'allocazione degli organi nel nostro Paese, la cui ottimizzazione necessita comunque di un sistema informativo adeguato.

Tabella 2
Numero iscritti in lista di trapianto in relazione allo status UNOS segnalato all'iscrizione. Periodo di analisi 01.01.2006- 30.06.2
Fonte: Centro Nazionale Trapianti

Status UNOS all'iscrizione in lista

CENTRO	Non classificati	1	2A	2B	3	4	Totale in lista al 30.6.07
A	1	1	1	12	7	1	**23**
B	17	2	3	21	22	4	**69**
C	-	2	14	156	108	46	**326**
D	2	-	-	-	4	1	**7**
E	11	-	-	12	4	20	**47**
F	12	-	-	26	18	-	**56**
G	1	-	-	15	11	-	**27**
H	10	6	2	53	28	-	**99**
I	3	-	1	22	12	-	**38**
L	3	-	-	7	1	-	**11**
M	1	-	6	19	89	57	**172**
N	5	-	1	38	38	1	**83**
O	16	7	4	35	94	25	**181**
P	25	-	3	54	98	28	**208**
Q	-	-	3	10	8	-	**21**
R	-	-	-	8	8	3	**19**
S	1	-	-	13	-	2	**16**
T	-	-	2	8	9	3	**22**
U	-	-	-	22	41	11	**75**
V	1	1	-	17	4	2	**25**
Y	1	-	1	2	1	1	**6**
ITALIA	**111**	**19**	**41**	**550**	**605**	**205**	**1.531**

2. Cosa indica e come si calcola il MELD score

Il MELD score, inizialmente proposto e validato nel 2001 (Kamath et al. Hepatology 2001) come indicatore di severità clinica a breve termine (per la stima di morte a 3 mesi) è stato adottato dall'UNOS a partire dal febbraio 2002, lievemente modificato, come strumento evidence–based per l'allocazione degli organi per tutti i potenziali candidati al trapianto di fegato, escluse le epatiti fulminanti. Come noto, il punteggio MELD considera solo 3 variabili oggettive: INR, bilirubina e creatinina. Si calcola applicando la seguente formula:

$$R = (0.957 \times \text{Log}_e [\text{creatinina mg/dL}] + 0.378 \times \text{Log}_e [\text{bilirubina totale mg/dL}] + 1.120 \times \text{Log}_e [\text{PT INR}] + 0.643) \times 10, \quad \text{arrotondato all'unità.}$$

Il punteggio MELD può variare da 6 a 40, corrispondente ad una gravità clinica crescente. Ad ogni punteggio corrisponde una probabilità definita di morte a 3 mesi. Il calcolo del punteggio MELD può essere facilmente effettuato collegandosi al sito http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html). Per questo algoritmo i valori minimi dei tre parametri corrispondono a 1 e il valore massimo di creatinina accettabile è 4 .Qualunque valore superiore viene calcolato come fosse 4. Inoltre se il paziente ha effettuato due dialisi nell'ultima settimana antecedente al calcolo del MELD la creatinina viene automaticamente impostata a 4 per il calcolo dello score.

3. E' possibile migliorare lo strumento MELD?

Numerosi studi hanno recentemente affrontato questo tema, con approcci diversi, dal miglioramento dello score CTP (3) al confronto tra MELD e valutazione clinica (4), senza riuscire a dimostrare un vantaggio di questi approcci rispetto al MELD.

Particolare attenzione è stata data alla valutazione del sodio, partendo dell'esperienza clinica che attribuisce rilevanza prognostica in termini di ridotta sopravvivenza nei pazienti cirrotici con bassi livelli di sodiemia. In uno studio prospettico (5) è stata provata l'efficienza predittiva di un modello che incorpora il valore dei livelli di sodio, in un range da 135 a 120. Al valore di MELD venivano aggiunti un numero di punti pari a 1.59 volte la differenza fra 135 e il valore misurato (massimo 1.59 x15). L'elevato numero di pazienti non gravi (MELD mediano 10.8) e il limitato numero di casi con iposodiemia rendono mal valutabile il dato..

Come già sottolineato, uno dei maggiori vantaggi dello score MELD consiste nella sua oggettività e facile ripetitività. E' stato tuttavia segnalato come la variabilità delle metodiche (in particolare INR e creatinina) (6) possa in certe situazioni comportare differenze talora significative, avvantaggiando o svantaggiando pazienti che eseguono gli accertamenti in laboratori diversi. Viene raccomandato, per quanto possibile, di uniformare le metodiche e, qualora questo non sia possibile, di tenere conto, per quanto riguarda creatinina e bilirubina, dei diversi range di normalità eventualmente presenti, omogeneizzando i dati e rapportandoli, analogamente a quanto viene abitualmente fatto per esprimere i livelli di transaminasi (7), ad un unico valore massimo normale.

Nella attuale situazione la Commissione ritiene che siano necessari ulteriori studi prima di introdurre il sodio nella formula del MELD nella pratica clinica

4. Il concetto di "survival benefit "

Studi recenti su ampie casistiche retrospettive UNOS hanno introdotto e quantificato il concetto di "survival benefit"(8), inteso come guadagno sulla sopravvivenza di pazienti sottoposti a trapianto di fegato confrontati con coloro che hanno la stessa gravità di malattia ma che non riescono ad accedere al trapianto, per differenti categorie di gravità clinica valutate con lo score MELD.
Il guadagno di sopravvivenza ad 1 anno dopo trapianto, rispetto al non trapianto è risultato più elevato per i riceventi con MELD progressivamente più alto, con particolare evidenza nei pazienti con MELD >18. Apparentemente non vi sono valori elevati di MELD oltre i quali il trapianto appare essere "futile".
Per valori di MELD <15, invece, non solo non è stato osservato "survival benefit" ma addirittura si profila un rischio di riduzione della sopravvivenza attesa dopo trapianto rispetto al non trapianto, in particolare per valori di MELD molto bassi, (6-11). In questo ambito, peraltro, l'aggravamento della malattia inteso come incremento del MELD avverrebbe, nell'arco di 1 anno solo nel 20% dei soggetti e tra questi, meno del 5% progredirebbe verso categorie superiori ove il "survival benefit" diviene significativo. Il limite di questo modello è rappresentato dalla breve durata dell'osservazione dopo il trapianto. E' infatti possibile che periodi di osservazione più lunghi possano spostare verso il basso la curva del "survival benefit".
In base ai dati della letteratura appare quindi prudente non trapiantare pazienti con MELD <15, se non associato ad altre patologie (es. HCC) (8).
Per ulteriori considerazioni relative al concetto di "survival benefit", specie in relazione alla problematica del matching donotore-ricevente si rimanda al capitolo n 3

5. Il processo di allocazione degli organi

L'introduzione del MELD, come già detto, ha reso evidenti negli USA differenze significative tra i centri afferenti al sistema UNOS per quanto riguarda la percentuale di riceventi trapiantati ad un basso livello di gravità clinica, in relazione al diverso rapporto tra composizione della lista e numero di donatori reperiti a livello locale. Per questo, negli Stati Uniti, recentemente è stato attivato un nuovo algoritmo di allocazione degli organi che salvaguarda prima l'allocazione regionale dei riceventi con MELD >15 prima di permettere una allocazione locale a riceventi con MELD <15. In una recente pubblicazione una simulazione che ha messo a confronto il nuovo e il vecchio algoritmo di allocazione, sembrerebbe dimostrare un aumento della percentuale di trapianto dei riceventi con MELD >15 (83% vs 72%). Questo è avvenuto per effetto della riduzione del numero, da 23 a 4, delle Donation Service Areas che avrebbero utilizzato localmente gli organi in riceventi con MELD <15 (9). Una esperienza preliminare in Inghilterra sembra inoltre suggerire che i pazienti con MELD alto possono ottenere un miglior "survival benefit" da una condivisione delle risorse da allocare (10).

L'epidemiologia delle malattie epatiche in Europa e soprattutto in Italia non è del tutto sovrapponibile a quella americana. L'unico studio di validazione del MELD in Europa, condotto da un singolo centro italiano, ha evidenziato un significativo miglioramento della sopravvivenza in lista con l'uso del MELD rispetto all'uso del CTP (11). Il sistema di allocazione dei fegati in Italia non è omogeneo e fatta salva l'allocazione nazionale delle urgenze (UNOS status1), è prevalente un'allocazione locale degli organi. In ambito NIT, comprendente 9/22 centri trapianto italiani, viene prevista l'allocazione

degli organi ai pazienti in status 2A (secondo la vecchia definizione UNOS) mediante un sistema di anticipo con restituzione. In ambito AIRT, i due centri dell'Emilia Romagna utilizzano una lista comune per i pazienti con MELD superiore a 20, nell'ambito della quale l'organo viene allocato al paziente più grave e non al centro trapianti.

5.1 Il MELD deve essere l'unico parametro di allocazione?

La disparità domanda/offerta rende necessario avere a disposizione un parametro oggettivo per ottimizzare l'allocazione degli organi e rispettare il principio che l'organo deve essere prioritariamente offerto al ricevente più grave. Il MELD risponde a questo criterio. Va comunque ricercato un equilibrio che consenta, in presenza di carenza di risorse, di considerare anche il paziente e la situazione con la maggiore probabilità di successo post-trapianto (principio di utilità). E' necessario quindi non solo considerare il "survival benefit" ma anche la probabilità di sopravvivenza a breve e lungo termine post trapianto nelle diverse condizioni per ottimizzare l'uso della scarsa risorsa fegato. Il MELD predice il rischio di mortalità in lista meglio di quella post-trapianto poiché i fattori che intervengono nella sopravvivenza post-trapianto, indipendenti dalla gravità clinica al trapianto, sono molteplici.

5.2 MELD e problema del matching donatore-ricevente

Uno degli strumenti per ridurre il numero di soggetti con malattia epatica terminale che non possono accedere alla risorsa trapianto è l'allargamento dei criteri di accettazione dei donatori. Il numero di *extended criteria donors* – ECD è progressivamente aumentato nel corso degli anni, fino a costituire circa un quarto di tutti gli organi trapiantati negli Stati Uniti nel triennio 2004-2006 (dati OPTN 2006), determinando sicuramente una riduzione della mortalità complessiva dei soggetti in lista d'attesa, ma con la conseguenza di sopravvivenze inferiori rispetto a quelle attese in soggetti di pari gravità ed affetti dalla stessa patologia che vengano trapiantati con organi "standard" (12,13,14). L'utilizzo di organi prelevati da ECD comporta quindi per il paziente un rischio ulteriore che si va ad aggiungere a quelli propri del trapianto. Questo rischio appare accettabile, da un punto di vista etico e dell'efficienza complessiva della "terapia trapianto di fegato", quando organi provenienti da ECD vengano utilizzati in soggetti con MELD elevato e quindi con un notevole rischio di "drop-out" dalla lista per decesso o perché divenuti troppo gravi per essere trapiantati. Al contrario, il rischio aggiuntivo per organi da ECD può apparire difficilmente giustificabile in soggetti con MELD biochimico basso e, quindi, con basso rischio di "drop-out" dalla lista, a meno di non considerare che comunque questi pazienti, in caso di non utilizzo di questi organi, sarebbero destinati con il tempo ad aggravarsi a loro volta in attesa del trapianto. Per una trattazione ulteriore di tale concetto, e della conseguente necessità di ottimizzare il matching tra donatore e ricevente si rimanda al capitolo n 3.

Un complesso modello di analisi decisionale, basata su dati UNOS, dati della letteratura e sull'opinione di esperti, suggerisce che, rispetto all'attesa di un organo standard, solo i soggetti con MELD>20 otterrebbero una maggiore sopravvivenza a un anno qualora fossero immediatamente trapiantati con organi da ECD (15). L'utilizzo di organi provenienti da ECD esclusivamente nei soggetti con MELD elevato è supportato anche dai dati di un ampio studio retrospettivo che mostra come il rischio aggiuntivo sulla sopravvivenza a breve termine degli organi da ECD non sia significativamente differente in diverse classi di MELD (13). E' stato suggerito, anche se non ancora dimostrato, che l'uso di donatori non ottimali in riceventi con MELD elevato possa portare a risultati peggiori, seppure ancora accettabili.

Al di là dell'assenza di studi prospettici che confermino i dati finora ottenuti e della mancanza di una definizione universalmente accettata di ECD, una allocazione degli organi da ECD basata esclusiva-

mente sulla gravità clinica non è del tutto esente da critiche in quanto la gravità clinica al momento del trapianto predice la sopravvivenza dopo trapianto meno efficacemente della mortalità in lista, come prevedibile (16-17).
Sono auspicabili studi che consentano di individuare un algoritmo per calcolare il "survival benefit" del paziente, non teorico, ma relativo all'organo disponibile, tenendo conto di molteplici variabili, dalle caratteristiche del ricevente, a quelle dell'organo, all'efficienza organizzativa del sistema di rinvenimento, all'esperienza del singolo centro trapianti.
La fattibilità di una valutazione quantitativa del rischio individuale a lungo termine prima del trapianto attraverso la valutazione delle caratteristiche e delle condizioni cliniche del donatore e del ricevente è stata dimostrata, sebbene solo con un singolo, per quanto ampio, studio retrospettivo (12).

6. Le eccezioni al MELD e loro modalità di gestione

Come già anticipato, sono numerose le situazioni in cui la semplice gravità clinica non rende ragione del rischio di morire in lista di attesa o di uscire dalla lista stessa per l'emergenza di complicanze. Per queste situazioni sono stati proposti correttivi al modo di utilizzo dello score MELD.

Elenco eccezioni al MELD considerate

Epatocarcinoma
Amiloidosi primaria
Polineuropatia Amiloidotica Familiare
Sindrome Epato-polmonare
Sindrome Porto-polmonare
Malattia policistica
Budd-Chiari
Trapianti combinati Fegato/Rene
Trapianti combinati Fegato/Polmone
Trapianti combinati Fegato/Cuore
Sindrome di Rendu-Osler
Emangioendotelioma epiteli ode
Tumori endocrini del tratto gastro-enterico
Adenomatosi multipla epatica
Malattie metaboliche e congenite
Malattia di Caroli con colangiti ricorrenti in terapia antibiotica continua
PSC o cirrosi biliare secondaria con stent biliare e/o colangiti ricorrenti e antibioticoterapia continua
Colangiocarcinoma (nell'ambito di studi clinici o protocolli di ricerca)
Neoplasie epatiche primitive dell'età pediatrica (nell'ambito di studi clinici o protocolli di ricerca)

Non esiste una modalità unica per affrontare il problema dei pazienti che non trovano una rappresentazione corretta nell'ambito della pura valutazione della gravità clinica. Sono state in generale perseguite due strade: quella di effettuare per la specifica patologia una stima del rischio di superare i criteri

di trapiantabilità o di morire in lista, e di esprimerlo con un valore di score MELD equivalente a tale rischio, oppure di aggiungere al MELD calcolato punteggi tali da far giungere il paziente in una zona della lista tale da renderlo trapiantabile in un tempo consono alla sua situazione. Entrambe le modalità presentano vantaggi e svantaggi, in funzione della numerosità e della gravità clinica dei pazienti in lista. Il primo approccio appare ottimale nei pazienti in cui il rischio di uscire dalla lista è solo minimamente legato alla malattia di fegato, ma appare meno efficiente quando la gravità intrinseca della malattia epatica è rilevante (come può accadere per l'HCC).

6.1 Epatocarcinoma (HCC)

Per quanto riguarda il punteggio da attribuire ai pazienti con epatocarcinoma i criteri adottati nei diversi centri in Italia e nel mondo non sono sempre coincidenti tra loro. Il criterio della gravità clinica legato alla cirrosi da molti autori ha ricevuto un ridotto peso, in quanto ritenuto non ben applicabile nel contesto di pazienti in cui l'indicazione al trapianto dovrebbe avvenire per il tumore piuttosto che per la insufficienza epatica. Anche la Commissione AISF, in analogia alle scelte effettuate in USA nel contesto di una allocazione secondo MELD, aveva suggerito, nella precedente versione delle linee guida (2002-2004), di attribuire un punteggio fisso ai pazienti con HCC, graduato in base allo stadio del tumore al momento dell'ingresso in lista. A questo punteggio potrebbe poi essere attribuito un punteggio aggiuntivo con il passare del tempo in lista, in quanto è poco probabile che il paziente possa raggiungere la cima della lista per il solo peggioramento della funzione epatica (chi peraltro avesse tale deterioramento, che superasse il suo punteggio corretto, passerebbe dal punteggio MELD corretto al punteggio "nativo" perdendo i punti HCC).

Negli USA, almeno fino a metà 2007, il sistema mantiene ancora questa impostazione concettuale: **ai pazienti inseriti in lista per HCC in stadio T2 (singolo HCC 2-5 cm o 2-3 HCC massimo di 3 cm) viene attribuito un punteggio fisso di 22 punti,** incrementato di un valore pari al 10% di rischio (circa 3 punti) ogni tre mesi (18). **Non vengono invece attribuiti punti agli HCC finchè in stadio T1 (singolo <2 cm) in quanto il rischio di morte o drop-out a breve termine legato al tumore viene considerato trascurabile** (inizialmente erano stati attribuiti punteggi più alti ai vari stadi del tumore, ma ne era derivato un tasso di allocazioni di fegati ai pazienti con HCC troppo elevato rispetto ai pazienti senza HCC).

L'attuale raccomandazione dal Centro Nazionale Trapianti italiano prevede un punteggio di MELD 22 punti per il T2, non ulteriormente incrementabili con il tempo. L'attribuzione di punti aggiuntivi ad HCC T1, precedentemente proposta, è stata recentemente eliminata, in accordo con la letteratura, in quanto eccessivamente premiante per i pazienti in stadio T1. **Questo modo di calcolare il rischio tuttavia non scende adeguatamente a livello individuale nello stimare il rischio di drop-out o morte in lista potrebbe essere oggetto di revisione in futuro**. E' infatti possibile, a titolo di esempio, che la prognosi di un paziente con nodulo di HCC di 4 cm sia ben diversa se il paziente ha un punteggio MELD di 8 (parameteri ematochimici sostanzialmente normali ed uno score CTP A) o se sia piuttosto un paziente con punteggio MELD di 20 (spesso in classe CTP C), con un ben diverso rischio di morte per epatopatia. Il rischio di drop-out dalla lista è infatti legato sia a possibili complicazioni legate alla severità dell'epatopatia sottostante, sia alla ridotta possibilità di trattamento curativo dell'HCC nel paziente in classe Child-Pugh C o talora anche solo in classe B. Attribuire quindi lo stesso punteggio a tutti i pazienti con HCC in lista potrebbe premiare troppo il paziente con funzione epatica ottimale rispetto alle reali necessità e penalizzare invece quello con funzione epatica compromessa. In effetti, in una recente esperienza italiana l'uscita dalla lista per insufficienza epatica/morte negli HCC è stata superiore a quella per progressione di malattia neoplastica anche qualora si fossero considerati rigidamente i criteri di Milano (19). Peraltro i pazienti in lista

per trapianto con HCC ed insufficienza epatica possono costituire anche un numero consistente dei candidati (41% Child-Pugh classe C, 53% classe B e 6% classe A in recente lavoro italiano che analizza i dati del periodo 2003-2004 (19) o rispettivamente 18%, 66% e 16% in un altro recente studio italiano) (20).
Un possibile sistema alternativo di allocazione degli organi secondo gravità clinica, che consideri sia la gravità dell'epatopatia di base, che quella legata alla neoplasia, è quello di sommare il punteggio MELD "nativo" cioè legato alla funzione epatica, a quello "specifico" legato alla presenza di HCC ed al suo stadio. Questo sistema è stato sperimentato dai centri trapianto dell'Emilia Romagna con buoni risultati (8,19), con la seguente attuale specifica di correzione: punteggio MELD specifico per HCC = 3 punti + 0.5/mese per HCC singolo di dimensioni tra i 2 e 3 cm con AFP<200, 6 punti + 1 punto/mese per HCC singolo 3-5 cm o 2-3 noduli di dimensioni massime di 3 cm, o per HCC singolo con AFP>200, 0 punti + 0 punti/mese per HCC stadio T1. Il vantaggio rispetto al punteggio fisso dovrebbe essere più evidente nelle liste d'attesa con tempi lunghi, dove il rischio di drop-out per il paziente con HCC con insufficienza epatica severa diviene molto importante. Nelle liste con tempi di attesa particolarmente lunghi potrebbero venire in parte penalizzati i pazienti con epatopatia sottostante molto lieve, ma tale approccio selezionerebbe comunque i pazienti con HCC meno aggressivi e quindi con prognosi attesa migliore in fase post-trapianto.
I due possibili criteri di eccezione al MELD per HCC presentati sopra, sembrano attualmente entrambi accettabili e non vi sono elementi su cui basare la scelta di una modalità rispetto ad un'altra.
Sono stati proposti anche altri criteri cosiddetti "biologici", cioè basati sulla risposta dell'HCC alle terapie e sul loro grado di differenziazione documentabile istologicamente (20). Tale approccio presenta una significativa componente nella definizione della posizione in lista d'attesa legata alle capacità locale di eseguire le biopsie, di trattare l'epatocarcinoma ed a specificità tecniche o cliniche che possono condizionare il trattamento adeguato dell'HCC, pur in presenza di lesioni con prognosi attesa favorevole. Tali approcci restano quindi di più difficile applicabilità su vasta scala.

6.2 Amiloidosi familiare da transtiretina

L'amiloidosi da transtiretina è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni amiloidogeniche del gene codificante la transtiretina. Si manifesta generalmente tra i 25 e 35 anni e si caratterizza per l'inesorabile progressione verso insufficienza cardiaca, malnutrizione e altre complicanze correlate alla neuropatia autonomica che portano al decesso del paziente solitamente dopo 7-10 anni dall'esordio. Il trapianto di fegato, abolendo la produzione di proteina mutata, rappresenta il solo trattamento definitivo per questa patologia e, quando indicato, dovrebbe essere eseguito precocemente, al fine di migliorare la sopravvivenza e assicurare un'accettabile qualità di vita.
I risultati del trapianto di fegato in amiloidosi, quando eseguito in una fase precoce di malattia, indicano una sopravvivenza del paziente di 90% e 82% a 1 e 5 anni (1, 21). **In questi pazienti lo score MELD non riflette in nessun modo il rischio di morte o la necessità di trapianto e a tutt'oggi non è stato ancora proposto uno score che correli con la mortalità e con il rischio di drop-out dalla lista di attesa.**
In assenza di uno score condiviso la UNOS assegna ai pazienti con amiloidosi familiare un punteggio MELD equivalente ad un rischio di mortalità del 15 % a tre mesi e ogni tre mesi lo score è incrementato di un punteggio equivalente ad un aumento di mortalità del 10% (o meglio un punteggio che dia la probabilità di trapianto in tre mesi).
In area AIRT i Centri Trapianto dell'Emilia Romagna hanno applicato nell'amiloidosi uno score che somma al MELD reale 12 punti all'ingresso in lista con un incremento di 1 punto per ogni mese di permanenza in lista.

Va inoltre ricordato che, potenzialmente, il paziente affetto da amiloidosi non sottrae organi al pool di donatori; infatti, sempre più diffusa è la tecnica domino che utilizza il fegato di paziente con amiloidosi per un ricevente con epatopatia cronica. Tale procedura è solitamente effettuata su riceventi in età avanzata, non essendo ancora definito il rischio di sviluppare amiloidosi de novo. I dati fino ad ora pubblicati relativi ai riceventi di fegato domino rilevano una sopravvivenza dei riceventi del 91.8 e 88.4 % a 1 e 5 anni (22).

6.3 Sindrome epato-polmonare

La prevalenza della sindrome epato-polmonare nei pazienti cirrotici canditati a trapianto di fegato varia dal 15 al 20 % (23) ed è correlata ad un significativo aumento della mortalità con una diretta correlazione fra mortalità e il grado di ipossiemia (24). E' dimostrato che il trapianto migliora significativamente la sopravvivenza del paziente con sindrome epato-polmonare e che le alterazioni emogasanalitiche sono reversibili dopo trapianto. La mortalità post-trapianto è tuttavia significativamente più elevata nei pazienti con severa ipossiemia, una PaO_2 < 50 mmHg si associa ad una marcato aumento della mortalità; uno studio prospettico ha registrato una mortalità del 67% a un anno nei pazienti che presentavano valori di PaO_2 <50 mmHg .(25)

Per queste ragioni la UNOS raccomanda un punteggio MELD aggiuntivo nei pazienti con diagnosi di sindrome epato-polmonare confermata da eco-cardiografia e scintigrafia con macroaggregati di albumina ed esclusione di altre comorbidità polmonari e che presentino a riposo livelli di PaO2 < 60 mmHg . **In particolare è attribuito un punteggio MELD corretto di 22 per i pazienti con PaO_2 fra 59 e 56 mmHg, 24 con PaO_2 fra 55 e 51 mmHg e 26 più 2 punti ogni tre mesi nei pazienti con PaO_2 <50 mmHg.** Fino ad ora non vi sono dati che abbiano permesso di stabilire il livello di ipossiemia oltre il quale il trapianto di fegato è controindicato.

6.4 Ipertensione porto-polmonare

In epoca pre-trattamento con prostaciclina la presenza di ipertensione porto-polmonare di grado moderato-severa (pressione media arteria polmonare mPAP> 35 mmHg) si associava a elevata mortalità post-trapianto, con sopravvivenza a tre anni del 29% (26). I nuovi trattamenti con prostaciclina e vasodilatatori hanno sensibilmente modificato la prognosi di questi pazienti, con sopravvivenza post-trapianto del 91% e 67% a uno e cinque anni rispettivamente qualora il trattamento avesse determinato una riduzione dei valori di mPAP £ 35 mmHg (27).

Lo score MELD non rappresenta la severità clinica dei pazienti con ipertensione porto-polmonare, pertanto recentemente sono state pubblicate linee guida che suggeriscono nei pazienti con mPAP > 35 mmHg pre-trattamento e che abbiano presentato una risposta farmacologica ad un minimo di 12 settimane caratterizzata da riduzione dei valori di mPAP <35 mmHg e di resistenze vascolari polmonari <400 dine/sec/cm5 in presenza di funzione ventricolare dx regolare un punteggio MELD pari a 26 (28)

In area AIRT i Centri Trapianto dell'Emilia Romagna hanno applicato nell'ipertensione porto-polmonare responsiva al trattamento farmacologico uno score che somma al MELD reale 12 punti all'ingresso in lista con un incremento di 1 punto per ogni mese di permanenza in lista.

6.5 Policistosi epatica (PLD):

L'indicazione principale al trapianto è costituita dalla occupazione di spazio nel cavo addominale (rapporto massa cistica/massa epatica >1) dolore, severa malnutrizione per ridotta tolleranza ai volumi delle ingesta alimentari, ed eccezionalmente per emorragia da varici esofagee, ascite, deficit di sin-

tesi epatica, emorragia cistica od infezione, colangiocarcinoma (29, 30). (A V) Nei soggetti PLD non solo la necessità di dialisi ma anche valori di clearance creatininica (CC) < 30 ml/m' pongono indicazione a doppio trapianto fegato-rene (A III) per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta perioperatoria e per tossicità da inibitori delle calcineurine con significativo incremento del rischio di mortalità , pari al 10% (29). La sopravvivenza a due anni dei soggetti PLD sottoposti a doppio trapianto Epato-Renale è pari a circa al'80% e di quelli sottoposti a solo trapianto di solo fegato è pari al 90-100% (29, 30, 31).

Nella PLD mancano criteri oggettivi di peggioramento assimilabili al CTP o MELD: pertanto la priorità in lista non può non essere discrezionale, basata su criteri di "difficoltà tecnica", peggioramento delle condizioni soggettive o prevista difficoltà nel reperimento di organo/i idonei ad esempio per dimensioni.

Per questi motivi il gruppo di studio americano (32) per le eccezioni al MELD ha proposto recentemente :

- punteggio base MELD 15 punti se CC > 30 ml/m' con incremento ogni 3 mesi di 3 punti .
- punteggio base MELD 20 se CC < 30 ml/m' con incremento ogni 3 mesi di 3 punti.

I centri dell'Emilia Romagna attribuiscono su base empirica oltre al valore di MELD calcolato, 12 ulteriori punti, più un punto al mese dal momento in cui lo stato di malnutrizione supera una certa soglia.

6.6 Fibrosi cistica (CF)

Malattia genetica multisistemica degli epiteli secretori causata dalla mutazione del gene codificante la CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); nella FC si osserva ostruzione micromacroscopica dei dotti biliari intraepatici con infiammazione, proliferazione ed infine fibrosi (75% nella casistica autoptica) con rara evoluzione in cirrosi biliare focale (2-5 % dei casi). Sul piano clinico è caratteristico un severo quadro di ipertensione portale e sanguinamento, ascite (40%), più raramente deficit di sintesi ed encefalopatia epatica (33). Nella cirrosi associata a CF la mortalità è pari al 13-19% per sanguinamento da varici esofagee ed al 40-50% per le complicanze polmonari, mortalità questa, indipendente dal grado di compromissione epatica (33,34,35,36).

La scarsa numerosità di casistiche limita la forza delle raccomandazioni sulla opzione di trapianto epatico rispetto al trattamento conservativo della ipertensione portale complicata, in assenza di compromissione della funzione epatica: nella scelta è comunque discriminante il ruolo giocato dalla funzione respiratoria residua.

Per valori di FEV 1 pari a 50-80% l'indicazione al trapianto di fegato isolato è giudicata corretta in presenza di deficit di sintesi epatica ed ipertensione portale grave (33,34,35,36).

Se FEV 1 < 40 % è indicato il doppio trapianto Epato-Polmonare con sopravvivenza a 1 e 5 anni pari al 70% circa (37,38) .

Il gruppo di gruppo di studio americano per le eccezioni al MELD stabilisce criteri di priorità secondo lo stato di aggravamento polmonare (39) :

- FEV 1 > 40% : MELD senza punti addizionali
- FEV 1 < 40% : MELD + 10% ed incremento ogni 3 mesi del 10% se peggioramento progressivo della spirometria
- FEV 1 < 40 ed indicazione a doppio trapianto fegato-polmone: MELD 40 punti

6.7 Colangiti

I pazienti con alterazione strutturali delle vie biliari (Colangite Sclerosante Primitiva, stenosi biliari

iatrogene, ischemiche, o post-flogistiche) sono a rischio di sviluppare colangiti, tipicamente recidivanti, con rischio di mortalità non precisamente quantificabile nel medio periodo, per sepsi e/o peggioramento della funzione epatica (40). In questi soggetti la indicazione a trapianto per colangite indipendentemente dallo stato di malattia epatica sottostante è stata identificata dalla recidiva di almeno due episodi di batteriemia o di complicazioni settiche di colangiti batteriche, quando l'episodio di colangite batterica si presenta durante terapia antibiotica od entro sei mesi dall'episodio colangitico precedente (41). Il gruppo di studio americano per le eccezioni al MELD (41) (livello di raccomandazione A IV) propone MELD base + 8% ed incremento al terzo mese di permanenza di ulteriori punti addizionali pari al 8% .
In area AIRT i Centri Trapianto dell'Emilia Romagna hanno applicato nei pazienti con episodi colangitici ricorrenti che richiedano terapia antibiotica continua uno score che somma al MELD reale 12 punti all'ingresso in lista con un incremento di 1 punto per ogni mese di permanenza in lista.

6.8 Morbo di Caroli (CD) e sindrome di Caroli (CS)
Malattia malformativa caratterizzata da dilatazione cistica multifocale o segmentaria delle vie biliari: può essere associata a fibrosi epatica congenita (Sindrome di Caroli) o alla policistosi renale autosomica recessiva (ARKPD). La complicanza più frequente e principale indicazione a trapianto epatico è rappresentata da episodi recidivi di colangite od ascessualizzazione parenchimale (75-80%): seguono l'emorragia da ipertensione portale e più raramente il colangiocarcinoma (42, 43). Nella esperienza di Pittsburg è presente scompenso della funzione epatica nel 90% dei casi (43). Il doppio trapianto epato-renale trova indicazione nel 10% dei casi (42). L'indicazione a trapianto per colangiocarcinoma è molto controversa per l'elevato rischio di recidiva neoplastica (66%) (42, 43). La sopravvivenza media complessiva a 1 ,5, 10 anni è pari a 90,85,75% rispettivamente (42, 43).
Il gruppo di studio americano per le eccezioni al MELD (44) propone MELD base + 8% ed incremento al terzo mese di permanenza di ulteriori punti addizionali pari al 8% .

6.9 Altre eccezioni
Altre situazioni particolari sono rappresentate dall'epatite fulminante, dai doppi trapianti, in particolare il trapianto fegato-rene, e dal ritrapianto non urgente.
Le modalità di gestione dei pazienti in lista sono chiaramente codificate per quanto riguarda l'epatite fulminante (vedi capitolo n. 2), mentre non esistono modalità accettate di gestione dei pazienti che necessitino di ritrapianto non urgente. In questo caso è noto che la sopravvivenza al ritrapianto risulta ridotta rispetto al primo trapianto e che per ottenere una sopravvivenza simile, i pazienti debbano essere ritrapiantati ad un livello di gravità inferiore (45,46). Tuttavia non c'è accordo sulle possibili modalità di gestione dei pazienti in lista. Per un trattazione più estesa ditale argomento si rimanda al capitolo 9.

E' accettato che i pazienti che hanno necessità di doppio trapianto abbiano una via preferenziale al trapianto. In generale, quando il doppio trapianto include un organo in cui il matching per HLA sia una necessità stringente, è la disponibilità dell'organo compatibile e non la gravità clinica del paziente a determinare la priorità in lista. Se l'equità di questo meccanismo è evidente per il cuore, meno evidente appare per il rene, organo non salvavita. Può infatti accadere che pazienti non in imminente pericolo di vita ricevano un doppio trapianto di fegato rene in presenza di pazienti a maggior rischio di vita per la sola malattia epatica.
In area AIRT i Centri Trapianto dell'Emilia Romagna hanno applicato ai pazienti in lista per doppio trapianto (fegato-rene, fegato cuore) 20 punti MELD aggiuntivi al valore MELD calcolato.

7. Raccomandazioni della Commissione in relazione alla realtà italiana:

- **Considerata la disparità tra numero di donazioni e di potenziali riceventi in Italia la Commissione raccomanda che il criterio principale di gestione della priorità in lista di attesa debba essere in tutti centri trapianto quello della Severità Clinica della 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.**
- **Il MELD calcolato non si applica alle eccezioni, la cui "gravità clinica complessiva" va stabilita secondo modalità per le quali vi sia evidenza scientifica e/o esperienza applicativa. Si raccomanda comunque la realizzazione di un registro nazionale dei pazienti selezionati per il trapianto al di fuori del criterio MELD e che la validità di tali eccezioni sia periodicamente verificata .**
- **In particolare per l'HCC, si raccomanda di predisporre un sistema di gestione della lista che tenga conto di esperienze possibilmente già validate in letteratura e che considerino, stadio della malattia, tempo di attesa in lista e, a parità di questo, della gravità intrinseca della malattia di base. Si recepisce la raccomandazione di attribuire 22 punti ai pazienti in stadio T2 e di non attribuire un punteggio aggiuntivo ai pazienti in stadio T1. Ogni centro deve rendere esplicita la modalità di gestione della lista e delle eccezioni, in particolare del'HCC.**
- **La commissione ritiene che, in assenza di eccezioni, dovrebbero essere trapiantati solo se presentano al momento del trapianto valori di MELD >15.**
- **Qualora a livello del singolo centro trapianti non fosse disponibile un ricevente con MELD ≥15, salvo che il paziente non rientri tra le eccezioni, va considerata la riallocazione dell'organo in ambito di Centro Regionale o Interregionale Trapianti. Sulla base dei dati attualmente disponibili è auspicabile una modalità di allocazione condivisa a livello interregionale o nazionale per i riceventi con MELD biochimico molto elevati. La condivisione delle risorse dovrebbe comunque salvaguardare tutti gli aspetti del procurement, primo tra tutti la "restituzione" in caso di "cessione".**
- **Il punteggio MELD deve essere 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, specie per transitorie elevazioni della creatinina in soggetti con funzione epatica stabile.**
- **La gestione della lista per gravità clinica, definiti criteri minimi di inserimento, non consente di stabilire un numero massimo predeterminato di pazienti da inserire nelle singole liste.**
- **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.**

BIBLIOGRAFIA

1) Roberts JP, Dykstra DM, Goodrich NP, Rush SH, Merion RM, Port FK. Geographic differences in event rates by model for end-stage liver disease score. Am J Transplant. 2006 Oct;6(10):2470-5
2) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease Hepatology 2001; 33: 464-470.
3) Huo TL, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Proposal of a modified Child Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for End-Stage liver disease for outcome prediction in patient with cirrhosis. . Liver transplantation 2006:12; 65-71.
4) Fink MA, Angus PW, Gow PJ, Berry SR, Wang BZ, Muralidharan V, Christophi C, Jones RM. Liver transplantation recipient selection: MELD vs, clinical judgment. Liver Transplantation 2005, 11;621-626.
5) Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Joanne Benson, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G.
Evidence based incorporation os serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006; 130: 1652-1660.
6) Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. Liver Transpl. 2004; 10:995-1000.
7) Ravaioli M; Masetti M, Ridolfi L, Capelli M; Grazi GL; Venturoli N, Di Benedetto F; Bianchi FB, Begliomini B, Pinna AD, Gerunda GE; Ballardini G. Laboratory test variability and MELD score calculation: effect on liver allocation and proposal for adjustment. Transplantation. 2007 Apr 15;83(7):919-24
8) Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005 Feb;5(2):307-13.
9) Roberts JP, Dykstra DM, Goodrich NP, Rush SH, Merion RM, Port FK. Geographic differences in event rates by model for end-stage liver disease score. Am J Transplant. 2006 Oct;6(10):2470-5
10) Young AL, Rajagenashan R, Asthna S, Peters CJ, Toogood GJ, Davies MH, Lodge JP, Pollard SG, Prasad KR. The value of MELD and sodium in assessing potential liver transplant recipients in the United Kingdom. Transpl Int. 2007 Apr;20(4):331-7.
11) Ravaioli M, Grazi GL, Ballardini G, Cavrini G, Ercolani G, Cescon M, Zanello M, Cucchetti A, Tuci F, Del Gaudio M, Varotti G, Vetrone G, Trevisani F, Bolondi L, Pinna AD. Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center. Am J Transplant. 2006 Jul;6(7):1572-7.
12) Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1594-1606.
13) Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended criteria liver allograft: is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? Transplantation 2006;82:1653-1657.
14) Cameron AM, Rafik MG, Hiatt JR, Carmody IC, Gordon SA, Farmer DG et al. Effect of nonviral factors on hepatitis C recurrence after liver transplantation. Ann Surg 2006;244:563-571.
15) Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, Wong JB. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. Liver Transpl 2004;10:1468-1475.
16) Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM. Markmann JW et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. Transplantation 2004;77:99-106.
17) Habib S, Chang CH, Demetris AJ, Fantes P, Dvarchik I, Eghtesad B et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transpl 2006;12:440-447.
18) Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl 2004;10:7-15
19) Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M, Grazi GL, Zanello M, Leoni S, Ballardini G, Cavrini G, Pinna AD, Bolondi L. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the MELD system. Liver Transpl 2007; 13:857-66.
20) Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, Brolese A, Zanus G, Srsen N, Carraro A, Burra P, Farinati F, Angeli P, D'Amico DF. Intention-to-Treat Analysis of Liver Transplantation in Selected, Aggressively Treated HCC Patients Exceeding the Milan Criteria. Am J Transplant. 2007;7:972-81
21) Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry settembre 2006

22) Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Transplantation 2004;77:64-71
23) Swanson K, Wiesner R, Krowka M. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation.Hepatology 2005;41:1122-1129.
24) Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2003;125:1042-1052.
25) Arguedas M, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology 2003;37:192-197.
26) Krowka MJ, Mandall MS, Ramsay MA et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension; a report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl 2004; 10: 174–182
27) Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K ,Saadeh S, Klintmalm GB, Ramsay M, Davis GL The Impact of Treatment of Portopulmonary Hypertension on Survival Following Liver Transplantation American Journal of Transplantation 2007; 7: 1–7
28) Krowka MJ, Fallon MB,Mulligan DC , Gish RG Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Exception for Portopulmonary Hypertension. Liver transplantation 12:S114-S116, 2006
29) Everson GT., Taylor MR.,Doctor RB.,Policystyc disease of the liver. Hepatology 2004;40:774-782
30) Arazzola Luis, Moonka Dilip, Gish Robert and Everson Gregory Model for End Stage Liver disease (MELD) Exception for Policystyc Liver Disease. Liver Transpl 2006;12: S 110-111.
31) Ueno T, Barri YM,Netto GJ Martin A, et al. Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome Transplantation 2006;82:501-7.
32) Luis Arrazola, Diip Moonka, Robert G.Gishand Grgory Everson Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Exception for Policistic Liver disease. Liver Transplantation 2006;12: S 110-111
33) M. Jonas The role of liver transplantation in Cystic Fibrosis re-examined. Liver Transplantation 2005; 11: 1463-1465.
34) Melzi et al. Liver transplantation in cystic fibrosis: a poll among European Centers. A study from the European Liver Transplant Registry Transpl. International 2006; 19:736-31.
35) Dominique Debray, Panayotis Lykavieris,Frederic Gauthier,Bertrand Dousset,Anne Sardet, Anne Munck, Hermine Laselve and Olivier Bernard.Outcome of cystic Fibrosis-associated live cirrhosis: management of portal hypertension J Hepatol 1999;31:77-83.
36) Gooding I et al Variceal hemorrhage and cystic fibrosis. Liver Transpl 2005;11:1522-1526.
37) Couetil JP, Soubrane O, Houssin DP,Dousset BE, Chevalier PG, Guivarch A et al. Combined heart-lung-liver, double lung-liver, and isolated liver transplantation for cystic fibrosis in children. Transpl. Int. 1997;10:33-39.
38) Dennis CM,Mc Neil KD, Dunning J, Stewart S, Friend PJ, Alexander G, et al Heart-lung-liver transplantation . J Heart lung Transplant 1996;15:536-538.
39) Simon Horsien, Stuart Sweet, Robert G.Gish, and Ross Shepherd . Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Exception for Cystic Fibrosis . Liver Transplantation 2006;12: S 98-99.
40) Brandaeterr B,Broome U, Olausson M.,Backman I.,Hansen B., et al . Liver transplantation for primary Sclerosing Cholangitis in the Nordic countries: outcome after acceptance in waiting list Liver Transpl 2003;9:961-969
41) G. Gores, R.Gish,R.Shresta nad R . Wiesner MELD for end stage liver Disease (MELD) Exception for bacterial Cholangitis Liver Liver Transpl 2006;12:S 991-92
42) Laurent de Kerckhove, Martine de Meyer, Catherine Verbaander, Michel Mourad, Etienne Sochal et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and sindrome . Transpl. Int 2006;19:381-388
43) Shahid Habib, Obaid Shakil, Osvaldo F. Couto, Anthony J. Demetris, John J.Fung Amedeo Marcos,and Kapil Chopra. Caroli's Disease and Orthotopic Liver Transplantation . Liver Transpl. 2006;12:416-421.
44) G. Gores, R.Gish,R.Shresta nad R . Wiesner . Model for End Stage liver Disease (MELD) Exception for bacterial Cholangitis . Liver Transpl 2006;12:S 991-92.
45) Powelson JA,Cosimi AB,Lewis WD,Rohrer FJ, Freeman RB,Vacanti JP et al Hepatic retransplantation in New England-a regional experience and survival model. Transplantation 1993;55:802.806
46) Doyle HR, Morekllli F, MCMichael J,Doria C,Aldrighetti L, Starzl TE et al. Retransplantation- an analysis of risk factors associated with outcome. Transplantaion 1999;61:1499-1505

Capitolo 8

La Gestione delle Complicanze dopo Trapianto di Fegato

1. Trattamento intensivo postoperatorio del trapiantato di fegato

Nella gestione intensivistica accanto alle misure specifiche di monitoraggio e sostegno postoperatorio particolare rilevanza va riservata all'assiduo monitoraggio dei parametri di ripresa funzionale del graft (1).

1.1 Supporto respiratorio postoperatorio e svezzamento dalla ventilazione meccanica (VAM)

Pur non essendovi degli indici preoperatori predittivi della capacità di recupero della ventilazione autonoma e quindi della necessità o meno di supporto respiratorio a fine intervento, l'anestesia generale durante il trapianto di fegato viene tendenzialmente pianificata (ove consentito dalle condizioni cliniche preintervento e dall'andamento intraoperatorio) per ottenere un rapido recupero postoperatorio dello stato di coscienza e quindi uno svezzamento precoce dal ventilatore. Se il quadro clinico preoperatorio è in buon compenso e l'estubazione avviene precocemente, dopo un breve tempo di osservazione in una "recovery room", e confermata l'appropriata stabilizzazione del quadro emodinamico e respiratorio, il ricevente può essere addirittura trasferito in una struttura intermedia dotata di buon livello di monitoraggio, anziché in una Terapia Intensiva vera e propria. L'esperienza di alcuni Centri che sistematicamente perseguono l'estubazione precoce o molto precoce (< 3 h post-op) non riporta un tasso più elevato di reintubazioni rispetto a quello dei trapiantati estubati più tardivamente(2, 3).

Lo svezzamento precoce dal ventilatore è una manovra universalmente raccomandata per ridurre il rischio di complicanze respiratorie postoperatorie (A) (4). Tuttavia, per alcuni riceventi uno svezzamento rapido è scarsamente attuabile.

I vantaggi propugnati di un' estubazione precoce sono la riduzione dell'incidenza di complicanze respiratorie e l'accorciamento della permanenza in TI. **A riguardo del primo punto non vi sono ancora evidenze che attestino dell'effettiva riduzione delle polmoniti postoperatorie nei trapiantati svezzati molto precocemente rispetto a quelli portati ad un'estubazione lievemente dilazionata. In riferimento poi alla degenza in TI vi sono osservazioni ancora discordanti; se alcuni Autori (5) pur dimostrando un'effettiva riduzione della durata della VAM non evidenziano una riduzione della permanenza in TI, altri per contro osservano una chiara contrazione dei tempi di degenza (3, 6).**

Qualora il paziente non risulti idoneo ad un'estubazione rapida o dilazionata di qualche ora la VAM deve essere obbligatoriamente proseguita. Come generalmente raccomandato essa deve essere impostata: a) per mantenere la normocapnia, ed evitare così l'aumento delle resistenze vascolari splancniche, b) per ottenere una PaO_2 attorno ai 100 mmHg con la minima concentrazione frazionaria di ossigeno e c) per prevenire le atelettasie (C). L'applicazioni di una PEEP che non superi i 7-8 cm d'H_2O ottiene benefici sulla ossigenazione e sulla prevenzione del collasso alveolare, e nello stesso tempo non determina effetti deleteri sull'assetto cardiovascolare e sul flusso epatico.

Se a seguito di un atto chirurgico particolarmente aggressivo, o a causa di trasfusioni massive o di complicanze infettive precoci, il trapiantato sviluppa un quadro di grave ARDS (PaO_2/FiO_2 ratio < 200)

la ventilazione dovrà avvenire con bassi volumi tidal, elevate frequenze respiratorie e alte PEEP (Ia) (7). Una ventilazione "protettiva" con livelli di CO_2 anche elevati (ipercapnia permissiva) ha mostrato garantire una migliore sopravvivenza nei pazienti affetti da ARDS grave (Ia) (8).

E' riconosciuto che una ventilazione ad alte pressioni intratoraciche può causare congestione venosa del graft con rischio di danno ischemico. La letteratura sulle strategie di ventilazione nel trapiantato recente con severa ARDS è molto scarsa ma va sottolineato tuttavia che la preservazione della funzionalità del graft richiede sicuramente una buona ossigenazione ematica (anche se essa richiede elevate pressioni intratoraciche) (C).

La ventilazione di tipo non invasivo (NIV) con casco o con maschera facciale è una misura sempre più adottata nei vari Centri per favorire lo svezzamento dalla VAM o per supportare sopravvenute insufficienze respiratorie (Ia + Ib) (9, 10); essa può essere effettuata sia in pressione di supporto in caso di rigidità toraco-polmonare, sia come sola CPAP in presenza di ipossiemia da eccessivo collabimento alveolare. La NIV, raggiungendo valori medi di pressione intratoracica leggermente inferiori rispetto alla VAM tradizionale, garantisce condizioni di ritorno venoso cavale e sovraepatico più vicine a quelle del respiro spontaneo.

Comparando la NIV con la ventilazione standard nel trattamento dell'insufficienza respiratoria dopo trapianto di organo solido (11) è stata osservata una significativa riduzione del tasso di intubazioni e una diminuzione sia della permanenza che della mortalità in terapia intensiva (Ib).

1.2 Monitoraggio e supporto cardiovascolare

La rilevazione frequente o meglio in continuo dei parametri emodinamici ottenibili dal monitoraggio invasivo precedentemente allestito va raccomandata anche nell'immediato post-operatorio (C). Episodi di ipo o ipertensione, di deficit della contrattilità miocardica, di scompenso aritmico, e di sovraccarico o restrizione volemica sono frequenti e predispongono a disturbi dell'irrorazione del graft. L'utilizzo di parametri di monitoraggio non invasivi o poco invasivi è di modesto contributo e di difficile interpretazione in presenza di una situazione iperdinamica di durata e reattività non prevedibili (C).

E' riconosciuto che l'evoluzione di alcuni parametri cardiocircolatori (ad es. riduzione del profilo ipercinetico con aumento delle resistenze periferiche) ed ossiforetici (aumento progressivo della differenza artero-venosa nel contenuto di O_2), assume un importante significato prognostico. Un progressivo calo della saturazione del sangue venoso misto centrale, a parità di mantenimento dei valori di O_2-disponibilità, è espressione di un'aumentata utilizzazione dell'ossigeno circolante, correlabile alle incrementate attività metaboliche del graft (B) (12).

L'ottimizzazione degli indici di trasporto e di utilizzo epatico dell'ossigeno si realizza mantenendo i parafisiologici valori sovranormali di gittata cardiaca, garantendo una volemia centrale efficace per la contrattilità dei ventricoli, assicurando un adeguato contenuto arterioso di ossigeno e prevenendo un'eccessiva vasocostrizione splancnica. La riduzione spontanea dell'indice cardiaco di pari passo all'incremento delle resistenze vascolari è indicativa di una progressiva riduzione della portata degli shunt artero-venosi (maggiore centralizzazione della distribuzione volemica) e di un incremento della percentuale di estrazione tessutale di O_2 dal sangue capillare.

Con i moderni cateteri arteriosi polmonari sono facilmente ottenibili non soltanto i valori della gittata cardiaca, della disponibilità tissutale di O_2, della pressione polmonare e di quella di incuneamento, ma anche il volume di fine diastole del ventricolo destro e la sua frazione di eiezione. Informazioni piu accurate rispetto alla sola rilevazione dei parametri pressiometrici sono ottenibili con i sistemi COLD e PiCCO; con questi presidi di monitoraggio possono essere determinati anche il volume ema-

tico intratoracico (fedele stima della volemia effettiva centrale o preload) e l'acqua extravascolare polmonare (indice indiretto di danno di barriera e/o di edema polmonare) (13, 14).

Allo stato attuale non vi sono prove di forte evidenza che la cateterizzazione routinaria dell'arteria polmonare, anche se ancora raccomandata dalla maggioranza dei Centri, porti a significative riduzioni della morbilità e a miglioramenti della sopravvivenza in ambito di trapiantologia epatica.

E' implicito tuttavia che un monitoraggio allargato può rendere più appropriati gli interventi di compenso alle risposte negative allo stress chirurgico e/o alle ripercussioni sistemiche di una funzione del graft a lento recupero.

Nell'immediato postoperatorio il ricevente può presentarsi con un eccessivo carico volemico, esito involontario delle necessarie infusioni intraoperatorie. L'uso oculato di diuretici e la restrizione ponderata dei fluidi riescono in genere ad evitare l'ingorgo volemico nel settore circolatorio "centrale" promuovendo così un più favorevole deflusso venoso epatico.

Alcune complicanze precoci possono slatentizzare una cardiomiopatia cirrotica o una coronaropatia misconosciuta sino a sfociare in una sindrome da bassa gittata relativa, a significativo rischio per la perfusione del graft. Monitoraggio allargato e uso mirato degli inotropi risultano determinanti per la reversibilizzazione dello scompenso.

La rilevazione frequente dei volumi ematici centrali e dell'acqua extravascolare polmonare da un lato può ridurre il rischio di congestione interstiziale polmonare (favorita anche dalla bassa pressione oncotica), dall'altro acconsente di individualizzare la gestione dei fluidi per prevenire l'insufficienza renale di tipo prerenale.

L'eccesso di vasodilatazione periferica, tipico della cirrosi avanzata, può persistere nel postoperatorio qualora la ripresa del graft sia insufficiente (15); tale condizione può sostenere una tendenza ipotensiva anche in assenza di effettiva deplezione del volume intravascolare. In queste circostanze l'infusione di basse dosi di noradrenalina rappresenta una scelta ragionevole nell'obiettivo di vasocostringere debolmente i territori splancnico e periferico ed innalzare la pressione media di perfusione degli organi. **Non sussistono al momento dati ad assoluto sfavore per l'utilizzo di basse dosi di vasocostrittori dopo trapianto epatico mentre vi è abbastanza letteratura sugli effetti favorevoli sia splancnici che renali e sistemici in tema di sindrome epato-renale e di sepsi (III) (16, 17).**

Per favorire la microcircolazione intraepatica al di là dei farmaci vasocostrittori a dosi basse (migliorativi del flusso locale epatosplancnico) e dell'ottimizzazione degli indici sistemici di trasporto dell' O_2, sono stati nel tempo utilizzati anche altri agenti, quali Prostaglandina E_1 e prostacicline (18).

Anche se queste sostanze sono tuttora utilizzate dopo impianto di organo marginale o in caso di insufficiente irrorazione intraparenchimale (19) (20) i supposti effetti"cito-protettivi", di aumentata perfusione intraepatica e di accelerato recupero del graft non sono stati confermati da studi controllati.

Prostaglandina E_1 e prostacicline per via infusiva, e ossido nitrico per via inalatoria, costituiscono invece validata terapia per l'ipertensione polmonare severa intra e post-operatoria (Ia+Ib) (21; 22).

1.3 Complicanze polmonari

1.3.1 Complicanze polmonari non infettive

Circa l'85% dei pazienti sottoposti a OLT vanno incontro a complicanze polmonari non infettive: nel 70% circa atelettasie, nel 60-70% versamenti pleurici che richiedono drenaggio toracico in circa la metà dei casi, nel 70% circa edema polmonare , nel 4% ARDS.

L'ipomobilità diaframmatica, il sovraccarico idrico, le politrasfusioni, la pregressa presenza di ascite addominale e pleurica, l'ipoalbuminemia, la ventilazione meccanica prolungata sono fattori favorenti l'insorgenza di tali complicanze .

1.3.2 Polmonite

L'edema e le alterazioni persistenti del parenchima polmonare sono, con la ventilazione meccanica protratta e l'immunosoppressione, i principali fattori favorenti l'insorgenza di polmonite post-trapianto (23).
L'infezione si instaura in genere in zone di parenchima polmonare disventilato o atelettasico; pertanto la prevenzione è data dall'estubazione precoce, dalla mobilizzazione e dal trattamento fisioterapico precoce postoperatorio con applicazione di CPAP (pressione positiva continua di fine espirazione) (24) (Ib).
La polmonite è l' infezione più frequente nell'immediato periodo postoperatorio; si verifica nel 14-52% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato ed è associata ad una mortalità elevata. Gli agenti eziologici più frequentemente responsabili nelle prime due settimane post trapianto sono: 1) batteri in circa il 60% dei casi, fra cui principalmente Gram negativi (Pseudomonas ed Enterobacteriacee) e Gram positivi (Stafilococchi aureo ed Enterococchi faecium e faecalis), 2) funghi nel 20-25% dei casi. Piu' tardivamente insorgono polmoniti virali, principalmente da Herpes virus e Citomegalovirus, e da Pneumocistis Carinii (23, 25).
I fattori di rischio per l'insorgenza di polmonite nell'immediato post- trapianto sono le condizioni generali compromesse del paziente, l'insufficienza epatica acuta, l' encefalopatia, la ventilazione meccanica preoperatoria e postoperatoria prolungata, il decorso chirurgico complicato con trasfusioni massive, la necessità di reinterventi o di ritrapianto, la terapia immunosoppressiva con steroidi ad alte dosi o ricorso ad OKT3 (25).
Data l'elevata morbilità e mortalità associata a tale complicanza, si raccomanda l'avvio precoce del trattamento antibiotico. Pertanto, e' considerato utile un trattamento antibiotico ed antifungino empirico, ad ampio spettro, con successive variazioni dopo 48-72 ore in base agli esiti degli accertamenti colturali eseguiti ed all'antibiogramma (de-escalation therapy) (IIa) (26).
L'insufficienza respiratoria dovuta a polmonite può essere trattata con metodiche di ventilazione non invasiva se il paziente non presenta alterazioni dello stato di coscienza; in caso contrario si rende necessaria l'intubazione endotracheale con ventilazione meccanica protettiva (Ib) (11).

1.4 Alterazioni dell' emostasi nel post-trapianto di fegato

1.4.1 Coagulopatia

Il trapianto di fegato è complicato da gravi alterazioni del processo emostatico dovute al preesistente stato di ipocoagulabilità tipico del paziente cirrotico, alle fasi intraoperatorie e allo sviluppo di complicanze nel periodo post operatorio (27). In corso di trapianto epatico, durante la fase preanepatica, alle alterazioni preesistenti della coagulazione si associa il sanguinamento chirurgico.
Nella fase anepatica il rilascio di tromboplastina tessutale e la mancata clearance epatica dei fattori della coagulazione portano ad un'eccessiva attivazione della stessa, con aumento del complesso trombina - antitrombina III ed aumento dei prodotti di degradazione della fibrina. La fibrinolisi, causata dal rilascio di tPA e la sua assente clearance epatica, si osserva in circa il 20% dei pazienti (28).
La fase di riperfusione dell'organo porta ad una severa coagulopatia evidenziata da un prolungamento del tempo di protrombina (PT), del tempo parziale di tromboplastina attivata (aPTT), del tempo di trombina (TT), da ridotti livelli di fattori di coagulazione (I; V; VII ;VIII), da un aumento del tPA e

dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP) e dalla trombocitopenia. Pare inoltre che il sequestro di piastrine all'interno del graft giochi un ruolo importante nel contribuire al sanguinamento che si verifica in tale fase (28). La coagulopatia post-riperfusionale segna quindi l'inizio delle alterazioni emostatiche che si possono manifestare nel post-operatorio. La causa è multifattoriale. Il rilascio di eparina endogena dall'organo trapiantato contribuisce ad aggravare l'assetto coagulativo nel 30% dei pazienti e può durare per 60-120 minuti. Una significativa fibrinolisi si osserva nel 40% dei pazienti e si riduce in un intervallo di circa due ore se vi è una buona ripresa del graft. Un'eccessiva attivazione della coagulazione con fibrinolisi secondaria, può portare ad una coagulopatia da consumo, trombosi venosa, embolia polmonare (28). Responsabile dell'attivazione del sistema coagulativo può essere il danno anossico dell'endotelio, il rilascio di proteinasi liposomiali da parte di macrofagi e piastrine attivate o bassi livelli di ATIII. Rari sono i casi di embolia polmonare massiva alla riperfusione dell'organo. Interferiscono inoltre con la coagulazione l'ipotermia, l'acidosi metabolica, l'ipocalcemia, le alterazioni elettrolitiche (29).

1.4.2 Trombocitopenia

La trombocitopenia severa è definita come una conta piastrinica inferiore a $50x10^9$/l (30, 31). Interessa dal 15 al 70% dei pazienti trapiantati e il nadir si manifesta tra la quarta e la sesta giornata post- trapianto, seguito da un graduale incremento fino ai valori preoperatori, o maggiori, entro le due settimane (32).

I fattori associati allo sviluppo di trombocitopenia severa sono:

- Cirrosi virali e alcoliche rispetto a cirrosi biliari primitive e colangiti sclerosanti
- Ipersplenismo
- Sequestro e consumo di piastrine nel fegato dopo la riperfusione del graft
- Ridotta produzione di piastrine
- Conta piastrinica pre trapianto: il picco di trombopoietina correla con la conta piastrinica pre operatoria.
- Trasfusioni di piastrine nel perioperatorio
- Reazioni immunologiche legate alla presenza di autoanticorpi
- Utilizzo di farmaci immunosoppressivi (ciclosporina e tacrolimus, azatioprina), antibiotici, antifungini, antivirali, anche se la mielotossicità indotta dal farmaco si manifesta in genere dopo due settimane dall'inizio del trattamento.
- Emodiluizione

La gravità del quadro clinico associata a trombocitopenia può essere determinata da:

- Shock e sepsi severa
- Necessità di dialisi
- Rigetto precoce e ritrapianto
- Score SAPS II

Il livello di piastrine al di sotto del quale aumenta il rischio di sanguinamento chirurgico non è stato ancora definito.

L'American Society of Anesthesiologists (ASA) e il Royal College of Physicians (33, 34, 35) raccomandano di eseguire trasfusioni di piastrine nei pazienti chirurgici al di sotto di $50x10^9$/l. Con emorragia in atto la trasfusione di piastrine è giustificata per valori maggiori. La presenza di altri fattori di rischio come febbre, sepsi, coagulopatia severa ed ipertensione possono rendere necessaria la trasfusione profilattica di piastrine.

D'altra parte, va considerato il potenziale rischio trombotico delle trasfusioni piastriniche, con particolare riferimento alla trombosi dell'arteria epatica ed il rischio di allo-immunizzazione che rende la piastrinopenia refrattaria alle trasfusioni. Se la trombocitopenia è legata alla distruzione delle piastrine come nelle porpore trombotiche trombocitopeniche o in presenza di autoanticorpi, la trasfusione profilattica è inefficacie e raramente indicata (IV).

1.4.3 Emorragia perioperatoria

E' ancora una delle principali complicanze del trapianto di fegato ed è responsabile di un'aumentata mortalità e morbilità (36).

Cause principali sono:

- **Complicanze chirurgiche**
- **Alterazioni del processo emostatico legate a:**
- **assetto coagulativo pre trapianto**
- **fasi intraopertaorie del trapianto stesso che portano ad alterata emostasi**
- **richiesta trasfusionale massiva definita come necessità di ripristinare il volume ematico circolante del paziente in meno di 24 ore. Le alterazioni della coagulazione sono legate a perdita di fattori emostatici e diluizione in seguito ai liquidi infusi.**
- **coesistenza di più di una patologia**

La prevenzione si basa sul mantenimento nei limiti fisiologici di temperatura corporea, perfusione tessutale, scambi gassosi, equilibrio acido base, bilancio idroelettrolitico e calcemia, tutte variabili in grado di influenzare la coagulazione. Il trattamento necessita dell'uso di:

Somministrazione di vitamina K: (deficit relativo correlato a nutrizione parenterale e ridotto assorbimento intestinale).

Emazie Concentrate: L'ASA (33) raccomanda l'utilizzo di emazie sempre quando i livelli di emoglobina sono inferiori 6 g/dl soprattutto quando l'anemia è acuta. Tra i 6-10 g/dl l'uso è giustificato nei pazienti ad alto rischio di danno d'organo da inadeguata perfusione e ossigenazione tessutale o con sanguinamento in atto (IV)

Piastrine: vedi piastrinopenia

Plasma Fresco: l'utilizzo di plasma fresco si rende necessario e raccomandato: 1) per correggere deficit di fattori della coagulazione quando non sono disponibili i fattori concentrati; 2) in presenza di sanguinamenti microvascolari con allungamento di PT o PTT; 3) per correggere emorragie secondarie a deficit di fattori della coagulazione in pazienti trasfusi con più di un volume di sangue; 4) quando PT e PTT non possono essere ottenuti in tempo opportuno. Il plasma deve essere somministrato a dosi di 10-20 ml/kg di peso corporeo. Trasfusioni con dosaggi inferiori specialmente per valori di INR minimamente elevati, non modificano l'assetto coagulativo del ricevente e possono essere evitate (IV).

I valori soglia di INR, aPTT ratio e fibrinogeno utili ad individuare i pazienti per i quali deve essere considerata la trasfusione di plasma sono:

- INR e aPTT ratio >1.8
- Fibrinogeno inferiore a 100 mg/dl.

Tali valori devono sempre essere integrati da considerazioni di ordine clinico. Le trasfusioni profilattiche di plasma per interventi e procedure invasive dovrebbero essere effettuate in un momento quanto più possibile vicino all'intervento o alle procedure a causa della breve emivita di alcuni fattori della coagulazione (IV).

Alcuni trial controllati randomizzati che confrontano il plasma fresco con plasma trattato con solvente detergente (550) non evidenziano differenze per capacità emostatica, effetto clinico ed effetti collaterali. Alcuni studi riportano una minore concentrazione di proteina S e inibitore della plasmina nel plasma trattato con solvente detergente. In alcune situazioni cliniche specifiche, come nel trapianto di fegato, l'impiego di plasma solvente detergente può essere coinvolto nella patogenesi di fenomeni tromboembolici e potrebbe essere opportuno non utilizzarlo (313, 35). **Trial prospettici sono tuttavia necessari per determinare la frequenza di eventi avversi legati all'impiego di tale forma trattata di plasma.**

Crioprecipitati: l'impiego è raramente indicato se il fibrinogeno è > 150 mg/dl (33). E' invece indicato l'utilizzo quando: 1) la concentrazione di fibrinogeno è inferiore a 80-100 mg/dl in presenza di sanguinamento; 2) per correggere emorragie persistenti in pazienti trasfusi massivamente, quando la concentrazione di fibrinogeno non può essere misurata in tempo opportuno; 3) nei pazienti con deficit congenito.

Per valori di fibrinogeno compresi tra 100-150 mg/dl l'impiego deve essere valutato in caso di sanguinamento in atto o in presenza di rischio emorragico in uno spazio chiuso (per esempio l'encefalo) (IV).

Concentrati protrombinici: derivano per purificazione del crioprecipitato sottoposto a procedura di inattivazione virale e ad alcuni passaggi per ridurne il contenuto in fattori della coagulazione attivati, in modo da limitare il potenziale trombogenico (548).

Indicazioni (37) all'uso dei concentrati protrombinici in pazienti critici sono identiche a quelle del plasma: emorragia maggiore in atto e/o intervento chirurgico e/o procedura invasiva ad alto rischio emorragico e valori di INR>1,8.

Occorre tener conto che:

- Il plasma, più economico dei fattori protrombinici, ha la capacità di sostituire contemporaneamente anche gli inibitori fisiologici della coagulazione. In alcune condizioni, tuttavia, i concentrati protrombinici possono essere preferibili, sia per il minor rischio infettivo, sia per poter rapidamente rimpiazzare rilevanti quantità di fattori senza sovraccaricare di liquidi il paziente.
- Un supplemento di antitrombina, preliminarmente o contemporaneamente all'infusione di fattori protrombinici, può svolgere un ruolo protettivo dall'attivazione della coagulazione svolta dai fattori protrombinici
- La necessità di associare il fattore VII è controversa in quanto, anche se i fattori protrombinici non ne contengono, è questo il fattore Vitamina K-dipendente ad emivita più breve (4-6 ore circa), e quindi più rapidamente ricostituibile da parte dell'organismo, ed anche quello del quale sono sufficienti livelli minimi per garantire un'emostasi adeguata.

La durata dell'effetto clinico è quella dell'emivita dei fattori, tenendo conto che può esserci una netta diminuzione di questo parametro legata ad un aumentato consumo. E' quindi possibile, sulla base dell'andamento clinico, ripetere la somministrazione del prodotto dopo 6-12 ore, tenendo sempre presente che l'obiettivo è comunque quello di correggere una situazione emorragica acuta, e non quello di migliorare i valori degli esami di laboratorio (IV).

Aprotinina: durante il trapianto di fegato l'iperfibrinolisi è uno dei fattori più importanti responsabili del sanguinamento. L'aprotinina è un farmaco ad azione antifibrinolitica. L'impiego profilattico in corso di trapianto di fegato ha dato risultati incoraggianti.

L'impiego intraoperatorio del farmaco riduce del 60% le perdite intraoperatorie nei pazienti che ricevono elevate dosi di aprotinina e del 40% in quelli che ricevono basse dosi. Per contro, non è stato segnalato un aumento di complicanze tromboemboliche (38). Tale impiego è quindi raccomandato (A).

Acido tranexamico: l'impiego profilattico di questo farmaco antifibrinolitico ad alte dosi è raccomandato per ridurre significativamente le perdite ematiche intraoperatorie, in corso di trapianto epatico (Ib) (39).
Fattore VIIa attivato ricombinante: La somministrazione profilattica di rFVIIa durante trapianto di fegato non è raccomandata (40) (Ib). Il suo impiego può essere considerato in pazienti chirurgici politrasfusi, quando la terapia convenzionale non ottiene il controllo del sanguinamento (D).

1.4.4 Complicanze tromboemboliche

La trombosi venosa si verifica nel 2,7% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e l'embolia polmonare nell'1% (41). Fattori di rischio trombofilici sono stati associati con sviluppo di trombosi del graft nei pazienti sottoposti a trapianto (42). Il più comune difetto genetico è rappresentato dalla mutazione del fattore V Leiden, con conseguente resistenza all'inattivazione da parte della proteina C attivata. Altre rare cause genetiche di ipercoagulabilità includono deficit di anticoagulanti naturali quali proteina S, proteina C, e antitrombina III.
In letteratura sono descritti singoli casi di trasmissione di deficit di proteine anticoagulanti con il trapianto di fegato. **Non vi sono sufficienti evidenze scientifiche per correlare la presenza di mutazione del fattore V nel donatore con la sviluppo di trombosi e perdita del graft dopo trapianto di fegato (43).**

Per quanto riguarda la prevenzione ed il trattamento, non vi sono linee guida che indichino quale comportamento adottare per lo screening delle trombofilie nei donatori di fegato (42). Non vi sono linee guida per la profilassi e il trattamento perioperatorio dei riceventi con trombofilia.

1.4.5 Coagulazione intravascolare disseminata

E' un'alterazione emostatica in cui si assiste simultaneamente a eventi trombotici e sanguinamento, caratterizzata da trombocitopenia, alterata sintesi e inattivazione dei fattori della coagulazione per la continua attivazione della cascata coagulativa e depositi di fibrina a livello vascolare e microvascolare (44). La CID gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'insufficienza d'organo.
Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato la CID può essere scatenata da:

- Infezioni batteriche virali
- Sepsi
- Severa insufficienza epatica
- Tossicità e reazioni immunologiche: reazioni trasfusionali e rigetto d'organo

Potrebbe, inoltre, essere scatenata dalla mancata clearance di fattori procoagulanti durante il periodo anepatico e rilascio di materiale tromboplastico dal graft dopo la fase di riperfusione dell'organo trapiantato. Una diagnosi sicura può avere importanti ripercussioni terapeutiche. I test di laboratorio comunemente utilizzati non hanno un'accuratezza diagnostica elevata. Per facilitare la diagnosi di CID, l'International Society on Thrombosis and Haemostasis nel 2001 ha proposto uno score basato sulla combinazione di più tests di laboratorio ed applicabile esclusivamente in presenza di una patologia clinica responsabile della CID; tale score è stato validato in un recente studio prospettico di coorte in pazienti critici (45). Il suo impiego è quindi raccomandabile (C)

Il trattamento della CID prevede l'utilizzo di:
Plasma fresco: Non esistono trial clinici randomizzati che delineino chiaramente il ruolo del plasma nella CID. Il trattamento è in larga parte empirico, ma tutte le Linee Guida concordano nel ritenerlo indicato nella terapia della CID in unione ad altri presidi ed in subordine alla rimozione del fattore scatenante.
In corso di CID tutte le Linee Guida concordano nel ritenere indicato il plasma se è presente emorragia grave o quando sia previsto un intervento chirurgico o una procedura invasiva. e non sulla sola base dei tests di laboratorio (IV)
Eparina: Il trattamento con eparina nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento quali possono essere i pazienti sottoposti a trapianto di fegato è tuttora oggetto di discussione. Dosi terapeutiche sono indicate in pazienti con eventi trombotici associati. (D)
Antitrombina III: Alcuni trial controllati nei pazienti con sepsi e shock settico mostrano benefici in termini di miglioramento dei parametri di laboratorio, minore durata della CID, e anche miglioramento della funzione d'organo (46) ma senza evidenza di una riduzione significativa di mortalità (Ia).
Proteina C attivata: Una preparazione ricombinante di proteina C umana, attivata con il complesso trombina-trombomodulina si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente la mortalità in un ampio studio a doppio cieco in pazienti con sepsi severa (47). Ma, sulla base dell'elevata incidenza di complicanze emorragiche maggiori riportata in più studi multicentrici (551, 552). l'uso di tale farmaco per il trattamento della sepsi è sconsigliabile nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato nell'immediato periodo postoperatorio.

1.5 Prevenzione e trattamento dell'insufficienza renale post-trapianto di fegato

I soggetti sottoposti a trapianto di fegato sono ad elevato rischio d'insufficienza renale sia nel periodo post-operatorio che nel medio-/lungo termine. L'incidenza post-operatoria varia tra il 12 e 64% (48).
Uno dei problemi maggiori nella valutazione degli studi e nel condurre una ricerca nell'insufficienza renale acuta è la mancanza di una definizione univoca di tale complicanza.
La seconda "Consensus Conference" Internazionale del Gruppo sulla Qualità della Dialisi (Acute Dialysis Quality Iniziative, ADQI) ha sviluppato una definizione consensuale di insufficienza renale acuta nei pazienti critici i cui criteri, detti di RIFLE, sono basati sulle modificazioni della creatinina sierica o del GFR e/o sull'output urinario del paziente (49, 50).
RIFLE è un acronimo per:

- R (risk) rischio di disfunzione renale: definito come aumento di 1,5 volte della creatinina sierica o una riduzione del GFR maggiore del 25% rispetto al valore basale del paziente o un output urinario minore di 0,5 ml/kg/h per 6 ore
- I (injury) danno precoce renale definito come aumento di 2 volte della creatinina sierica o una riduzione del GFR maggiore del 50% rispetto al valore basale del paziente o un output urinario minore 0,5 ml/kg/h per 12 ore
- F (failure) insufficienza renale acuta definita come aumento di 3 volte della creatinina sierica o una riduzione del GFR maggiore del 75% rispetto al valore basale del paziente o output urinario $< 0,3$ ml/kg/h per 24 ore o anuria per 12 ore
- L (loss): insufficienza renale acuta persistente con completa perdita della funzione renale per un periodo di tempo maggiore di 4 settimane
- E (ESKD: end stage kidney disease): insufficienza renale per un periodo di tempo maggiore di 3 mesi con un quadro di malattia renale terminale.

In base a questi criteri in un recente studio retrospettivo l'incidenza post trapianto di fegato di danno renale (injury) è stato del 11,1% e di ARF del 25%; l'insorgenza di ARF riduce in modo significativo la sopravvivenza del paziente a un mese e a un anno di follow-up e aumenta la degenza ospedaliera (51). **Indipendentemente dalla definizione è dimostrata un'associazione tra ARF e aumento della mortalità post-trapianto di fegato che è legata al picco di creatinina sierica, alla necessità di dialisi post-operatoria, alla presenza di altre comorbidità quali sepsi, encefalopatia e coagulopatia.**

Nell'eziopatogenesi dell'ARF nell'immediato post-trapianto di fegato, giocano un ruolo oltre allo stato clinico prima del trapianto, che verrà discusso nel capitolo dedicato specificatamente all'insufficienza renale, anche le modificazioni emodinamiche intraoperatorie e complicanze post-operatorie (ipotensione, ipovolemia, disfunzione epatica, infezioni, necessità di trattamento con farmaci nefrotossici).

Il quadro più comune è quello di una necrosi tubulare acuta secondaria a danno ischemico o tossico, per prolungata ipotensione, sepsi, insufficienza renale pre-renale, uso di farmaci nefrotossici.

Nel post-operatorio l'insufficienza renale acuta è distinta arbitrariamente in post-operatoria precoce (prima settimana post-trapianto) e post-operatoria tardiva, in funzione del tempo di insorgenza dopo l'intervento chirurgico. La maggiore incidenza di insufficienza renale acuta si verifica comunque nei primi 7 giorni post-operatori (60-70% dei casi) (52). Oltre ai fattori eziologici già discussi nel capitolo dedicato all'insufficienza renale va segnalato che anche l'aumento della pressione intra-addominale è un fattore contribuente all'ARF dopo trapianto di fegato: un aumento progressivo e rapido della pressione intra-addominale riduce la funzione cardiaca, rende meno efficiente la respirazione e altera la perfusione splancnica, epatica e renale. Queste modificazioni sono chiamate sindrome da compartimentazione addominale. Un recente studio ha evidenziato che il 32% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato hanno una pressione intraaddominale > 25 mmHg: questo aumento della pressione intra-addominale è associato ad insufficienza renale, gradiente di filtrazione ridotto e ventilazione artificiale prolungata (53).

1.5.1 Prevenzione

Diversi approcci terapeutici sono stati suggeriti per prevenire o migliorare la disfunzione renale post-operatoria (48, 54).

Tecnica chirurgica: il bypass veno-venoso introdotto a metà degli anni 80 migliora la stabilità emodinamica e la pressione di perfusione renale, riduce le perdite ematiche, ma un chiaro beneficio sulla funzione renale non è stato dimostrato ed è controverso se il bypass veno-venoso riduca l'incidenza di insufficienza renale acuta.

Al contrario la tecnica di preservazione della vena cava retroepatica permette un clampaggio tangenziale (e quindi non totale) della vena cava inferiore e migliora la pressione di perfusione renale durante la fase anepatica.

La tecnica di preservazione della vena cava retroepatica riduce significativamente la probabilità di ARF post-LT (B).

Mannitolo: è un diuretico osmotico che rimanendo nel tubulo renale aumenta il trasporto di sodio nel tubulo distale: avrebbe un effetto "lavaggio" dei tubuli renali e "scavenger" nei confronti dei radicali liberi. **Tuttavia il suo effetto protettivo non è provato, e i rischi di peggiorare l'ipovolemia e aumentare il consumo di ossigeno della midollare renale possono annullare ogni effetto benefico.**

Dopamina: a basso dosaggio (2-3 gamma/kg/min) ha un effetto di vasodilatazione renale e di natriuresi per inibizione della pompa Na-K ATPasi a livello delle cellule tubulari
Tuttavia diversi studi clinici non hanno dimostrato un beneficio nella prevenzione o trattamento della necrosi tubulare acuta con infusione di dopamina.
Furosemide: i diuretici dell'ansa riducono la domanda metabolica della cellula tubulare renale, riducono la sua richiesta di ossigeno e quindi teoricamente aumentato la sua resistenza all'ischemia
Tuttavia il suo effetto protettivo non è provato.
Nessun singolo agente sembra essere, quindi, efficace nel prevenire la disfunzione renale postoperatoria nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Una terapia combinata (mannitolo, dopamina e furosemide) non ha dimostrato esercitare un effetto protettivo renale cumulativo ed un chiaro beneficio non è stato dimostrato (II b).
Altri agenti includono il fenoldopam e l'N-acetil cisterna:
- il **Fenoldopam** è un derivato benazepinico della dopamina ad azione vasodilatatrice Si lega selettivamente ai recettori DA1 senza interagire con i recettori DA2, e β. Al dosaggio di 0.03-0.1 mcg/kg/min, il fenoldopam agisce da agente nefro-selettivo aumentando il flusso ematico renale, il GFR, il flusso urinario, l'escrezione del sodio e la sua frazione di filtrazione con una concomitante riduzione delle resistenze vascolari renali. Una serie di studi ha messo in luce il beneficio di questa molecola nella prevenzione dell' ARF in gruppi di pazienti selezionati ed anche nei pazienti trapiantati: nel 2004 due studi su pazienti trapiantati di fegato hanno evidenziato che il trattamento profilattico con fenoldopam migliorava i valori di creatinina e di azotemia rispetto al trattamento con dopamina. **Tuttavia anche il ruolo del fenoldopam come vasodilatatore renale nella prevenzione della disfunzione renale perioperatoria o insufficienza renale acuta nel trapianto di fegato resta da definire** (55, 56).
- l'**N-acetil cisteina** nell'uomo è convertita a metaboliti capaci di stimolare la sintesi del glutatione: questo composto promuove la detossificazione e agisce come "scavenger" dei radicali liberi. Sembra avere un effetto benefico nella protezione renale dopo somministrazione di mezzo di contrasto, nel danno renale ischemico negli animali e nelle condizioni caratterizzate da un aumento dello stress ossidativo come il danno da ischemia/riperfusione che avviene nel trapianto di fegato.
Sono inoltre raccomandabili nella prevenzione dell'insufficienza renale acuta dopo trapianto di fegato un attento monitoraggio dei livelli ematici degli inibitori della calcineurina ed il mantenimento di un adeguato volume intravascolare e pressione di perfusione renale (A) (48, 49).

1.5.2 Trattamento

Non esiste un trattamento specifico disponibile per l'insufficienza renale acuta post trapianto di fegato (48, 54). **Va tuttavia raccomandato di:**

- **correggere l'ipovolemia e ottenere/mantenere una stabilità emodinamica**
- **ricercare e trattare un' infezione concomitante**
- **minimizzare la nefrotossicità da inibitori della calcineurina**
- **di impiegare correttamente i diuretici: che possono convertire un'insufficienza renale oligurica in non oligurica, e questo facilita il controllo idrico e elettrolitico. La dose massimale di furosemide è un grammo nelle 24 ore e l'infusione continua è più efficace e produce minori effetti collaterali (D).**

L'impiego del fenoldopam:, suggerito da una recente metanalisi (57) non può essere invece raccomandato non essendo disponibili dati sull'efficacia terapeutica di questo farmaco nell'insufficienza renale post-trapianto di fegato.

Trattamento sostitutivo: la necessità di tale procedura terapeutica nel post-trapianto di fegato varia tra l'8 e il 17%, ma nei pazienti che hanno sviluppato un'insufficienza renale acuta può arrivare al 75% dei casi.

La modalità di dialisi più indicata è l'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) con membrane biocompatibili, data la frequente instabilità emodinamica del paziente (A).

Come per i pazienti critici non sottoposti a trapianto di fegato non ci sono regole assolute su quando iniziare il trattamento sostitutivo; le indicazioni per l'immediato trattamento sono l'iperkaliemia, l'edema polmonare, l'acidosi uremica.

La necessità di trattamento sostitutivo renale è associato ad un alto rischio di mortalità intraospedaliera (30-50%) soprattutto per le comorbidità associate (58).

1.6 Nutrizione enterale post operatoria

I pazienti con malattia epatica avanzata presentano spesso malnutrizione e che la malnutrizione pre trapianto assume significato prognostico negativo (Ib) predisponendo ad un'aumentata incidenza di complicanze perioperatorie (infezioni, complicanze respiratorie, ecc), aumentata permanenza in terapia intensiva, prolungata ospedalizzazione globale (59, 60, 61).

Una periodica valutazione dello stato nutrizionale dei riceventi durante il periodo di attesa appare sicuramente raccomandabile (A), considerata la stretta correlazione tra parametri nutrizionali e outcome (Ia+Ib) (59). Tutti gli Autori ribadiscono l'importanza di un riequilibrio nutrizionale pretrapianto necessario a ridurre la morbilità postoperatoria ed eventualmente anche la mortalità (A). Il postoperatorio immediato rappresenta un momento di elevato stress metabolico-energetico. L'aumentata richiesta di proteine di fase acuta e l'accelerata sintesi ormonale richiedono obbligatoriamente un'aumentata disponibilità di substrati. La terapia nutrizionale per via parenterale ha rappresentato da sempre la via preferenziale di rifornimento dei composti glucidici proteici e lipidici. **Un apporto calorico attorno alle 35-40 Kcal/Kg/die con 1,2-1,5 g/kg di proteine è generalmente raccomandato (D). La persistenza postoperatoria di encefalopatia non impone la restrizione dell'apporto proteico (Ib), ma solo la modificazione della composizione degli aminoacidi (BCAA-enriched formulae) (A).**

Come dimostrato dagli innegabili risultati ottenuti dopo chirurgia maggiore e nel paziente in terapia intensiva (62, 63) la nutrizione enterale precoce deve essere introdotta, ove possibile, anche nell'immediato post- trapianto (B) (64).

L'utilizzo della via nutrizionale gastrointestinale entro 12 ore dall'intervento ha mostrato efficacia almeno pari alla parenterale (Ib) (65). Associata alla decontaminazione intestinale selettiva, la somministrazione di composti ad elevata quantità di fibre e contenenti anche probiotici (Lactobacillus Plantarum) ha mostrato ridurre l'incidenza sia delle infezioni batteriche (66) sia di quelle infezioni virali (Ib) (67). Un'enterale arricchita di fibre e probiotici appare più efficace nel ridurre le infezioni rispetto alle formulazioni con sole fibre (Ib) (68).

L'orientamento attualmente raccomandabile, in accordo alle "ESPEN Guidelines On Enteral Nutrition, 2006" (69), è quello di promuovere la nutrizione per via enterale abbastanza precocemente, anche se il passaggio alla stessa enterale come unica soluzione nutrizionale va fatto per gradi e con moderazione (D).

Al di là delle formule standard è stata anche proposta l'immunonutrizione per via enterale, realizzata con soluzioni contenenti glutamina, arginina, olio di pesce e nucleotidi, attribuendone un effetto antinfiammatorio e immunoregolatore attraverso la stimolazione dei T helper (70). L'esperienza con le formule "immunomodulatrici" nel trapianto di fegato è ancora scarsa, ragion per

cui non sussistono oggi strette raccomandazioni al suo ricorso; i primi dati controllati attestano tuttavia che l'utilizzo non è gravato da effetti sfavorevoli (IIa) (70).
Non risultano dati sostanziali che privilegino la somministrazione enterale in continuo vs quella discontinua in relazione alle capacità di assorbimento e alla farmacocinetica degli immunosoppressori; per quanto riguarda l'assorbimento del tacrolimus e i relativi livelli ematici non appaiono esservi differenze tra i due sistemi di alimentazione (IIb) (71).

1.7 Complicanze metaboliche nell'immediato postoperatorio

Disturbi dell'attività metabolica intracellulare di vari organi e alterazioni dell'assetto ormonale compaiono quasi costantemente e vanno attribuiti ai danni da ischemia-riperfusione, allo stress chirurgico, alle patologie preesistenti e all'elevato carico di farmaci somministrati (72). Le anomalie più frequenti riguardano il metabolismo del glucosio, dei lattati e di alcuni elettroliti. L'iperglicemia è un riscontro molto frequente e va imputata allo stress perioperatorio, alla liberazione di catecolamine, al cortisolo somministrato per l'immunosoppressione e all'apporto di glucosio per via parenterale. **Essendo la sola restrizione glucidica di solito non sufficiente, diventa obbligatoria un'infusione continua di insulina, da protrarsi fino alla ripresa di un miglior utilizzo periferico del glucosio e all'adattamento della secrezione endogena, quest'ultima favorita dall'apporto nutrizionale per via enterale (II +IIb). Come incontrovertibilmente dimostrato nel malato critico (Ia) (73) è verosimile che anche nel trapiantato il mantenimento dei livelli glicemici entro stretti range di normalità si accompagni ad una riduzione effettiva della morbilità e della mortalità (D).**
Un ipoglicemia persistente nel primo post-operatorio è viceversa piuttosto rara ma merita estrema attenzione perché può sottintendere un'insufficienza primaria del graft.
L'andamento dei livelli di acido lattico a fine intervento e nelle ore successive (quando non sussistano condizioni di eccessiva anaerobiosi periferica), assume significato prognostico (IV) essendo espressione dell'efficacia delle capacità metaboliche della cellula epatica. **Alcune manovre di ottimizzazione emodinamica e ossiforetica possono rivelarsi utili in caso di elevati valori di acido lattico, sia per promuovere un miglior flusso alla periferia (e diminuire così il carico di acido al fegato), sia per opporsi ad un eventuale decremento del flusso splancnico (D).**
Se al momento del ricovero in TI la maggior parte dei pazienti presenta una lieve acidosi metabolica (deficit di bicarbonati, ipotermia, ipofunzione renale, accumulo di metaboliti acidi, ecc.), nei giorni successivi è comune osservare un viraggio verso l'alcalosi (sovraccarico di citrato, terapia steroidea, diuretici dell'ansa, aspirazioni gastriche, ecc.)
Quanto alle anomalie elettrolitiche, condizioni di iperkaliemia si possono avere per le trasfusioni e la ridotta funzionalità renale, mentre l'ipokaliemia può manifestarsi per l'uso eccessivo di diuretici drastici, la terapia insulinica e i clismi evacuativi intestinali.
Il sodio ematico, generalmente basso nel preoperatorio, può innalzarsi per varie cause (somministrazioni di albumina, plasma, diuretici, ecc.). **Il suo incremento, soprattutto se rapido, va sempre prevenuto in quanto può causare gravi e irreversibili disturbi neurologici (da ipereccitabilità neuronale fino a mielinolisi pontina) (A) (74).**
Ipomagnesiemia e ipofosfatemia possono insorgere per il trattamento con ciclosporina e/o per le eccessive perdite urinarie.
Analogamente a quanto avviene nello shock settico, è stata postulata l'insorgenza di un deficit surrenale anche in un complicato andamento perioperatorio di un trapianto su pazienti molto compromessi. Una sorta di sindrome epato-surrenalica potrebbe insorgere per un concomitante deficit di lipoproteine ad alta densità. Questa condizione imporrebbe la supplementazione di steroidi (con attività mineral-

corticoide) qualora un'instabilità circolatoria risultasse poco responsiva ai convenzionali farmaci vasoattivi (75). **Pur esistendo dati iniziali a favore di questo orientamento nel paziente con epatopatia avanzata (76), non esistono dati relativi all'immediato post-operatorio nel trapianto di fegato.**

1.8 Decontaminazione intestinale selettiva (SDD)

Consiste nell'utilizzo di antimicrobici al fine di ridurre il carico di microorganismi Gram-negativi aerobici e/o di funghi nel tratto intestinale e quindi di prevenire le infezioni da essi causate. Nel trapianto di fegato è stata proposta per ridurre il rischio di superinfezioni da G- nel primo periodo post-operatorio, causa sovente di elevata morbilità e di prolungata ospedalizzazione. La somministrazione in orofaringe (topica) e per via enterale di miscele costituite solitamente da polimixina, tobramicina e anfotericina avrebbe lo scopo di attenuare la colonizzazione del tratto gastroenterico da parte di batteri e funghi; la colonizzazione appare infatti precedere l'infezione nella vasta maggioranza dei casi. **Non vi è ancora consenso sull'efficacia della SDD nel post-trapianto e solo un esiguo numero di Centri la adotta sistematicamente.** Accanto a studi un po' datati nei quali si evidenziava una reale diminuzione dell'incidenza di infezioni (77, 78) sono apparsi più recenti reports che non confermano i benefici propugnati (79, 80). In una recente metaanalisi (315) buona parte degli studi dimostrano una sostanziale riduzione delle infezioni con la SDD, tuttavia in 4 trials randomizzati il beneficio previsto non viene dimostrato.

Le più consistenti remore all'utilizzo estensivo della SDD in ambito trapiantologico appaiono collegate al potenziale rischio di un incremento delle infezioni da Gram positivi e da germi resistenti. Se alcuni studi infatti, per lo più con ridotta popolazione di pazienti, hanno dimostrato che alcuni riceventi trattati con SDD sviluppavano maggiori infezioni sia da G+ che da batteri resistenti (66), altri per contro non hanno evidenziato differenze nella colonizzazione da parte di G positivi né incrementi dei patogeni multiresistenti (80).

Allo stato attuale mancano ancora dei trials controllati con alta numerosità che attestino dell'effettiva supremazia della SDD nella prevenzione delle infezioni dopo trapianto di fegato. Tuttavia, l'utilizzo della stessa viene oggigiorno raccomandato in maniera crescente (D) pur con la consapevolezza che la possibile maggiore incidenza di superinfezioni richiede una più mirata incisività nelle misure di sorveglianza e di profilassi generica.

2. Complicanze chirurgiche post trapianto di fegato

2.1 Complicanze biliari

La ricostruzione biliare nel trapianto epatico può essere del tipo duct-to-duct o può essere creata una bilio-digiunostomia. Nel primo caso è possibile posizionare un drenaggio biliare (T-tube o tubo di Kehr) alla rimozione del quale si provvederà successivamente. Nei trapianti di emifegati, da donatore cadavere (split-liver) o vivente, possono sussistere ricostruzioni biliari multiple anche differenti tra loro. Il posizionamento del drenaggio biliare transanastomotico è stato segnalato come causa di aumentata incidenza di complicanze biliari, per lo più minori, e ne è stato raccomandato l'abbandono relativamente al suo impiego routinario (A) (81, 82). Le complicanze biliari costituiscono una causa importante di morbidità, perdita del graft e mortalità. La loro frequenza di comparsa varia a seconda del tipo di organo trapiantato: nei riceventi di fegato intero la frequenza può raggiungere il 24.5%, nei riceventi di fegato parziale da split-liver è al massimo del 40%, e nei riceventi di fegato parziale da

donatore vivente intorno al 10% (83, 84, 85). La complicanza biliare più frequente è la stenosi che rappresenta più della metà del loro totale ed al cui riconoscimento si può giungere anche diversi anni dopo il trapianto. La seconda complicanza biliare in ordine di incidenza, pari a un terzo del totale, è la fistola biliare che è sempre ad insorgenza precoce e può avere sedi differenti(anastomosi e sede di ingresso del tubo di Kehr a prescindere dal tipo di graft, trancia di sezione parenchimale e moncone di dotti sezionati solo per il trapianto di emifegato). Complicanze biliari più rare comprendono la fistola biliare dopo rimozione del tubo di Kehr, la discinesia dello sfintere di Oddi, la comparsa di sabbia biliare (coaguli di sangue ed epitelio di sfaldamento) o una sorta di sindrome di Mirizzi legata alla compressione estrinseca sulla via biliare principale da parte di un mucocele a carico del moncone lungo del dotto cistico del graft (86). Le complicanze biliari dopo trapianto di emifegato destro da donatore vivente si sono ridotte significativamente e sono oggi una rara evenienza a seguito del completamento della curva di apprendimento e della messa appunto di adeguati accorgimenti tecnici fra cui l'impiego routinario di stent biliari. Nel trapianto di emifegato sinistro da donatore vivente l'incidenza delle complicanze biliari è di circa il 21%: esse sono per lo più da attribuire alle multiple anastomosi biliari (87, 88, 89). In questo tipo di trapianto un ruolo rilevante ai fini della riduzione della frequenza di comparsa di stenosi biliari è il tipo di ricostruzione arteriosa: la doppia ricostruzione dell'arteria epatica media e dell'arteria epatica sinistra (quando presenti) riduce tale rischio (89). La patogenesi della stenosi biliare può essere primaria, ossia squisitamente tecnica, oppure secondaria a complicanze arteriose (trombosi o stenosi dell'arteria epatica, quindi metachirurgica) o a disturbi della funzionalità dello sfintere di Oddi (nel caso di stenosi extraepatiche distali, quindi di origine funzionale). Le indagini utili ai fini diagnostici nel sospetto di complicanze biliari sono: ecografia, colangiografia trans-Kehr, colangio-NMR, TAC, colangiografia endoscopica retrograda, colangiografia percutanea transepatica (90).

La terapia può essere interventistica, endoscopica o percutanea, oppure chirurgica. 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 con posizionamento reiterato di un numero crescente di endostent da mantenere in sede per un tempo sufficiente a consolidare l'allargamento raggiunto è molto efficace. L'intervento chirurgico correttivo viene oggi richiesto da un quinto dei pazienti, ma rimane l'unica reale opzione di fronte ad una stenosi dell'anastomosi bilio-digestiva (86, 87, 88, 89, 90) (IV).

Rientra nell'ambito delle complicanze biliari, ma merita una considerazione a parte, la comparsa di stenosi biliari intraepatiche multiple. Questa condizione segue il più delle volte ad una trombosi dell'arteria epatica, ma è stata segnalata come evento raro (1,4%) anche nell'incompatibilità di emogruppo tra donatore e ricevente, in presenza di tempi di ischemia prolungati con danni da preservazione marcati e nel trapianto da donatore a cuore non battente; è stata altresì segnalata nel rigetto cronico, nella recidiva di colangite sclerosante e nella compresenza di infezione da citomegalovirus e rigetto (91). La stenosi intraepatica biliare è sempre multipla e quindi di non facile approccio terapeutico per cui di fronte alla non soddisfacente risoluzione a seguito di riparazioni interventistiche risulta indicata una precoce indicazione al ritrapianto.

2.2 Complicanze vascolari

Le complicanze vascolari possono essere precoci (di natura emorragica, stenotica o trombotica) e tardive (di natura stenotica, trombotica od aneurismatica) e possono comparire a carico di ognuno dei distretti vascolari del trapianto (arterie, vena porta, vene sovraepatiche e vena cava). La terapia della complicanza emorragica è pressocché sempre chirurgica. La trombosi dell'arteria epatica si verifica

generalmente entro il primo mese dal trapianto ed ha un'incidenza massima del 10%, mentre l'evento trombotico tardivo ha un'incidenza massima del 25%. I fattori di rischio suggeriti per la trombosi precoce dell'arteria epatica sono gli interventi multipli, l'anastomosi arteriosa mediante interposizione di un graft vascolare, il ricevente con anticorpi negativi per CMV, ed un rapporto del peso corporeo donatore-ricevente superiore a 1:25 (92, 93, 94). La causa principale della trombosi epatica tardiva è l'infezione da CMV (94, 95). La mortalità è elevata (circa 55%) quindi è importante una diagnosi precoce.

Sotto il profilo diagnostico è raccomandabile iniziare con un ecoDoppler epatico, indagine che ha un'elevata sensibilità e va eseguita di routine. Il sospetto richiederà l'approfondimento mediante TAC ovvero angiografia. Quest'ultima consente inoltre di poter effettuare un'angioplastica o la fibrinolisi. Se, di fronte ad una trombosi acuta l'approccio interventistico fallisce sarà necessario ricorrere alla trombectomia per via chirurgica. Il ritrapianto si rende necessario in presenza di progressivo ed irreversibile deterioramento del graft (D). La stenosi dell'arteria epatica non si differenzia dalla trombosi ai fini del risultato perchè può progredire verso di essa, ma il suo riconoscimento iniziale è più difficile perché il segnale Doppler può risultare normale. Per poter meglio depistare per tempo situazioni a rischio viene suggerita la valutazione TAC con studio vascolare di routine anche a fronte di reperti normali all'ecoDoppler.

Il rischio di trombosi portale è basso, ma aumenta in presenza di pregressa piletrombosi, pregressa splenectomia, nell'età pediatrica e nel portatore di disordini trombofilici. **L'approccio terapeutico raccomandato non si discosta da quello delle complicanze arteriose con la possibilità di trattamento interventistico (trombolisi, angioplastica con o senza posizionamento di stent) ovvero chirurgico (trombectomia o riconfezionamento dell'anastomosi), ma anche in questo caso la progressione verso l'insufficienza epatica potrà richiedere il ritrapianto (D).**

Il maggior numero delle stenosi e trombosi della vena cava inferiore interessano la sede dell'anastomosi. La stenosi è generalmente causata dalla sproporzione dei diametri dei vasi tra donatore e ricevente, ovvero da un difetto tecnico. 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 (96, 97). La trombosi sovraepatica è più spesso di origine tecnica e di precoce presentazione, ma nel trapianto di emifegato può insorgere anche relativamente più tardi a seguito dell'ipertrofia dell'organo secondaria allo stimolo rigenerativo che può essere fonte di compressione estrinseca; inoltre nel trapianto di emifegato vi è il rischio di mancato deflusso dalle vene sovraepatiche (outlet syndrome) (98). Il sospetto diagnostico è clinico (ascite/idrotorace), rilevabile all'ecoDoppler e richiede una conferma alla TAC. In questi casi il fallimento delle tecniche interventistiche rende necessario il ritrapianto.

Una complicanza vascolare molto rara (99) è la formazione di uno pseudoaneurisma dell'arteria epatica, più spesso nella sede dell'anastomosi chirurgica. La terapia è chirurgica con resezione e ricostruzione dell'albero arterioso ovvero indicazione al ritrapianto e va attuata con urgenza, con rischio di emoperitoneo massivo da rottura, se situato in sede extraepatica.

3. Complicanze non legate al graft

3.1 Complicanze infettive 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.

3.1.1 Infezioni del primo mese post-trapianto

Le **infezioni batteriche** sono causate generalmente da batteri aerobi gram-negativi (Enterobacteriacee, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia) e meno comunemente da batteri gram-positivi (Staphylococcus aureus, stafilococchi coagulasi-negativi, Enterococcus fecalis, Enterococcus faecium). Si presentano come infezioni intraaddominali, polmoniti, infezioni della ferita chirurgica e dei cateteri o batteriemia.
Le **infezioni micotiche** 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 (meningoencefalite).
Infezioni virali da Herpes simplex (stomatiti, faringiti, lesioni genitali, encefaliti, lesioni oculari e viscerali) o Herpes virus 6 (polmoniti interstiziale, encefaliti, epatiti, aggravamento dell'infezione da CMV) sono molto rare.

Diagnosi
La diagnosi prevede l'esame obiettivo, gli esami di primo livello (emocromo, funzionalità epatorenale, 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 radiomarcati o equivalenti).

3.1.2 Infezioni del secondo-sesto mese post-trapianto

Le complicanze infettive più frequenti sono sostenute da diversi agenti: Pneumocystis jiroveci (polmonite interstiziale), e più raramente da Listeria monocytogenes (batteriemia, meningite), Criptococcus neoformans (meningoencefalite), Mycobacterium tuberculosis (lesioni polmonari, intestinali, meningee, osteoarticolari) Toxoplasma gondii (ascessi cerebrali), Strongyloides stercoralis (sindromi da iperinfestazione)
Le **infezioni virali** possono essere sostenute da virus influenzali, parainfluenzali, adenovirus e virus respiratorio sinciziale, ma soprattutto da CMV (23-85% dei casi). Le infezioni da CMV si esprimono come riattivazioni asintomatiche o come sindromi similmononucleosiche, polmonite, epatite, gastrite, colite ulcerativa e solo raramente come corioretinite. Il loro decorso è improntato ad una maggior gravità in caso di infezione primaria nei riceventi sieronegativi.
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 indagini radiologiche (Rx torace e TC di encefalo, torace, addome) e strumentali (esami endoscopici, biopsie).

La diagnosi delle infezioni virali prevede il ricorso ad esami colturali virologici sulle secrezioni respiratorie, alla ricerca di antigeni specifici nel sangue.
La diagnosi di infezione da CMV prevede la ricerca di antigeni (pp65 o pp76) e/o di CMV-DNA viremia nel sangue o sui campioni bioptici, 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 su sangue.

3.1.3 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 criptococcosi, pneumocistosi, listeriosi, nocardiasi, aspergillosi sistemica.

3.1.4 Schemi di profilassi delle infezioni post—trapianto

Gli schemi di profilassi 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. Si riportano di seguito schemi per la profilassi e la terapia delle infezioni post-trapianto in uso presso alcuni Centri italiani.

Chemioprofilassi antibatterica [100, 101, 102]		**Livelli di evidenza E note**
Decontaminazione intestinale selettiva da 7 giorni prima a 21 giorni dopo il trapianto per os o per sondino naso gastrico	Nistatina 2MU/10 ml di soluzione + polimixina B 100 mg/10 ml di soluzione + event. Gentamicina 1 fl da 80 mg diluita in 10 cc: per 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) Ceftriaxone o cefotaxime + aminoglicoside (II° scelta) + vancomicina nel paziente portatore di S.aureo Meticillino resistente (MRSA)	**AII**

L'efficacia profilattica della decontaminazione intestinale selettiva si riduce se il trattamento viene effettuato per tempi < a 1 settimana prima dell'intervento. Poiché è difficoltoso stabilire il timing della decontaminazione, tale pratica può essere usata prevalentemente nel trapianto da vivente

La profilassi antibiotica è raccomandata per ogni manovra o indagine strumentale sulle vie biliari e in corso di biopsia epatica AIII

Chemioprofilassi della infezione da CMV		**Livelli di evidenza e note**
Ricevente sieronegativo Donatore sieropositivo (D+/R-)	Ganciclovir 5 mg/Kg/2 v. die e.v per 14 giorni, seguito da 5 mg/Kg/ die e.v., salvo riduzioni dose per citopenia , o valagancyclovir 900mg/die *VEDI NOTA IN CALCE* La profilassi dovrebbe essere iniziata entro 72 ore dal trapianto, e continuata per 3 mesi. +/- Immunoglobuline specifiche anti CMV 100-150 mg/Kg per 7 dosi a distanza di 2 settimane	**AI**

Ricevente sieropositivo	Monitoraggio della antigenemia o di CMV DNA : Alla 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24 settimana. In caso di positività : Gancyclovir 5 mg/Kg 2 v./die per 14-21 giorni, sino a negativizzazione della antigenemia o della DNAemia.	**BII**
Ceppi CMV resistenti al GCV	Foscarnet 90 mg/Kg per 2/die ev o Cidofovir 5 mg/Kg/settimana per 2 settimane, poi 1 volta ogni 14 gg fino a negativizzazione della antigenemia o della viremia considerare un trattamento di mantenimento in caso di malattia d'organo, per 3 mesi	
Ricevente sieropositivo in trattamento con siero anti linfocitario per rigetto (OKT3)	Gancyclovir 5 mg/Kg/die ev Oppure Valganciclovir 900 mg/die per os *VEDI NOTA IN CALCE* Per 3-4 settimane	

Si segnala inoltre che FDA consiglia cautela nell'uso di tale farmaco nei pazienti trapiantati di fegato.
Circa la durata della profilassi e le dosi di alcune formulazioni, come nel caso della formulazione endovenosa, non possono essere fissati standard univoci.
Non è possibile fissare univoci valori soglia di antigenemia CMV o di DNA emia ai quali iniziare il trattamento, poiché vi possono essere differenze tra i vari laboratori.

Diverse metanalisi hanno messo a confronto l'efficacia della profilassi universale con la terapia preventiva, i vari studi sembrano concordare sulla equivalenza dei due approcci nel paziente non ad alto rischio, per quanto riguarda il controllo della malattia da CMV e la mortalità per ogni causa e rigetto (IIa).
Più incerti o non conclusivi sono quelli riguardanti la sopravvivenza del graft e l'incidenza di infezioni opportunistiche (103, 104, 105, 106, 107, 108, 109).
L'uso di Valganciclovir nella profilassi primaria dell'infezione da CMV, con particolare riguardo ai pazienti ad alto rischio (D+/R-) è tuttora controverso.

Controllo della infezione da HHV8 [110, 111, 112, 113, 114]		**Livelli di evidenza e note**
Monitoraggio con PCR su sangue (linfociti + plasma) alle settimane 2,4,6, 8, 12, 16 post OLT, in caso di severa immunosoppressione, in caso di citopenia o malattia febbrile non spiegata. Controllo clinico e ricerca di lesioni cutanee.	Non vi sono dati sufficienti a raccomandare l'uso routinario di profilassi o terapia preventiva per HHV8, In caso di infezione riduzione della immunosoppressione, se possibile Considerare una terapia antivirale (gancyclovir, foscarnet, Cidofovir) Alcune esperienze non controllate sembrano indicare un possibile effetto dello shift a sirolimus sulla progressione del KS.	**CIII** **BIII** **CIII** **BIII**
Controllo della infezione da EBV e delle malattie linfoproliferative post trapianto (PTLD) [111, 112, 115, 116, 117, 118, 116, 119, 120]		**Livelli di evidenza e note**
Monitoraggio con PCR su sangue (linfociti +/- plasma) alle settimane 2,4,6, 8, 12, 16 post OLT, in particolare in caso di mismatch D/R e/o in caso di trattamento immunosoppressivo anti rigetto (OKT3)	in caso di riattivazione EBV con valori si EBV DNA quantitativa di: >400 genomi/100000 cellule se da linfociti Oppure >4000 genomi /mL se da sangue intero: · Considerare la riduzione della immunosoppressione o Considerare l'inizio di chemio profilassi antivirale (gancyclovir) Considerare l'inizio di una terapia preventiva con antivirali	 **AII** **CIII** **CIII**

Si stima che circa il 50 % dei casi di sarcoma di Kaposi post trapianto possa risentire della riduzione della immunosoppressione (100) (classe III).

L'uso di antivirali è risultato utile nel ridurre la progressione verso il KS prevalentemente in pazienti con infezione da HIV(101), mentre vi sono solo pochi studi disponibili specificamente dedicati al trapianto solido (113). Gli effetti del passaggio a sirolimus sulla progressione e sulla potenziale regressione del KS nel paziente ricevente di organo solido è un nuovo terreno di ricerca, e diversi autori riportano positivi effetti sia per quanto riguarda le manifestazioni cliniche che per la presenza di positivi effetti anti proliferativi (112; 113, 121)

La riduzione della immunosoppressione è riportata essere in grado di indurre una spontanea remissione delle PTLD nel 23-50% dei casi, per cui tale riduzione deve sempre essere considerata, quando possibile (AII) (**115; 116**)

Il ruolo di terapie antivirali (acyclovir o ganciclovir) nel trattamento delle PTLD, è tuttora controverso ma trovano indicazione maggiore nell'ambito della profilassi (117).
Analogamente resta da definire il ruolo degli anticorpi monoclonali anti CD20 (rituximab). Alcune esperienze al momento non controllate e in pazienti non sottoposti a trapianto di organo solido potrebbero suggerire l'uso di in presenza di persistenti ed elevate cariche virali di EBV, quindi nel trattamento preventivo. Il loro uso sembra meglio studiato nel trattamento delle PTLD già evidenti (BII) (116, 120).

Controllo delle riattivazioni da HHV6 [111]		**Livelli di evidenza e note**
Non vi sono dati sufficienti per raccomandare in modo routinario l'uso di metodiche virologiche come la PCR su sangue	L'esecuzione di PCR quali-quantitativa è indicata in tutti i casi di sospetta malattia da HHV6 (citopenia, polmonite, encefalite)	**CIII**
	Nei pazienti con sintomi direttamente attribuibili a questo virus può essere iniziata terapia con antivirali (gancyclovir,foscarnet o cidofovir) e riduzione immunosoppressione	**BIII**

Non vi sono dati sufficienti a raccomandare l'uso routinario di profilassi o terapia preventiva per HHV6.

Chemioprofilassi antitubercolare		Livelli di evidenza e note
Nei pazienti con: reattività alla tubercolina, alto rischio di riattivazione dell'infezione, recente cuti conversione, 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	**BIII**

Difficilmente i pazienti in attesa di trapianto di fegato tollerano terapie o chemioprofilassi antitubercolari efficaci, per cui in genere si preferisce procedere a chemioprofilassi nel post trapianto (iniziando quando la funzione epatica sia stabilmente controllata, ad esempio a partire in genere dal primo mese post OLT) (100) (BIII).

chemioprofilassi anti-toxoplasma		**Livelli di evidenza**
Essendo, nel trapianto non cardiaco, la malattia da toxoplasma, un evento raro, si potrebbe ritenere che in ogni status sierologico la profilassi per la pneumocistosi condotta per via sistemica possa essere ordinariamente sufficiente.	Cotrimossazolo 1 cp 3 v/settimana	**AII**

Non viene ritenuto necessario uno screening post trapianto circa l'infezione toxoplasmica (CIII)

Chemioprofilassi anti fungina		Livelli di evidenza e note
Candidosi orale nelle prima 4 settimane	**Nistatina per os**	CII
Candidosi sistemica	**Fluconazolo 100-400 mg per os per 4-8 settimane** **Oppure:** **Formulazioni lipidiche di amfotericina** **(amfotericina liposomiale 1 mg/Kg/die ev di per 5 gg)** **alternative :** **amfotericina complesso lipidico 3 mg/Kg/die per 5 gg.** **Caspofungina 70 mg il primo giorno, 50 i successivi; 35 mg /die in caso di insufficienza epatica.**	AI BI **(non sono disponibili studi controllati con ABLC nella profilassi antifungina nel trapianto di fegato; circa gli schemi alternativi; si fa riferimento a studi riguardo alla terapia)** **non inferiorità a terapia standard per le infezioni invasive da *Candida spp*, inclusa la candidemia (159)**
In alternativa alla profilassi standard:	Se Fattori di rischio per infezione profonda da *Candida spp:* ○ **Reintervento – ritrapianto** ○ **Prolungato uso di antibiotici** ○ **Paziente critico (prolungati periodi di dialisi, terapia intensiva, di intubazione)** ○ **Necessità trasfusionali elevate** ○ **Colonizzazione precoce** ○ **Malattia da CMV** Profilassi con uno degli schemi del punto procedente	CIII
Nel paziente colonizzato da *Candida krusei* e *Candida glabrata*	Non va usato fluconazolo: **<u>possono essere presi in considerazione</u>:** **- amfotericine lipidiche** **oppure** **- caspofungina**	
Aspergillosi: in caso di presenza di <u>fattori di rischio</u>: · Epatite fulminante · Profonda immunosoppressione · Malattia da CMV	**- Amfotericina lipidica (1-3 mg/Kg/die)** **oppure:** **- Itraconazolo** **Prima e dopo il trapianto, per 4 settimane** **(in pazienti con epatite fulminante)**	CIII **Va posta attenzione all'interferenza farmacologia dei farmaci azolici con gli immunosoppressori**

Pneumocistosi (infezione da *Pneumocstis jiroveci*)	**Trimethoprim 80 mg+ sulfametossazolo 400 mg/die oppure Trimethoprim 160 mg + sulfametossazolo 800 mg 3v/sett per 6 mesi oppure dapsone 100 mg/die oppure pentamidina 300 mg per via areosolica 1 v/mese Oppure dapsone 50 mg/die + pirimetamina 50 mg/settimana + ac.folico oppure Atovaquone 750 mg per 2/die**	AI **il trattamento va proseguito sino all'anno in caso di multipli trattamenti anti rigetto, o uso di OKT3 (BIII)**

In alcune recenti metanalisi sono stati valutati gli effetti della profilassi antimicotica sulla mortalità attribuibile alle infezioni micotiche (**122, 123**), ed sul numero delle infezioni micotiche superficiali e profonde (**122, 123, 124**). Non sono state dimostrate riduzione della mortalità per ogni causa (**124**), e nei pazienti in profilassi si è osservato talora un maggior numero di infezioni da specie non albicans (**123**) (Ia).

Nel complesso, pur essendo disponibili dati provenienti da RCT relativamente agli effetti del fluconazolo in profilassi universale, è al momento raccomandabile una profilassi antimicotica solo in pazienti con fattori di rischio (ritrapianto, reintervento, PNF, insufficienza renale), anche per limitare gli effetti sulla selezione di ceppi refrattari agli azoli (A) (125).

3.1.5 Schemi di terapia delle infezioni post-trapianto

L'Enterococcus è un patogeno che è stato isolato in soggetti trapiantati di organo solido ed in particolare di fegato; fattori di rischio includono la presenza di una importante immunosoppressione, insufficienza renale, emodialisi, reinterventi, la presenza di alterazioni a livello albero biliare (stenosi) esposizione a "device" potenzialmente contaminati (101)

La popolazione trapiantata ha inoltre un aumentato rischio di sviluppare infezioni sostenute da batteri gram negativi multiresistenti , in particolare Pseudomonas, prevalentemente in relazione alla prolungata esposizione a terapia antibiotica ad attività betalattamica e prolungata permanenza in ambiente ospedaliero. (102). Si stanno sempre più frequentemente riportando casi di resistenza anche ai carbapenemici ed alcune esperienze non controllate, condotte in popolazione ad alto rischio, non trapiantate, sembrano rilevare che trattamenti condotti con colimicina siano in grado di controllare tali patogeni (126, 127)

Anche l'acquisizione del *Clostridium difficile*, ben descritta nel paziente non trapiantato, appare correlata alla permanenza in ambiente ospedaliero, alla esposizione ad agenti antiimicrobici, alla età avanzata, ad interventi chirurgici addominali, ad interventi che alterano la motilità intestinale. Poiché i trapiantati di fegato possono presentare alcuni di questi fattori di rischio è possibile che possano andare incontro a questa problematica (128)

Circa il trattamento delle infezioni batteriche, non sono disponibili evidenze strettamente riferite al trapianto di fegato; è auspicabile che il trattamento empirico sia di volta in volta guidato da esperti e tenga conto della presumibile sede di infezione, dai dati microbiologici precedenti, dai dati di funzione epatica e renale, dai dati microbiologici delle unità di riferimento, ecc.

Si riportano di seguito schemi per la terapia delle infezioni post-trapianto in uso presso alcuni Centri italiani in rapporto all'eziologia.

Infezioni batteriche		**Livelli di evidenza e note**
Infezioni batteriche (con particolare riferimento al primo mese post trapianto)	In attesa di identificazione eziologica: antibiotico betalattamico (ad es ureidopenicillina protetta o cefalosporina di 3°/4° gen) +/- glicopeptide (Nei centri con elevata frequenza di stafilococco aureo meticillino resistente, o se si sospetta infezione da *Enterococcus faecium*) (101)	**BIII**
Infezioni da Pseudomonas spp multirestenti	Carbapenemici (102) Opzioni possibili (126, 127) Colimicina	**AIII**
Infezioni da Enterococcus faecium vancomicino resistente (VREF)	Porre attenzione per cercare di rimuovere i foci (es CVC), drenaggi e possibili ostruzioni biliari (101) Opzioni possibili: Linezolid (salvo rischio di acidosi lattica) Quinopristin/Dalfopristin	**BIII**
Infezioni da Stafilococcus aureus meticillino resistenti (MRSA) (Multiply resistant Gram-positive bacteria. Am. J.Transplant. 2004; 4 (suppl 10): 31-36)	Vancomicina Opzioni possibili: Trimethoprim sulfametossazolo, Teicoplanina, Linezolid, Quinopristin/Dalfopristin clindamicina, fluorochinolonici, Rifampicina+vancomicina in infezioni serie (endocarditi) prestando attenzione alle interferenze della rifampicina con inibitori calcineurina	**AII** **AIII**
Listeriosi	Ampicillina 1,5-2 gr ogni 4 ore per almeno 21 giorni	**BII**
Diarrea da Clostridium difficile	Sospensione tx antibiotica non essenziale e modificazione tx essenziale (128) Metronidazolo 500 mg per 3/die per 7-10 gg	**AI**

Infezioni da Mycobacterium tubercolosis	Secondo le linee guida internazionali; occorre particolare attenzione ai fenomeni di epatotossicità ed interferenza terapeutica.	**AI**
Infezione da CMV	Gancyclovir 5 mg /Kg per 2/die per 2-3 settimane, sino a negativizzazione di due antigenemie consecutive, seguito da 5 mg/Kg /die ev oppure mantenimento con gancyclovir orale 1 gr per 3 /die per os per almeno 10 giorni, oppure mantenimento con valganciclovir 900 mg per 2/die per 10 giorni	**AII** **Vedi testo**
Forme di CMV resistenti a ganciclovir	Foscarnet	**BIII**
Virus Varicella Zoster **Forma grave** **(disseminata)** **(multimetamerica)** **(trigeminale)**	Acyclovir 10-12 mg/Kg per 3 per 7-14 giorni	**AI**
Herpes zoster	Acyclovir 800 mg per 5 /die per os per 7-10 gg Oppure : Valacyclovir 1 gr. Per 3/die per os per 7 gg	**AII**
Herpes simplex		

Encefalite	Acyclovir 10 mg/Kg per 3/die ev per 14-21 gg	**BII**
Infezione sistemica	Acyclovir 5 mg/Kg per 8 /die ev per 7-14gg	
Herpes labialis	Acyclovir 400 mg per 3/die pr os Oppure Valacyclovir 500 mg per 2 per os Oppure Famciclovir 500 mg per 2 per os	
Infezione genitale primaria	Acyclovir 400 mg per 3/die pr os per 5 gg Oppure Valacyclovir 500 mg per 2 per os per almeno 5 gg Oppure Famciclovir 500 mg per 2 per os per almeno 5 gg	
Infezione genitale ricorrente	Acyclovir 400 mg per 3/die pr os per 5 gg Oppure Valacyclovir 500 mg per 2 per os per almeno 5 gg Oppure Famciclovir 500 mg per 2 per os per almeno 5 gg	
Infezioni primarie da EBV, riattivazioni significative (>400copie /100000 linfociti, oppure >4000 copie /mL di sangue)	Riduzione dell'immunosoppressione + Ganciclovir 5 mg/Kg /die per 4 settimane Resezione chirurgica del tumore o radioterapia locale + riduzione immunosoppressione In caso di carica virale persistentemente elevata, , tanto più in caso di positività di EBER (EBV-RNA su tessuto) considerare la somministrazione di anticorpi monoclinali anti CD20 (rituximab)	**AII** **CIII** **BIII** **BII**
Parvovirus B19	Riduzione dell'immunosoppressione Se impraticabile o inefficace o in caso di anemia grave : IVIG 0,4 gr /Kg per 5 gg	**CII**

Infezioni fungine		Livelli di evidenza e note
Infezione invasiva da *Candida spp* (Candidemia, infezione intra addominale, colangite) **In attesa di una identificazione di specie**	In attesa della definitiva identificazione (*Candida albicans* o non-*albicans*): In paziente clinicamente stabile, senza stato settico, e non recentemente sottoposto a terapia o profilassi con fluconazolo o altri azoli) Fluconazolo 6-12 mg/kg/die **In paziente clinicamente non stabile, particolarmente se con stato settico, ovvero già in precedenza in terapia con azoli:** Amfotericina liposomiale 3-5 mg/kg/die Oppure: Amfotericina complesso lipidico 5 mg/kg/die Oppure Caspofungina 70 mg il primo giorno, 50 mg i seguenti (35 mg se presente insufficienza epatica)	**BIII**
Infezione invasiva da *Candida spp* (Candidemia, infezione intra addominale, colangite) **una volta identificata la specie di *Candida* (in attesa di antibiogramma antimicotico):**	Considerare sempre la sostituzione di CVC in caso di candidemia La terapia, in caso di candidemia, deve essere continuata per almeno 2 settimane dopo l'ultima emocoltura negativa	**BII** **AIII**

Candida albicans ***Candida parapsilosis*** ***Candida lusitaniae*** ***Candida tropicalis***	Fluconazolo 6 mg/kg/die	**AII**
Candida glabrata ***Candida kusei***	Amfotericina liposomiale 3-5 mg/kg/die Oppure: Amfotericina complesso lipidico 5 mg/kg/die Oppure Caspofungina 70 mg il primo giorno, 50 mg i seguenti (35 mg se presente insufficienza epatica)	**AI, CIII**
Aspergillosi	Voriconazolo 6 mg/Kg/per 2 somministrazioni ev, poi 4 mg/Kg/2 volte /die (1° scelta) Oppure Amfotericina liposomiale 3 mg/kg/die Oppure Amfotericina complesso lipidico 5mg/kg/die **In caso di refrattarietà al trattamento di 1° linea:** Caspofungina 70 mg il primo giorno, 50 mg i successivi Oppure: Posaconazolo 400 mg per 2/die In caso di Aspergillosi dei seni paranasali: considerare l'intervento chirurgico, se possibile (BIII) In caso di Aspergillosi cerebrale, eventuale associazione di Voriconazolo + Amfotericina liposomiale ad alte dose; considerare l'intervento chirurgico (BIII)	**AI** **AII** **BII** **BI**

Mucor	Amfotericina liposomiale ev alternativa, specialmente in caso in caso di refrattarietà, se il paziente può assumere formulazioni orali: Posaconazolo 400 mg per 2/die o 200 mg per 4 /die	**BIII** **BIII**
Fusariosi	Prima scelta: Voriconazolo 6 mg/Kg per 2 somministrazioni a distanza di 12 ore, poi 4 mg/kg/die Alternativa: Posaconazolo 400 mg per 2/die o 200 mg per 4 /die	**AI**
Criptococcosi	Amfotericina B desossicolato 0,5-0,8 mg/kg/die + Flucitosina 37,5 mg/kg/ per 4 /die. Terapia di mantenimento (di solito attuabile dopo circa 2 settimane di trattamento di attacco): Fluconazolo 400 mg /die	**AI**

Infezioni protozoarie: *Toxoplasma gondii*		Livelli di evidenza e note
Terapia di prima scelta	Pirimetamina 100-200 mg/ il primo giorno, poi 50-75mg die per os + sulfadiazina 4-6 gr/die in 4 somministrazioni + Ac folico Per 4-6 settimane	**AI**
Terapie alternativa	Trimethoprim 10 mg/Kkg/die + Sulfametossazolo 50/Kg/die per os o ev suddivise in 2 dosi a distanza di 12 ore (40)	**AI**
Terapie alternative (in caso di intolleranza alla sulfadiazina)	Pirimetamina + Clindamicina 600 mg per 4/di per os o ev	**BII**
	Pirimetamina + Claritromicina 1 gr per 2die per os	
	Pirimetamina + Azitromicina 1,2 – 1,5 gr /die	
	Pirimetamina + Atovaquone 750 mg per 4 /die	

Il Cotrimossazolo sembra avere la stessa efficacia dello schema standard (129) (IIa) è può quindi rappresentarne una valida alternativa.

Infezioni parassitarie: *Strongyloides stercoralis*		Livelli di evidenza e note
Terapia di prima scelta	Ivermectina 200 µg/kg/die, in singola dose per os per -2 giorni	
Sindrome da iperinfestazione	Come sopra per 7-10 giorni	
Seconda scelta	Thiabendazolo 25 mg/kg per os 2 volte /die (massimo 3 grammi) per 2 giorni (in caso di sindrome da iperinfestazione 7-10 giorni)	

Occorre, se si usano antimicotici azolici, particolare attenzione al problema delle interferenze farmacologiche con gli immunosoppressori.

In rapporto ad alcune possibili localizzazioni delle infezioni batteriche si segnalano:

3.1.6 Infezioni batteriche che richiedono particolari avvertenze

3.1.6.1 Infezioni batteriche del fegato e dell'albero biliare

Un' 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, meropemen, cefalosporine di terza/quarta generazione + metronidazolo, chinolonici + metronidazolo, Aztreonam + metronidazolo.

3.1.6.2 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, meropemen, cefalosporine di terza/quarta generazione + metronidazolo, chinolonici+metronidazolo, Aztreonam + metronidazolo). **E' raccomandabile una profilassi antibiotica ogni qualvolta si effettuano indagini sulle vie biliari, proprio per prevenire queste infezioni (D).**

3.1.6.3 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 il problema dello spandimento biliare, se persistente (D).**

3.1.6.4 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, pericolici 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 (130, 131).

3.2 Complicanze metaboliche

3.2.1 Diabete mellito

La prevalenza del diabete mellito (DM) nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato è ancora controversa (132, 133).

Per quanto riguarda i fattori di rischio associati all'insorgenza di DM dopo trapianto, la presenza di infezione da HCV sembra associarsi ad una maggiore incidenza di DM (134, 135). Una possibile spiegazione di ciò, che tuttavia necessita di ulteriori conferme, potrebbe essere la combinazione di un'aumentata insulino-resisenza periferica e di un effetto citopatico, diretto o immunomediato dell'HCV sulle cellule -pancreatiche. Altri studi dimostrano che i fattori di rischio per lo sviluppo di diabete nei pazienti trapiantati sono l' infezione da HCV e l'infezione da CMV nel primo anno dopo il trapianto (136). Anche la terapia immunosoppressiva potrebbe rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza di DM post-trapianto. La terapia steroidea induce insulino-resistenza. La terapia immunosoppressiva con tacrolimus crea una maggior incidenza di diabete (137, 138) (Ia). Gli inibitori della calcineurina causano sia una riduzione di sintesi e di rilascio di insulina che un probabile effetto tossico sulle -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.

Diventa quindi importante, stratificare i pazienti sottoposti a trapianto epatico in relazione al rischio di sviluppare il diabete mellito, per ridurre il rischio di complicanze proprie della malattia (obesità, patologie cardiovascolari, neuropatie, gastroparesi e nefropatie) (139). 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 (140) o la graft survival. (141). Sono necessari al riguardo ulteriori studi con follow-up più lungo (142).

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 (D) (143).

3.2.2 Iperlipidemia

Un aumento dei lipidi plasmatici si osserva nel 20-60% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato (143). 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 sia dei trigliceridi. 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 (144).
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

La presenza di disfunzione renale post-OLT rappresenta il fattore predittivo per lo sviluppo di un'ipertrigliceridemia (145).
La genesi dell'iperlipidemia post-trapianto di fegato è multifattoriale (predisposizione genetica, diabete mellito 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). E'anche possibile che il ricevente acquisisca una dislipidemia su base genetica dal donatore attraverso il fegato trapiantato (143). 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 ne spiegano l'effetto iperlipidemico. La terapia immunosoppressiva con rapamicina crea un aumento della dislipidemia sopratutto in termini di ipertrigliceridemia (146), mentre la ciclosporina determina una alterazione delle lipoproteine con conseguente iperlipidemia, determinata da un aumento di trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo LDL. La terapia con ciclosporina è stata associata ad iperlipidemia in numerosi studi, sia in pazienti trapiantati che in pazienti non trapiantati con patologie diverse (psoriasi, sclerosi laterale amiotrofica).
I meccanismi biochimici attraverso cui la ciclosporina induce un'iperlipemia 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 *downregulation* 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 (147, 148). 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 (149). La terapia con sirolimus si associa a maggiore incidenza di ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia rispetto alla terapia con ciclosporina (150). Lo switch da ciclosporina a tacrolimus determina una riduzione di incidenza di dislipidemia (151). Micofenolato ed azatioprina non hanno dimostrato effetti iperlipemizzanti.
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 (145).

E' raccomandabile, nel management dell'iperlipidemia, procedere per gradi. Il trattamento di scelta 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 (152). Se tali misure non riducono significativamente l'iperlipidemia dopo 3-6 mesi è indicato un trattamento farmacologico specifico. Recenti studi hanno dimostrato che le statine a dosaggi appropriati possono essere prescritte per le dislipidemie nei pazienti trapiantati, ma devono esserne monitorati i potenziali effetti collaterali (153). Nelle dislipidemie persistenti può essere utile modificare la terapia immunosoppressiva, riducendo o sospendendo gli steroidi ed eventualmente sostituendo la ciclosporina con il tacrolimus (145) (B).

3.2.3 Obesità

Retrospettivamente, è stato osservato che la presenza di obesità (BMI > 30.1 kg/m2) al momento del trapianto di fegato comporta un incremento della mortalità a 5 anni e che la mortalità è prevalentemente espressione di eventi cardiovascolari (154). In tema di morbilità legata alla presenza di obesità al momento del trapianto vanno segnalate anche una maggiore prevalenza delle infezioni della ferita chirurgica (152, 155) e della dislocazione del Kehr. L'aumento di mortalità nei pazienti obesi sottoposti a OLT giustifica il fatto che attualmente l'obesità è considerata una controindicazione relativa al trapianto (156).

L'incremento di peso e la modificazione della composizione corporea 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'epatoaptia 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 (152, 155). L'incremento ponderale, che è massimo durante il primo anno, appare ancora maggiore nei pazienti che già si presentano obesi al momento del trapianto (152, 155).

L'effetto dello sviluppo di un'obesità dopo trapianto di fegato sulla prognosi non stato ancora stato chiarito. Quattro studi retrospettivi non hanno evidenziato invece un'impatto significativo dell'obesità sulla mortalità a lungo termine dopo trapianto di fegato (157, 158, 159). E' satto tuttavia segnalato che l'obesità sembra essere più facilmente causa di complicanze post-OLT, soprattutto riguardo allo sviluppo di diabete mellito e delle dislipidemie (160). L'obesità sembra inoltre aggravare il decorso clinico in caso di graft failure (161). 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. 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 (143).

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 (152, 155). L'uso del tacrolimus come immunosoppressore di base si associa ad una minore prevalenza di obesità dopo trapianto rispetto alla ciclosporina (27 % vs 46 %) (162).

E' raccomandabile, nella terapia dell'obesità, iniziare da un trattamento dietetico e da 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. La conversione dalla ciclosporina al tacrolimus può favorire la perdita di peso (163).

Sulla base di uno studio recente sempra raccomandabile anche un trattamento con Orlistat in pazienti trapiantati di fegato in cui l'obesità si sia dimostrata resistente ai provvedimenti di primas celta (164) (classe IIa).

3.2.5 Osteoporosi

L'osteopenia e le fratture spontanee rappresentano complicanze frequenti dopo intervento di trapianto d'organo, sopratutto nel primo semestre dopo l'intervento. Tutte le patologie epatiche in fase avanzata e non solo le forme colestatiche, epatopatie colestatiche sono associate a specifica patologia ossea secondaria, oltre che al deficit di sintesi e metabolismo della vitamina D e dell'assorbimento del calcio, anche a: malnutrizione, ipogonadismo, immobilità, e assunzione di diuretici (165, 166). La rapida perdita di massa ossea propria del primo periodo post-trapianto è conseguente all'incompleto turnover con aumento del riassorbimento osseo e la ridotta neosintesi ed i farmaci immunosoppressori possono interferire in varia misura su di esso. Il ridotto livello sierico di osteocalcina e l'aumentata escrezione urinaria dei markers di riassorbimento osseo, correlano con l'impiego di glucocorticoidi nell'immediato post-trapianto, riducendosi con la graduale sospensione del farmaco (167). L'insufficienza renale cronica indotta dall'effetto nefrotossico sia della ciclosporina che del tacrolimus inibisce la sintesi di 1,25 dihydrossvitamina D, oltre all'iperparatiroidismo secondario e, peraltro, entrambi i due farmaci immunosoppressori hanno effetto diretto sul rimodellamento dell'osso (168, 169)

Data l'assenza di precisi fattori clinici predittivi di osteopenia e fratture nel singolo paziente, in tutti i riceventi di trapianto d'organo con T-score < - 2.0, è raccomandabile una precoce terapia profilattica dell'osteoporosi anche in assenza di segni radiologici di frattura (170) (IIIa). Tale terapia si deve basare sulla somministrazione di sali di calcio, metaboliti della vitamina D e bifosfonati. Calcidiolo, calcitriolo sembrano più efficaci nel ridurre la perdita di osso secondaria alla terapia con glucocorticoidi migliorando l'assorbimento di calcio intetestinale e riducendo la secrezione di PTH (171). I bifosfonati di seconda e terza generazione, per os o per via parenterale, si sono dimostrati efficaci e ben tollerati, in pazienti sottoposti a trapianto di fegato e con livelli sierici di creatininemia inferiori a 2,5 mg/dl, nel trattamento dell'osteoporosi e devono essere considerati come farmaci di prima linea nel primo anno post-trapianto (IIa). Più recentemente è stata dimostrata l'efficacia della somministrazione parenterale di acido Zolendronico per via parenterale, associato a calcio e ergocalciferolo, rispetto nella prevenzione della osteopenia nel primo anno post-trapianto di fegato (IIa) (172).

3.3 Le complicanze cardiovascolari dopo trapianto di fegato

Le complicanze cardiovascolari che si sviluppano dopo trapianto di fegato vanno distinte in due gruppi: quelle precoci che si sviluppano entro i primi tre mesi dal trapianto e quelle tardive.

3.3.1 Complicanze cardiovascolari precoci

La prevalenza delle **complicanze cardiache nei primi tre mesi** (aritmie, scompenso cardiaco, ischemia cardiaca, embolia polmonare) dopo il trapianto di fegato varia dal 25% al 70% nelle diverse casistiche (173, 542) Fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze cardiache durante l'intervento di trapianto di fegato e nei tre mesi successivi sono la presenza di cardiopatia cirrotica, l'ipertensione polmonare e la sindrome epato-polmonare e la pre-esistenza di una cardiopatia ischemica.

La miocardiopatia cirrotica è caratterizzata da una disfunzione sia di tipo sistolico che comporta l'incapacità del cuore di aumentare in modo adeguato la portata cardiaca in risposta ad una situazione di stress fisico o farmacologico (174, 175), sia da una disfunzione di tipo diastolico.

L'esatto meccanismo patogenetico della cardiopatia cirrotica non è ancora noto. E' stato ipotizzato che sia legata ad una *down regulation* dei recettori beta-adrenergici e/o ad un'alterazione della traduzione dei loro segnali (176).

Nel post-trapianto, grazie alla correzione delle alterazioni emodinamiche proprie dell'epatopatia avanzata, la miocardiopatia cirrotica tende a correggersi progressivamente nel giro di 6-12 mesi (177), ma può contribuire alla morbilità e alla mortalità dei pazienti nel periodo perioperatorio.

Attualmente non esiste un esame diagnostico riconosciuto per la diagnosi di miocardiopatia cirrotica e la determinazione della sua gravità. L'unico parametro che sembra essere associato alle complicanze cardiache non ischemiche nell'immediato post trapianto è il rilievo, in risposta all'infusione di dobutamina, di un gradiente pressorio a livello "tratto di efflusso" del ventricolo di sinistra. Tale gradiente viene considerato significativo se > 36 mmHg. Il rilievo di tale gradiente è frequente nei pazienti cirrotici (43%) a causa del quadro di circolazione iperdinamica. In uno studio clinico, il rilievo di tale gradiente pressorio durante l'esecuzione di ecostress con dobutamina è stato messo in relazione con lo sviluppo di ipotensione significativa durante l'esecuzione del trapianto (178).

La sindrome epatopolmonare è una condizione clinica caratterizzata da una vasodilatazione polmonare con apertura anche di circoli collaterali conseguente ad un'aumentata produzione di fattori vasodilatatori ed in particolare di ossido nitrico (179). La conseguenza di questa vasodilatazione polmonare è un'ipossiemia la cui gravità non necessariamente correla con la gravità dell'epatopatia di base (180).

La diagnosi di sindrome epatopolmonare richiede la coesistenza di:

- Epatopatia avanzata,
- Ipossiemia ($pO2 < 70$ mmHg)
- Dimostrazione della vasodilatazione polmonare attraverso l'esecuzione di un ecocardiogramma con contrasto ecografico con evidenza di uno shunt atriale dx sx o attraverso l'esecuzione di una scintigrafia polmonare perfusionale con macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc.

In assenza di un trattamento farmacologico codificato, l'unica possibilità terapeutica per la sindrome epatopolmonare con grave ipossiemia (PaO_2<50-60 mmHg) è rappresentata dall'esecuzione del trapianto di fegato (classe IIIa). L'ipossiemia che caratterizza la sindrome epatopolmonare si associa ad un aumento di morbilità e mortalità peri-operatoria. In questi pazienti è fondamentale eseguire ossigeno-terapia nel periodo pre-trapianto e continuarla per lunghi periodi nel post-trapianto per ridurre la morbilità e mortalità peri e post-operatoria.

L'ipertensione polmonare è un'altra possibile complicanza della cirrosi epatica con ipertensione por-

tale. Le alterazioni emodinamiche che caratterizzano l'epatopatia avanzata con ipertensione polmonare provocano l'accumulo a livello del letto vascolare polmonare di citochine proinfiammatorie che stimolano una neoangiogenesi e proliferazione delle cellule muscolari liscie della parete vascolare con conseguente sviluppo di ipertensione polmonare. La diagnosi di ipertensione polmonare richiede l'esecuzione di un ecocardiogramma come esame di primo livello e la conferma attraverso il cateterismo cardiaco (181) (classe IIIa).

Non esistono linee guida relative alla terapia dell'ipertensione porto-polmonare. Sono stati eseguiti diversi trial clinici relativi alla somministrazione di prostaciclina e sono attualmente in corso studi clinici basati sulla somministrazione di antagonisti dell'endotelina e di inibitori della fosfodiesterasi (182, 183,184).

Nei pazienti con ipertensione polmonare valori di pressione arteriosa media nell'arteria polmonare (mPAP) > 35 mmHg si associano ad una mortalità perioperatoria > 50% e con valori di mPAP > 45 mmHg la mortalità raggiunge addirittura il 70% (185, 186). L'incapacità quindi di ridurre in fase pretrapianto il valore della pressione polmonare media al di sotto di 45 mmHg rappresenta una controindicazione al trapianto stesso (classe IIIa).

Diversamente da quanto si riteneva negli anni precedenti, è ormai riconosciuto che nei pazienti con epatopatia avanzata la prevalenza di cardiopatia ischemica è simile a quella della popolazione generale (157). La coesistenza di cardiopatia ischemica nei pazienti che vengono sottoposti a trapianto di fegato si associa ad un incremento di mortalità peri e post-operatoria, legata in gran parte all'instabilità emodinamica che caratterizza tali fasi. Un altro possibile meccanismo patogenetico che spiega l'aumentata morbilità e mortalità post-operatoria è lo stato di ipercoagulabilità che caratterizza i primi giorni dopo il trapianto. Nelle fasi precoci dopo trapianto di fegato, ed in particolare durante la prima settimana, è stato infatti descritto uno stato di ipercoagulabilità, dovuto ad una discrepanza fra proteine pro-coagulanti e proteine anti-coagulanti (in particolare proteina C ed S ed antitrombina III) (187). Tale condizione di ipercoagulabilità può contribuire allo sviluppo di processi trombotici arteriosi e venosi.

Fattori di rischio indipedenti per lo sviluppo di cardiopatia ischemica nei pazienti con epatopatia avanzata sono la presenza di diabete mellito (188), le malattie colestatiche e l'età avanzata. In relazione a quest'ultimo fattore, è importante sottolineare che negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo incremento dell'età dei candidati a trapianto. In questi pazienti è però fondamentale eseguire una valutazione pre-operatoria più accurata finalizzata alla ricerca di un'eventuale cardiopatia ischemica e/o di malattia neoplastiche.

Tutti i pazienti devono essere sottopoti ad un'accurata anamnesi cardiologia, finalizzata ad individuare la presenza di eventuali fattori di rischio cardio-vascolari (età, familiarità, fumo di sigarette, diabete mellito, ipercolesterolemia ecc..) e precedenti anamnestici. L'esecuzione di un'ECG ha una bassa sensibilità diagnostica per una cardiopatia ischemica cronica. Solitamente, nei pazienti cirrotici, non è possibile eseguire il test da sforzo al cicloergometro per la scarsa capacità funzionale e all'esercizio fisico. Non esistono dati in letteratura relativi all'uso della scintigrafia con tallio come esame di screening nei pazienti con epatopatia avanzata. Sono stati eseguiti, invece, diversi studi per valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecocardiogramma con stress farmacologico con dobutamina. I dati di tali studi indicano tale esame come il test di screening di riferimento da eseguire in pazienti con epatopatia in fase avanzata e presenza di fattori di rischio coronario (classe IIIa). Tale test ha un elevato potere predittivo negativo (nelle diverse casistiche il potere predittivo negativo varia dall'86% al 100%) (189, 190, 191), ma un basso potere predittivo positivo. Per tale motivo la positività di tale test dovrebbe essere seguita dall'esecuzione di una coronarografia (IIIa). Alcuni autori consigliano di

eseguire direttamente il cateterismo cardiaco nei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica (anamnesi positiva per eventi anginosi, diabete mellito, etc.) (157). Non esistono dati in letteratura relativi all'utilità della TAC e RMN cardiaca nella diagnostica della cardiopatia ischemica nei pazienti con epatopatia in fase avanzata.
Fatta diagnosi di cardiopatia ischemica nei pazienti in valutazione per trapianto di fegato, considerando l'impatto che la coronaropatia in termini di morbilità e mortalità su un eventuale decorso post-trapianto, bisognerebbe riuscire a trattarla. Le possibilità terapeutiche sono le seguenti:

- Terapia medica. Tutti i pazienti cirrotici con cardiopatia ischemica devono essere sottoposti, per quanto è possibile, a terapia medica. I fattori di rischio modificabili devono essere corretti (fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, aumentare l'attività fisica ecc). E' necessario correggere il diabete mellito e l'ipercolesterolemia avendo come obiettivo rispettivamente un livello emoglobina glicata < 7% e di LDL < 100 mg/dl. Bisogna fare però attenzione alla somministrazione di farmaci anti-lipemici per il rischio di epatotossicità ed utilizzare con cautela i farmaci ipotensivi. In questi pazienti l'utilizzo di antiaggreganti piastrinici è spesso controindicato.
- Angioplastica con eventuale stenting. Non ci sono molti studi relativi all'outcome dei pazienti cirrotici sottoposti a PTCA. Tale procedura spesso provoca un peggioramento della funzionalità renale per la necessità di utilizzare mdc iodato (188) e aumenta il rischio di sanguinamento per la necessità di somministrare farmaci antiaggreganti e anticoagulanti
- Bypass aorto-coronarico. Gli interventi cardiochirurgici sono gravati da un'altissima mortalità nei pazienti con epatopatia in fase avanzata. Attualmente si tende a correggere la coronaropatia con intervento cardiochirurgico solo in caso di stabilità dell'epatopatia di base (Classe A di Child Pugh) quando le indicazioni all'intervento di by-pass sono di classe I (192, 157). Non ci sono studi che dimostrino con chiarezza l'outcome dei pazienti cirrotici sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico.

L'esistenza nel pre-trapianto di una malattia coronaria lieve deve essere considerata nella scelta del regime di terapia immunosoppressiva da impostare dopo il trapianto considerando gli effetti che questa può avere sui fattori di rischio cardiovascolari e quindi sulla incidenza di complicanze cardio-vascolari tardive (classe IV).

3.3.2 Complicanze cardiovascolari tardive

L'utilizzo cronico di farmaci immunosoppressori, in particolare degli inibitori della calcineurina e degli steroidi, si associa allo sviluppo di numerosi effetti collaterali e, in particolare allo sviluppo di diversi fattori di rischio cardiovascolari. E' stato infatti dimostrato che i pazienti sottoposti a trapianto di fegato presentano, rispetto ad una popolazione controllo che non assume farmaci immunosoppressori, una mortalità per eventi cardiovascolari 2,5 volte maggiore ed un rischio di eventi ischemici 3 volte maggiore (193). Si ritiene che le complicanze cardiovascolari siano responsabili del 14% dei casi di decesso dopo il primo anno dal trapianto di fegato (194) ed esse si collocano, unitamente alla neoplasie *de novo*, tra le principali cause di mortalità non legate alla funzionalità del graft (195).
I principali fattori i rischio cardiovascolari che si sviluppano nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato sono: iperlipidemia, sovrappeso ed obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa "de novo" e iperomocisteinemia.

3.3.2.1 Iperomocisteinemia

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato sono stati riscontrati elevati livelli di omocisteina e questo sembra essere legato all'uso degli inibitori della calcineurina (196, 197). Questi dati relativi ai pa-

zienti sottoposti a trapianto di fegato sono convalidati da dati analoghi relativi a pazienti sottoposti a trapianto di rene e di cuore.

Il meccanismo patogenetico responsabile dell'incremento del livello sierico dell'omocisteina da parte degli inibitori della calcineurina non è noto con precisione, ma si ritiene sia legato ad un'interferenza nel metabolismo folato-dipendente di tale proteina, e sia invece indipendente dall'assetto genetico del ricevente e dal regime dietetico.

3.3.2.2 *Ipertensione arteriosa "de novo".*

Tale condizione è definita dallo sviluppo di elevati valori pressori (pressione ambulatoriale >140/90 mmHg in pazienti non diabetici e > 130/80 mmHg in pazienti diabetici) nel post-trapianto, in pazienti precedentemente normotesi.

La fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa "de novo" indotta dagli inibitori della calcineurina è complessa e nota solo in parte.

Tra i fattori patogenetici implicati sono stati riconosciuti i seguenti:

squilibrio fra la produzione endoteliare di fattori vasocostrittori e vasodilatatori, indotto dagli inibitori della calcineurina (198, 199) Si ritiene che questo sia il principale fattore patogenetico. E' stata infatti dimostrata un'aumentata produzione endoteliare di fattori vasocostrittori come l'endotelina e una ridotta produzione di fattori vasodilatatori come la prostaciclina (PGI_2) e, soprattutto, di ossido nitrico (NO) (200),

ritenzione renale di sodio, legata prevalentemente alla diminuzione della filtrazione glomerulare conseguente alla vasocostrizione arteriosa indotta dagli inibitori della calcineurina a livello renale (201, 202)

deficit di magnesio con conseguente incremento delle resistenze vascolari (203). E' stato dimostrato che la ciclosporina provoca una perdita urinaria di magnesio e che l'ipomagnesemia che ne consegue risulta essere refrattaria al trattamento.

Nel trattamento dell'ipertensione arteriosa dopo trapianto di fegato è raccomandabile procedere per gradi.

- **Il primo step consiste nel consigliare ai pazienti una dieta a basso contenuto di sodio e nella correzioni di altri fattori di rischio cardiovascolare (diabete mellito, obesità, dislipidemie).**
- **Il secondo step prevede la somministrazione di farmaci anti-ipertensivi. La scelta del farmaco antiipertensivo deve necessariamente basarsi su considerazioni fisiopatologiche e sulla conoscenza delle possibili interazioni farmacologiche con i numerosi farmaci che i pazienti assumono ed in particolare con gli immunosoppressori. L'approccio terapeutico più condiviso si basa sull'impiego di farmaci vasodilatatori diretti.**
- **I calcio-antagonisti rappresentano solitamente i farmaci di prima scelta.** E' stato però dimostrato che alcuni calcio-antagonisti come verapamil, diltiazem e isradipina, possono aumentare pericolosamente i livelli ematici di ciclosporina e tacrolimus per fenomeni di inibizione enzimatica, aumentando il rischio di tossicità (204, 205). La nifedipina ha invece una modesta influenza sui livelli ematici degli inibitori della calcineurina ed è perciò considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa "de novo" dopo trapianto di fegato. Alcuni Autori hanno inoltre evidenziato altri meccanismi che contribuiscono all'effetto ipotensivo della nifedina (206). Diversi studi hanno evidenziato come l'utilizzo della nifedipina in monoterapia permette il raggiungimento di un adeguato controllo dei valori pressori in un terzo dei pazienti ed un altro 30% dei pazienti richiede l'associazione della nifedipina ad un secondo far-

maco antiipertensivo (204). Una percentuale di pazienti >30% può sviluppare effetti collaterali e nella quasi totalità dei casi è stata necessaria la sospensione della terapia (207). La stessa percentuale di sviluppo di effetti collaterali si è verificato anche in pazienti con ipertensione "de novo" dopo trapianto trattati con amlodipina (208). Tale percentuale è maggiore rispetto a quella osservata in pazienti con ipertensione essenziale trattati con nifedipina.

- **Anche i farmaci bloccanti -adrenergici sono largamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione dopo trapianto.** Tale classe di farmaci contribuiscono a ridurre a valori normali l'output cardiaco attraverso una riduzione della frequenza cardiaca. Fra questi, i farmaci con azione - e -bloccante hanno inoltre un'azione di vasodilatatori diretti a livello periferico grazie all'azione sui recettori -adrenergici periferici. E' stato inoltre dimostrato un effetto del carvedilolo di riduzione dello stress ossidativo a livello della parete delle arterie (209). Anche durante somministrazione di beta-bloccanti si possono verificare fenomeni di interazione farmacologica. E' stato dimostrato un aumento del livello di ciclosporina del 20% circa durante somministrazione di carvedilolo con conseguente necessità di riduzione della dose da somministrare (210). I dati preliminari di uno trial clinico randomizzato hanno dimostrato un'efficacia del carvedilolo nel controllare in monoterapia l'ipertensione arteriosa dopo trapianto di fegato sovrapponibile a quella della nifedipina ma una migliore tollerabilità. L'uso del carvedilolo si è pero associato ad una significativa interferenza con i livelli ematici del tacrolimus con rischio di tossicità (207).
- **L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha un ruolo molto limitato nelle prime fasi dello sviluppo dell'ipertensione dopo trapianto (211, 212). Per tale motivo gli ACE inibitori e i sartanici non rappresentano la prima scelta nel trattamento dell'ipertensione dopo trapianto.** Possono comunque rappresentare una valida possibilità nei casi in cui gli schemi di monoterapia non siano sufficienti per normalizzare i valori pressori e diventi necessario l'utilizzo di schemi di poli-terapia anti-ipertensiva. In caso di un loro impiego è necessario uno stetto monitoraggio della ionemia dal momento che frequentemente inducono un'iperkaliemia.
- **Nel caso in cui non si raggiunga un adeguato controllo dei valori pressori con terapia medica nonostante l'utilizzo di schemi di terapia combinata, nei casi in cui l'utilizzo di tali farmaci si associ a comparsa di importanti effetti collaterali e nei casi di comparsa di insufficienza renale in rapporto all'uso di inibitori della calcineurina e di elevati valori pressori, diventa necessario modificare la terapia immunosoppressiva di base. Come primo provvedimento, si può provare a sostituire la ciclosporina con il tacrolimus, associato a minor incidenza di ipertensione arteriosa (213, 214). Un'alternativa possibile consiste nell'utilizzo di schemi di politerapia immunosoppressiva basati su basse dosi di inibitori della calcineurina associati a altri immunosoppressori aventi diversi meccanismi d'azione e diversi effetti collaterali come il mofetil micofenolato, l'azatioprina e la rapamicina (classe IV).**

3.4. Complicanze neuropsichiatriche del trapianto di fegato

Le complicanze neuropsichiatriche del trapianto di fegato sono un evento comune e rappresentano la maggior causa di morbilità dopo il trapianto. Si stima che la loro incidenza sia compresa tra 13 e 47 % (215). Si caratterizzano per una grande variabilità di presentazione che va dal tremore all'encefalopatia e la loro eziologia è multifattoriale, essendo la terapia immunosoppressiva la causa principale (216).

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze neuropsichiatriche dopo trapianto di fe-

gato sono (217):

- malattia epatica ad eziologia alcolica e metabolica
- ventilazione meccanica prima del trapianto
- MELD maggiore di 15
- classe di Child-Pugh elevate (218)
- trapianto d'urgenza
- malnutrizione,
- coagulopatia e ipopiastrinemia
- alterazioni elettrolitiche (iper- e iponatremia, ipomagnesemia),
- alterazioni metaboliche (iperglicemia),
- ipocolesterolemia (favorisce l'uptake cerebrale dei farmaci immunosoppressori notoriamente lipofilici) (219, 220, 221, 222)
- episodi di encefalopatia epatica precedenti (223, 224, 225),

3.4.1 Complicanze correlate all'intervento chirurgico

- mielinolisi pontina centrale: è una lesione simmetrica demielinizzante al centro del ponte attribuita principalmente a una rapida correzione dell'iponatriemia che si manifesta in una percentuale compresa tra 1 e 8 dei trapiantati di fegato (226, 227, 225). L'alta incidenza nel trapianto di fegato è dovuta al frequente stato iponatremico dei pazienti cirrotici e all'infusione di liquidi durante l'intervento. La mielinolisi pontina centrale può manifestarsi con il coma, tetraparesi, alterazioni del linguaggio e del comportamento. La ripresa da questa condizione è variabile, spesso permangono sequele come disturbi del movimento e del linguaggio (226).

-encefalopatia ipossico-ischemica: può essere causata dall'ipotensione conseguente alla perdita di sangue o all'embolia gassosa.

- ipertensione endocranica con compromissione del flusso sanguigno cerebrale.

- complicanze a carico del sistema nervoso periferico, soprattutto mononeuropatie, generalmente dovute a compressione o particolari posture durante l'intervento per posizionare gli accessi vascolari. Quadri di neuropatia periferica invalidante dovuti alla prolungata posizione forzata durante l'intervento determina stiramento e infiammazione dei plessi nervosi possono manifestarsi con parestesie, disestesie, iporiflessia e mancanza di forza. Inoltre, possono instaurarsi una radiculopatia cervicale o toracica da infezione da Herpes Zoster favorita dall'immunosoppressione. Effetto non trascurabile della comparsa di una polineuropatia è la difficoltà nello svezzamento dal respiratore artificiale. (220, 223, 218, 227).

3.4.2 Complicanze precoci (entro un mese dal trapianto)

La neurotossicità da farmaci inibitori delle calcineurine (CNI) rappresenta la complicanza più frequente con incidenza che varia tra il 10 ed il 32% (218, 228). Sirolimus e micofenolato sono invece meno neurotossici (229). Fattori predisponenti la neurotossicità da farmaci immunosoppressori sono l'ipomagnesiemia (230), l'ipocolesterolemia (231) e l'ipertensione (198).

Il meccanismo patofisiologico della neurotossicità da CNI è rappresentato da un aumento della produzione di endotelina e del rilascio di trombossano e ridotta produzione di nitrossido con conseguente vasospamo, danno microvascolare e alterazione della barriera emato-encefalica (314). Inoltre i due farmaci interferiscono con alcuni circuiti nervosi inibendo il sistema del GABA, uno dei principali sistemi inibitori e pertanto aumentando il rischio di epilessia; provocano deplezione di serotonina ed inibiscono il sistema glutammato/NMDA, potendo provocare tremore, delirio, disfunzioni cognitive (232).

Le complicanze maggiori più frequenti sono:
- Encefalopatia che si manifesta con delirio, caratterizzato da confusione, agitazione, allucinazioni e disfunzione autonomica con ipertensione, tachicardia, sudorazione con possibile evoluzione verso il coma.
- Mutismo acinetico, caratterizzato da uno stato di veglia senza reazioni emotive e capacità di comunicare.
- Crisi epilettiche, che nel 5 % dei pazienti trapiantati (218, 233, 234), focali o generalizzate, isolate o presenti nel contesto dell'encefalopatia. La causa principale è la terapia immunosoppressiva (226), ma possono essere causate anche da altri farmaci, complicanze metaboliche acute, danno ipossico-ischemico, lesioni cerebrali, discontinuità della terapia antiepilettica.
- Disartria, spesso preceduta da alterazioni del comportamento (abulia, apatia), fino alla completa perdita del linguaggio (218).
- Leucoencefalopatia posteriore, caratterizzata da allucinazioni visive, cefalea, epilessia della regione occipitale spesso associate a disturbi della coscienza (314).
- Le complicanze a carico del sistema nervoso periferico sono meno frequenti, sono state descritte neuropatie assonali e demielinizzanti acute o subacute.
- Complicanze cerebrovascolari: eventi cerebrovascolari acuti sono stati descritti nel 2-6,5% dei pazienti (226, 235, 236). Il più frequente è l'emorragia cerebrale che può avvenire fino a 2 mesi dopo l'intervento chirurgico e i cui segni focali possono essere mascherati dall'encefalopatia. La coagulopatia, l'ipercolesterolemia, il diabete e l'ipertensione (236), dovuti alla terapia immunosoppressiva, sono i fattori di rischio più frequenti. Cause più rare di emorragia cerebrale sono l'angiopatia da *Aspergillus* e gli aneurismi micotici.

Le complicanze neuropsichiatriche minori comprendono la presenza di tremore fino, posturale che interessa soprattutto gli arti superiori è il sintomo più frequente. Se il sintomo è severo è indicata la terapia con beta bloccanti. Entro i primi due-tre mesi dal trapianto può comparire anche cefalea medio-lieve ed alterazioni del sonno, caratterizzate da insonnia serotina e da incubi. Le complicanze minori di solito si attenuano spontaneamente e necessitano di un trattamento puramente sintomatico. La loro prognosi è buona.

3.4.3 Complicante tardive

Comprendono le seguenti:
- infezioni del SNC: (incidenza del 5% (237) sono favorite dallo stato di immunosoppressione e caratterizzate da prognosi infausta (225) e mortalità > 50 %. I patogeni più frequentemente coinvolti sono *Lysteria Monocytogenes, Aspergillus Fumigatus e Cryptococco Neoformans* (237). Le infezioni virali sono rare e i principali patogeni sono *HSV-6* e *CMV*. L'interessamento del SNC può manifestarsi con encefalite o meningite acuta, subacuta o cronica.
- Neoplasie cerebrali. I pazienti trapiantati presentano un'incidenza di neoplasie con una localizzazione cerebrale 3-4 volte maggiori della popolazione generale. Questo rischio è aumentato verosimilmente a causa dell'immunosoppressione che consente una proliferazione anomala dei linfociti B soprattutto per lo stimolo dato dalla slatentizzazione del EBV. I linfomi hanno un'incidenza del 3% nei pazienti trapiantati e circa il 27% di questi è a localizzazione centrale o meningea (225, 238, 239, 240, 215).
- Disturbi psichiatrici la depressione è sicuramente il disturbo psichico più frequente seguita dallo stato ansioso.
- OKT3 può provocare una sindrome simil-influenzale con cefalea e febbre nella metà dei pazienti, meningite asettica ed encefalopatia diffusa fino al coma. Queste complicanze insorgono precoce-

mente dall'inizio del trattamento, generalmente in 24-48 ore e hanno decorso favorevole con recessione spontanea dei sintomi nella maggior parte dei casi (215).
- I Corticosteroidi possono provocare complicanze neuropsichiatriche e più frequentemente disturbi del comportamento e la miopatia generalmente subacuta e a interessamento distale.

3.4.5 Diagnosi

Nella diagnosi delle complicanze neuropsichiatriche del trapianto di fegato **sono raccomandati:**
- Una accurata valutazione neurocognitiva ed elettrofisiologica dei pazienti che entrano in lista per trapianto per avere una condizione basale così che possano essere riconosciute le complicanze anche minori e quindi meglio affrontate.
- Esami ematochimici per il controllo del livello di immunosoppressori e dei fattori predisponenti la neurotossicità da farmaci immunosoppressori (colesterolo, magnesio, elettroliti)
- La risonanza magnetica che è l'esame di prima scelta in caso di sospetto di neurotossicità da farmaci immunosoppressori e mielinolisi pontina centrale (241, 242) (B) e può rivelare un non-enhancing in T2, soprattutto a livello della sostanza bianca posteriore in caso di neurotossicità. Nel caso di controindicazioni la risonanza magnetica può essere sostituita con la TAC
- La TAC che è l'esame di scelta nelle fasi precoci delle complicanze cerebrovascolari, specialmente nel rilievo delle emorragie.
- L' Elettroencefalogramma che evidenzia un ritmo di fondo lento in caso di encefalopatie tossiche/ metaboliche.
- La puntura lombare nel sospetto di infezione del SNC.

3.4.6 Trattamento

Il trattamento della neurotossicità da farmaci inibitori della calcineurina consiste nel ridurre il loro dosaggio, con o senza associazione con micofenolato o sirolimus (243) o nella sostituzione della Ciclosporina con Tacrolimus o viceversa (242, 244) [IV]. Nella maggior parte dei casi queste misure conducono a una risoluzione della sintomatologia e delle alterazioni neuroradiologiche (245) (IV). In caso di complicanze minori come cefalea, tremori, parestesie e insonnia è sufficiente il trattamento sintomatico, solo in alcuni casi si rende necessario un cambiamento del regime immunosoppressivo (215) (IV).
La neurotossicità da OKT3 viene trattata abbassando la dose. Il pretrattamento con steroidi, antistaminici e indometacina potrebbe ridurre la severità dei sintomi (245).
Nel caso di comparsa di crisi epilettiche è raccomandato il trattamento standard e generalmente questo può essere sospeso dopo 3 mesi (233, 234) (IV).
Gli eventi cerebrovascolari vengono trattati come nel resto della popolazione ponendo particolare attenzione sull'eventualità di una possibile infezione alla base dell'emorragia (III-IV).
Non esiste una terapia definita per la mielinolisi pontina centrale. Alcuni studi suggeriscono l'efficacia di steroidi e immunoglobuline intravenose, è stato inoltre proposto di reindurre l'iponatremia nelle fasi precoci (543).

3.5 Insufficienza renale dopo trapianto di fegato

La prevalenza dell'insufficienza renale in questi pazienti è variabile in relazione ai metodi e ai criteri diagnostici adottati e alla lunghezza del periodo di osservazione (246, 247). L'insufficienza renale dopo trapianto di fegato può manifestarsi con le caratteristiche dell'insufficienza renale acuta (IRA), che insorge più frequentemente nel post-operatorio, o come insufficienza renale cronica (IRC) che si instaura progressivamente nel successivo follow up (247) .

La prevalenza dell'IRC severa dopo trapianto di fegato varia dal 10% al 27% a 10 anni, tra questi pazienti dal 6 al 15% evolve in una forma terminale che necessita di terapia dialitica o trapianto renale. (246, 247, 248, 249, 250) L'insorgenza di un'insufficienza renale grave è associata ad una riduzione della sopravvivenza dopo trapianto di fegato. Molti autori hanno evidenziato che l'insufficienza renale pre-trapianto può costituire un fattore di rischio per quella dopo trapianto (251). E' attualmente motivo di valutazione l'impatto della introduzione del MELD nella selezione dei pazienti da trapiantare, infatti la presenza di danno renale costituisce una priorità di allocazione nei pazienti in lista e questo potrebbe determinare un incremento nella incidenza di insufficienza renale dopo trapianto di fegato.

3.5.1 Insufficienza renale acuta (IRA)

La prevalenza di IRA nel post-trapianto è compresa tra il 19% ed il 60% (247, 252). 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, all'aumentato rischio di sepsi e di insufficienza multiorgano. 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 oltre all'uso di farmaci nefrotossici. La nefrotossicità acuta da inibitori della calcineurina (CNI) è invece caratterizzata da una vasocostrizione dell'arteriola afferente e da un'insufficienza renale "pre-glomerulare" (48). E' un fenomeno dose dipendente, con scarsa differenza di effetto tra ciclosporina e tacrolimus, accentuato dalla somministrazione parenterale di questi farmaci. La nefrotossicità acuta da CNI è reversibile alla riduzione del dosaggio o alla sospensione del farmaco.
Alcuni studi recenti , utilizzando i criteri di RIFLE, distinguono una forma a prognosi migliore (Acute Renal Injury) da una forma più grave (Acute Renal Failure) con maggiore impatto sulla mortalità (51). I principali fattori di rischio ritenuti associati allo sviluppo di IRA sono l'isufficienza renale pre-trapianto, l'instabilità emodinamica nel peri e post-operatorio, la disfunzione del graft.

3.5.2 Insufficienza renale cronica (IRC)

Una IRC di variabile gravità si osserva nella maggioranza dei pazienti (sino all'80%) dopo trapianto di fegato (253, 247, 248). Nonostante lo sviluppo di IRC sia un evento in genere tardivo nella storia naturale del paziente trapiantato di fegato è dimostrato che dal 25% al 50% della funzione renale viene persa nel primo anno quando la terapia immunosoppressiva viene somministrata a dosaggi più elevati. L'uso di inibitori di calcineurina rappresenta infatti il fattore più importante di sviluppo dell'insufficienza renale cronica. I valori di creatininemia e di filtrato glomerulare presentano la riduzione maggiore nei primi 3 mesi post-trapianto; in seguito 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. Il fattore patogenetico principale nella insufficienza renale cronica dopo trapianto è certamente l'uso degli inibitori della calcineurina (248). La nefrotossicità da inibitori della calcineurina è determinata da una vasocostrizione della arteriola afferente con ipoperfusione renale. In base alla durata della vasocostrizione questa può determinare fenomeni di fibrosi interstiziale, atrofia tubulare e fibrosi glomerulare sino ad instaurare un danno non più reversibile. Gli effetti nefrotossici della somministrazione cronica di ciclosporina e di tacrolimus appaiono sovrapponibili (254).
Insieme all'uso degli inibitori della calcineurina, che ne è sicuramente la causa principale, vi sono altri fattori che è importante considerare quali concause nella IRC dopo trapianto. Fra questi l'esistenza

di una malattia renale precedente il trapianto (es. nefroangiosclerosi, glomerulopatie da crioglobulinemia nell'infezione da HCV, nefropatia diabetica) o aver presentato una IRA nel post-operatorio. Nel post-trapianto inoltre il danno renale può essere aggravato da altre patologie associate quali il diabete, l'ipertensione arteriosa, la recidiva di infezione da HCV, l'utilizzo di farmaci nefrotossici (248).

3.5.3 Approccio al paziente con segni di insufficienza renale

La diagnosi e il trattamento precoce del danno renale è molto importante in quanto l'insufficienza renale si associa ad un significativo aumento di mortalità; è stato infatti dimostrato che i riceventi d'organo solido con IRC hanno un rischio di mortalità 4.5 volte rispetto ai pazienti con regolare funzione renale (253).

I valori di creatinina non sono sempre un indice sensibile del grado di insufficienza renale nel paziente trapiantato, infatti il filtrato glomerulare deve ridursi sensibilmente prima che la riduzione della funzione renale si palesi con aumento della creatininemia. Molti Centri Trapianto utilizzano formule di calcolo della clearance della creatinina quali la Cockcroft-Grault o il MRDR (Modification of Diet in Renal Disease) che sembrano essere più predittive rispetto al dosaggio della creatininemia. Nell'ambito di studi clinici è stata anche utilizzata la misurazione diretta del filtrato glomerulare (ad esempio la clearance del 125 I-Iotalamato (249) tuttavia questa metodica, per l'accessibilità e i costi, non è in genere raccomandata routinariamente nella pratica clinica.

Nel follow up del paziente trapiantato è importante evidenziare mediante controlli periodici una eventuale riduzione della funzione renale, trattare aggressivamente tutte le condizioni potenzialmente nefrotossiche e collaborare con il nefrologo non appena il danno renale si manifesta (riduzione progressiva della clearance della creatinina). E' nella fase iniziale infatti che vanno prodotti gli sforzi maggiori per ridurre o prevenire la progressione del danno renale.

Per il trattamento dell'insufficienza renale acuta dopo trapianto si veda il capitolo 1.5. di questo captolo, dedicato al trattamento intensivo postoperatorio del trapiantato di fegato.

Il trattamento del paziente trapiantato con danno renale cronico include l'eventuale riduzione del dosaggio dei farmaci immunosoppressori CNI, un controllo ottimale della pressione arteriosa, il trattamento adeguato del diabete (se presente), il trattamento precoce delle infezioni urinarie, l'esclusione dei farmaci nefrotossici. Un ruolo importante hanno inoltre gli inibitori del sistema renina-angiotensina, che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la progressione del danno renale in altre patologie croniche renali e nell'insufficienza renale dopo trapianto renale (255) (IV).

3.5.4 Gestione della terapia immunosoppressiva in corso di insufficienza renale

Fase di induzione

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, è opportuno adottare trattamenti che permettano di ritardare l'utilizzo degli inibitori della calcineurina. L'induzione dell'immunosoppressione con anticorpi chimerici diretti contro il ricettore per IL2 (daclizumab, basiliximab) con introduzione ritardate e a dosi più basse dell'inibitore della calcineurina, ha permesso di ottenere una normalizzazione della funzione renale dopo trapianto. Punto controverso è per quanto tempo può essere dilazionata l'introduzione dell'inibitore della calcineurina senza aumentare sensibilmente il rischio di rigetto (256).

Fase di mantenimento

La larga maggioranza dei regimi immunosoppressivi attualmente in uso nel trapianto di fegato hanno come cardine l'utilizzo degli inibitori della calcineurina. **Non sono ancora disponibili dati conclusivi sulla sicurezza di regimi immunosoppressivi di mantenimento alternativi all'utilizzo degli inibitori della calcineurina.** In presenza di insufficienza renale può essere proposta una modalità di riduzione/sospensione degli inibitori della calcineurina. Questa generalmente prevede l'utilizzo di due farmaci: il micofenolato mofetile (MMF) o il sirolimus.

Dalla fine degli anni 90 sono comparse in letteratura una serie di studi non controllati sull'introduzione della terapia con MMF nel paziente trapiantato di fegato con danno renale da CNI. Più recentemente studi controllati hanno paragonato i vantaggi di due diverse strategie: 1) introduzione del MMF e progressiva riduzione del CNI a valori di circa il 25-50% 2) introduzione del MMF e progressiva completa sospensione del CNI. Il MMF è stato utilizzato a dosi variabili da 1,500 a 3000 mg 24 ore (257, 258, 259, 260). Tutti gli studi evidenziano un miglioramento o una stabilizzazione del danno renale a seguito della riduzione o sospensione del CNI. Esiste tuttavia una maggiore incidenza di rigetto d'organo a seguito di queste modificazioni terapeutiche. Gli episodi di rigetto possono intervenire tardivamente (dopo 3-24 mesi), sono più frequenti nei pazienti che avevano già un episodio di rigetto nell'anamnesi e in coloro che hanno sospeso completamente l'inibitore della calcineurina (258, 259, 260) **Il sirolimus è stato raccomandato in caso di effetti collaterali da inibitori della calcineurina come nefrotossicità, neurotossicità, diabete e ipertensione (261) (IV).** E' stata inoltre consigliata l'associazione di sirolimus con tacrolimus e non con ciclosporina poiché precedenti trial condotti nel trapianto renale hanno dimostrato che Sirolimus può potenziare l'effetto nefrotossico di ciclosporina quando i due farmaci sono associati nel long-term. Sono stati proposti in particolare due protocolli di utilizzo di sirolimus: a) in combinazione con tacrolimus (con livelli ematici di tacrolimus compresi tra 3-6 ng/ml) il sirolimus va impiegato a dosaggi tali da garantire livelli ematici tra 3-6 ng/ml, solitamente 2 mg/die; b) in sostituzione degli nibitori della calcineurina riducendo il dosaggio di inibitori della calcineurina nell'arco di 12 settimane dopo l'introduzione di sirolimus a dosaggi tali da assicurare livelli ematici compresi tra 3-6 ng/ml. Alla successiva sospensione dell'inibitore della calcineurina i livelli ematici di sirolimus vanno mantenuti tra 5 e 8 ng/ml.

Le modificazioni del regime immunosoppressivo per ottenere un miglioramento della funzione renale vanno attuate il più precocemente possibile, possibilmente entro il primo anno, perché possano risultare efficaci in termini di reversibilità o di riduzione del danno renale (IV).

3.6 Neoplasie de novo

Il paziente sottoposto a trapianto di organo, in relazione al regime immunosoppressivo a lungo termine cui è esposto, presenta un rischio aumentato di sviluppare, nel post-trapianto, una neoplasia. L'incidenza complessiva varia tra il 3 ed il 22% dei pazienti trapiantati (262, 263, 264, 265, 266) con una ampia dispersione, secondaria alla modalità di selezione della popolazione, al tipo di neoplasia monitorato, alla durata del follow-up (267). L'incidenza è, comunque, grossolanamente almeno doppia rispetto a quella della popolazione di riferimento (268, 269) e il rischio cumulativo aumenta in rapporto al tempo intercorso dal trapianto (270).

Le neoplasie "de novo" rappresentano la principale causa di mortalità tardiva nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, quasi tre volte maggiore rispetto alla popolazione di riferimento (264), responsabile da sola, in alcune casistiche, del 25% dei decessi nei pazienti che sopravvivono più di tre anni dal trapianto (271).

L'età media al trapianto, nei pazienti adulti che sviluppano una neoplasia "de novo", è attorno ai 45-

50 anni; l'intervallo che intercorre tra trapianto e comparsa della patologia neoplastica è attorno ai 40 mesi, con una ampia variabilità da casistica a casistica e da istotipo ad istotipo (262). Il fattore che riveste il ruolo più importante nello sviluppo delle neoplasie "de novo" è la ridotta sorveglianza immunitaria secondaria all'impiego degli immunosoppressori e la possibile azione mutagenetica diretta degli stessi. Questo meccanismo sembra agire prevalentemente in associazione a numerosi altri fattori quali l'interazione con agenti infettivi batterici o virali, infezioni opportunistiche da virus oncogeni, l'esposizione ad altri fattori cancerogeni (fumo, alcol, raggi solari) (267).
Tra gli immunosoppressori è stato documentato un rischio specifico (correlato alla singola molecola) solamente per l'impiego dell'azatioprina sia per l'induzione dell'immunosoppressione (264) che per il suo uso protratto (269).
Per i rimanenti immunosoppressori, in particolare per gli inibitori delle calcineurine non appare una differenza tra le varie molecole (264, 267, 270).
Alcune condizioni "premaligne" o displastiche (leucoplachia delle labbra, esofago di Barrett, malattia cronica infiammatoria intestinale) costituiscono significativi fattori di rischio con rapida evoluzione verso quadri displastici ad alto grado (267).
L'eziologia che aveva condotto al trapianto è sicuramente in causa nella insorgenza delle neoplasie "de novo". I pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi alcolica hanno una incidenza di neoplasie maligne statisticamente superiore a quella dei pazienti trapiantati per altre eziologie (263, 272, 273, 274) e l'alcool è un sicuro fattore di rischio (fino a 25 volte maggiore) (264, 269), in particolare nei pazienti che riprendono l'assunzione di alcool nel periodo post-trapianto (275) con un aumento dell'incidenza (270) ed una riduzione della sopravvivenza globale a 10 anni (275). Alcool e fumo, solitamente, entrano in una "miscela" di diversi fattori, che agiscono contemporaneamente e che non riescono ad essere valutati separatamente (274), soprattutto quando si considerano alcuni tipi di neoplasia (cavo orale, esofago, laringe, polmone, tubo gastroenterico) (276).

3.6.1 Tipologie di neoplasie "de novo"

Le maggiori casistiche americane vedono, nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, le "forme linfoproliferative" quale patologia preminente (57% di tutte le neoplasie "de novo") (277), seguiti dalle forme cutanee (15-32%) e, in minor quota, dalle altre patologie neoplastiche (278, 279). Nei paesi europei ed in Australia le forme prevalenti sono quelle cutanee (43-60% del totale delle neoplasie "de novo") (264, 269, 270, 279, 280), mentre le forme linfoproliferative sarebbero meno rappresentate con una percentuale variabile tra il 15 ed il 25% di tutte le forme maligne post-trapianto (269). Le neoplasie a carico di altri organi e distretti non appaiono così significativamente rappresentate nella popolazione dei trapiantati (267) e la loro incidenza, nelle varie casistiche, varia usualmente tra l.1 e il 2.6% dei pazienti trapiantati (268, 281, 282, 264).

3.6.2 Sopravvivenza nei pazienti con neoplasie "de novo"

La sopravvivenza media, nei pazienti trapiantati che sviluppano una neoplasia "de novo", pare significativamente inferiore a quella dei soggetti con analoghe condizioni generali ma senza neoplasia (264, 265) e di quella dei soggetti non sottoposti a trapianto con neoplasia analoga per istologia ed estensione (283). La riduzione della aspettativa di vita è stata stimata mediamente in circa 3 anni (284).
Il trattamento dei pazienti ha impegnato, a vario titolo e grado, tutte le possibili risorse, dalle cure palliative (circa 20% dei casi), all'intervento chirurgico senza/con radioterapia o chemioterapia di supporto, presidi normalmente applicabili nei pazienti immunocompetenti, con l'ausilio di una ridu-

zione della posologia dell'immunosoppressore. Nonostante ciò, a riprova della aggressività di queste neoplasie, la mortalità è riportata tra il 37 ed il 56%; superando il 90% per le forme maligne (262, 269), con una sopravvivenza mediana dalla diagnosi di 16 mesi (269).

3.6.3 Malattie linfoproliferative (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders – PTLD)

I pazienti sottoposti ad un trapianto di organo solido presentano una incidenza da 20 a 120 volte superiore di forme linfoproliferative non-Hodgkin, in relazione al livello ed alla durata della immunosoppressione (284), solitamente raggruppate con l'acronimo di PTLD. I PTLD complicano una percentuale variabile tra il 2 e il 10% dei trapianti di fegato (285, 277, 281, 286). Lo sviluppo della neoplasia è relativamente precoce e mediamente attorno all'anno dal trapianto (282, 287, 273). La maggioranza di queste forme origina da cellule B (85%). Questi disordini sono spesso correlati ad una infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) e l'attività oncogenetica di un herpesvirus è riscontrabile nella maggioranza dei PTLD. In questi pazienti l'infezione primaria da EBV viene contratta nel semestre precedente lo sviluppo della neoplasia, con elevata viremia, maggiore di quella dei soggetti già EBV-positivi. Il virus di Epstein-Barr è un herpesvirus linfotropo che è associato ad un certo numero di neoplasie linfatiche ed epiteliali. L'EBV interessa la maggior parte di individui e oltre il 90% degli adulti ha una evidenza sierologica di infezione. Il virus rimane in uno stato di latenza in una forma non replicativa con una sporadica replicazione che produce alcune proteine virali che proteggono i linfociti B dalla apoptosi. Nel soggetto sano la replicazione è tenuta sotto controllo da una sorveglianza mediata da linfociti T citotossici con attività EBV-specifica. Il tipo e la dose dell'immunosoppressore giocano un ruolo importante nel modulare l'intervallo di tempo tra il trapianto e l'insorgenza del PTLD. Un'intensa immunosoppressione ha la possibilità di riattivare un'infezione latente da virus di Epstein-Barr e una concentrazione elevata di linfociti infettati con EBV aumenta il rischio di PTLD. L'immunosoppressione post-trapianto permetterebbe ai linfociti B trasformati dall'EBV di proliferare non controllati dai linfociti T citotossici EBV-specifici. Le forme, inizialmente policlonali possono poi trasformarsi in oligoclonali o monoclonali con crescita di un clone B maligno. Quando manca l'infezione da EBV, i PTLD compaiono più tardivamente (fino a 5 anni), con le caratteristiche dei linfomi nei pazienti immunocompetenti.

Caratteristiche tipiche di queste patologie sono l'insorgenza improvvisa, il comportamento aggressivo, la predilezione per sedi extra-linfonodali e la possibile parziale o completa regressione dopo riduzione o sospensione dell'immunosoppressore. La patologia può interessare qualsiasi organo con conseguente disfunzione. Un'espressione extralinfonodale è presente in oltre 3/5 dei pazienti; la sede più comune è quella addominale (64% dei casi), in particolare nell'organo trapiantato (33%), seguita da quella toracica (50%), della testa/collo (25%) e cerebrale (6%) (288).

La diagnosi è basata sui dati istologici ed immunoistologici. La presenza dell'EBV nelle lesioni dei PTLD va confermata con tecniche molecolari per la possibile perdita di anticorpi anti antigeni nucleari nella fase precedente la comparsa di PTLD.

La prognosi è relativamente povera. Questa patologia è letale nel 40-60% dei pazienti, nella maggior parte dei casi già ad un anno (278), migliore nei pazienti pediatrici con il 65% di sopravviventi a 15 anni. La prognosi è peggiore nelle forme a cellule T. La mortalità è ancora una volta maggiore nei trapianti per patologia alcolica (289).

La terapia si basa su:

- riduzione della immunosoppressione (riattivazione della sorveglianza T),
- chirurgia e/o dalla radioterapia,
- terapia antivirale,

- chemioterapia,
- immunoterapia. Quest'ultima è indirizzata alla rimozione delle forme EBV-infette, favorendo l'immunità cellulare EBV-specifica o con l'impiego di anticorpi monoclonali (289).

3.6.4 Neoplasie cutanee

Le neoplasie cutanee rappresentano, nella maggior parte delle casistiche, il primo o il secondo tipo di neoplasia "de novo" con una incidenza complessiva attorno al 5% (riportata in alcune casistiche fino al 24%), una incidenza percentuale, all'interno delle neoplasie "de novo", tra il 6 ed il 70% (mediamente attorno del 43%) (262, 270, 277, 281) ed una manifestazione tardiva (mediana 49 mesi dal trapianto) (264).
L'aumentata frequenza delle neoplasie cutanee nei pazienti trapiantati è prodotta dall'interazione di molteplici fattori tra cui: l'esposizione ai raggi solari (266, 290, 280, 291), i differenti regimi di immunosoppressione, la durata dell'immunosoppressione (280), l'età, il sesso maschile, l'attività di virus oncogenetici (papillomavirus), il fumo e l'alcool (274).
Le neoplasie cutanee hanno una distribuzione istologica solitamente differente da quella della popolazione non trapiantata con prevalenza dei carcinomi spinocellulari rispetto ai basocellulari (rapporto 1:5 nei non trapiantati, fino a 4:1 nei trapiantati) (272, 281) con incidenza, per il carcinoma spinocellulare dalle 40 alle 250 volte superiore a quella della popolazione generale. I melanomi cutanei, pur aumentati, hanno una incidenza dalle 5 alle 10 volte inferiore dei carcinomi.
L'aspetto di queste forme è solitamente più aggressivo che nella popolazione generale e, nonostante la possibilità di trattamento con escissione, è possibile osservare forme con localizzazioni multiple, forme miste, forme con interessamento linfonodale (5.8% dei casi) e che producono secondarismi sia sotto forma di recidiva locale che a distanza.
Il sarcoma di Kaposi compare precocemente dopo il trapianto di fegato con una incidenza globale sufficientemente bassa (tra 0.1 e 0.8% dei trapiantati) ma marcatamente più elevata che nella popolazione di riferimento, ed una relazione con il sesso maschile, l'origine etnica dei pazienti dal bacino del Mediterraneo o dal Medio Oriente e la positività per l'HbsAg (292, 293). Per l'Italia, i dati relativi al sarcoma di Kaposi sono abbastanza variabili oscillando dallo 0 al 15% delle neoplasie "de novo" del trapianto di fegato (294, 295). Apparentemente non in relazione con particolari regimi di immunosoppressione, riconosce, al contrario, quali fattori di rischio, alcune infezioni virali tra cui HBV, citomegalovirus, EBV e, in particolare, human herpesvirus 8 (HHV8).
La prevenzione primaria deve essere indirizzata alla riduzione o eliminazione dei fattori favorenti attraverso una sensibilizzazione dei trapiantati per il miglioramento degli stili di vita (protezione dai raggi ultravioletti con l'impiego di un abbigliamento adeguato, di creme protettive, eliminazione di fumo ed alcool, miglior controllo del diabete eventualmente presente), la modulazione della terapia immunosoppressiva, l'attenzione alle infezioni da papillomavirus e controlli periodici dal dermatologo.

3.6.5 Altre neoplasie

Per quanto riguarda le neoplasie comunemente osservate nella popolazione generale e non precedentemente trattate, non esiste, come detto, una uniformità di pareri. Alcune casistiche derivate da registri tumori di un certo spessore epidemiologico riportano differenze di incidenza non significative rispetto alla popolazione generale (272).
Nei soggetti trapiantati per colangite sclerosante primitiva va indagata e monitorata una eventuale concomitante malattia infiammatoria intestinale (70-80% dei casi), in particolare la presenza di una rettocolite ulcerosa, rilevante fattore di rischio di neoplasia colo-rettale rispetto alla popolazione ge-

nerale, ancor più della sola RCU (296), solitamente entro 30 mesi dal trapianto.
Un'altra patologia di rilievo, riportata in quasi tutte le casistiche, è rappresentata dalle neoplasie dell'orofaringe e del polmone. L'incidenza complessiva per ognuna delle due patologie varia tra lo 0.2 e l'1.5% di tutti i pazienti (2.5-22% delle neoplasie "de novo") (289, 297). I pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi ad eziologia alcolica hanno mostrato un rischio aumentato di neoplasia maligna del tratto digestivo superiore, in particolare, di carcinomi squamocellulari, e hanno l'indicazione per uno stretto monitoraggio post-trapianto. Tra le patologie neoplastiche relativamente più frequenti nel trapiantato di fegato rientrano inoltre le neoplasie della cervice uterina, il carcinoma della mammella.
Solo raramente sono stati descritti carcinomi epatocellulari che insorgono in fegati trapiantati. In buona parte dei casi l'epatocarcinoma era presente nel fegato espiantato ma in alcuni rari casi la neoplasia epatica del fegato trapiantato appare senza un pregresso epatocarcinoma nel fegato espiantato. Questi casi sono rari, solitamente riscontrati in pazienti già portatori di epatopatia HBV-relata o HCV-relata, che avevano presentato una reinfezione da HBV ed una manifestazione della neoplasia "de novo" a distanza di oltre 5 anni dal trapianto (298, 299). L'epatocarcinoma, in questi casi, ha una possibile origine sia più frequentemente da epatociti del donatore sia, apparentemente, anche da cellule staminali del ricevente.
Sebbene non siano stati identificati chiari agenti causali per il colangiocarcinoma, esistono alcune condizioni patologiche di danno dell'epitelio biliare sia di tipo acuto che cronico che appaiono predisporre al suo sviluppo. La letteratura riporta la comparsa della neoplasia soprattutto in pazienti trapiantati per colangite sclerosante primitiva, quando la patologia epatica sia recidivata (300) o quando fosse già presente una neoplasia occulta nell'organo espiantato, identificata in una percentuale variabile tra il 9 e il 36% degli espianti epatici dei pazienti con colangite sclerosante (299).
La prevenzione delle neoplasie de novo dopo trapianto è basata sui seguenti provvedimenti:

- la sorveglianza delle infezioni virali nella fase precoce post-trapianto;
- il controllo e l'ottimizzazione dei regimi di immunosoppressione;
- il miglioramento degli stili di vita (sospensione fumo ed astensione dall'alcool, non eccessiva esposizione alla luce solare);
- lo screening e la sorveglianza dei soggetti a rischio (pazienti con malattia cronica infiammatoria intestinale, colangite sclerosante primitiva, cirrosi alcolica).

Per ciò che concerne in particolare il problema dello screening, la metodologia dello screening segue quanto estrapolato dai dati epidemiologici riferiti alla popolazione generale, tenendo in debita considerazione che il rischio per alcune neoplasie, aumenta considerevolmente dopo il trapianto a causa della terapia immunosoppressiva.

Non esiste tuttavia a tutt'oggi uno screening codificato di prevenzione delle neoplasie de novo dopo trapianto di fegato.

Lo screening usualmente attuato nei centri trapianto di fegato riguarda:

- neoplasia della mammella (ogni 12-24 mesi in donne di età superiore ai 40 anni)
- neoplasie della cervice (Pap test almeno ogni 3 anni) (301, 302)
- neoplasia ovarica (la migliore strategia di screening prevede l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e la determinazione annuale del Ca -125) (303).
- neoplasia della prostata (PSA annuale e visita urologia nei maschi di età superiore a 50 anni)
- neoplasia dell'apparato gastrointestinale
  a) per il cancro del colon-retto dall'età di 50 anni è consigliabile lo screening con sangue occulto fecale annuale o sigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni. Nei pazienti con familiarita' per la neoplasia, lo screening dovrebbe essere più aggressivo, con colonsco-

pia, nei soggetti con familiarità complessa (più di un familiare affetto, specialmente con meno di 50 anni) ed iniziare 10-15 anni prima della età di comparsa nel familiare più giovane. In caso di familiarità semplice (un solo familiare affetto) si consiglia lo screening con sangue occulto, iniziando sempre 10-15 anni prima dell'età di comparsa nel familiare più giovane (547). La frequenza della colonscopia dovrebbe poi essere annuale nei pazienti con rettocolite ulcersa e ogni 3-5 anni nei pazienti con pregressa patologia neoplastica del grosso intestino (553).

b) per il cancro dell'orofaring esofageo è consigliabile valutazione ORL ed EGDS annuale nella popolazione a rischio (patiente trapiantati per cirrosi alcolica o con esofago di Barrett (553).

- neoplasie della cute (visita dermatologica annuale)
- neoplasia polmonare (radiografia del torace ogni 1-2 anni nella popolazione a rischio (trapiantati per cirrosi alcolica, fumatori),
- neoplasia cerebrale (esame neurologico e TC cerebrale) (304).

E' quindi raccomandabile uno screening molto stretto e specifico per i pazienti con altri fattori di rischio, quali i pazienti con cirrosi alcolica (305, 553), pazienti con pregresso riscontro di malattia infiammatoria cronica intestinale o di polipi gastrici o intestinali, pazienti con esofago di Barrett, pazienti che mantengono o riprendono l'abitudine al fumo dopo il trapianto, e nei pazienti con familiarità o con precedenti per neoplasia (IV).
E' inoltre raccomandabile un atteggiamento diagnostico improntato ad un criterio di completezza, ivi incluso il ricorso ad esami invasivi, di fronte a sintomatologie anche sfumate (288) non altrimenti giustificabili (IV).

3.7 La recidiva dell'abuso di sostanze

3.7.1 Concetti generali su ricaduta nell'uso di sostanze e trapianto di fegato

Il tasso di sopravvivenza post-OLT non è diverso fra soggetti ALD (Alcoholic Liver Disease:malattia epatica alcol-correlata) e non-ALD (306, 307, 308, 309, 310, 311), anche per tempi di astensione dagli alcolici pre-OLT molto ridotti (312). Non si rilevano differenze anche rispetto alla qualità della vita post-OLT (316, 317, 318, 309). Se però la sopravvivenza a 5 anni è buona, nei periodi successivi peggiora decisamente per i soggetti ALD, per l'insorgere di complicanze fumo-correlate, cardiologiche ed oncologiche (319, 320). La ripresa del consumo di alcol comporta un maggiore rischio per la sopravvivenza a medio-lungo termine.

3.7.2 Eterogeneità del concetto "ricaduta": necessità di sviluppare criteri condivisi

Vi è una diversità di punti di vista fra operatori delle dipendenze da sostanze rispetto a quelli delle équipe trapiantologiche (321). I primi vedono nella dipendenza una malattia cronica recidivante e considerano la ricaduta come parte inevitabile del processo terapeutico, da aiutare il paziente a gestire ed al limite a prevenire. Gli operatori delle équipe trapiantologiche non ritengono questa impostazione accettabile per i potenziali rischi che la ricaduta comporta in caso di OLT; la UK Liver Transplant Units' Working Party raccomanda la non inclusione in lista OLT (e l'esclusione definitiva in caso di precedente inclusione) dei pazienti che ritornino a bere od usare sostanze durante la valutazione, con la sola eccezione di occasionali consumi di THC (322). D'altra parte non vi è neppure una piena corrispondenza fra dipendenza da alcol e ALD (323). La prima è una diagnosi psichiatrica che richiede la comparsa di alcuni criteri diagnostici legati alla perdita del controllo sull'uso della so-

stanza; la seconda è invece il rilievo di danni epatici legati al consumo di alcol. Vi sono quindi dipendenti da alcol non-ALD e, al contrario, pazienti ALD non dipendenti da alcol. Si tratta quindi di considerare quali criteri diagnostici e di definizione di ricaduta possano registrare il massimo di convergenza fra gli operatori, in particolare considerando la possibile eterogeneità dei pazienti trattati e le diverse conseguenze dei criteri adottati nel processo decisionale e terapeutico.
L'uso del criterio "qualsiasi uso di alcol" evidenzia tassi di ricaduta ad un anno dall'OLT variabili dall'8% al 22% (324), e tassi cumulativi a 5 anni fra il 30 ed il 40% (325). L'utilizzo di criteri più ristretti di "ricaduta" porta a stimare tassi di ricaduta del 10-15% (326). La definizione di ricaduta basata sul numero di quantità di alcol consumata porta a risultati eterogenei in base alla soglia definita: il tasso cumulativo di "ricaduta" del 37% se si considera il consumo post-OLT di anche solo una unità alcolica con una stima del 15% se si considera l'uso ripetitivo (definito come 10 o più episodi di abuso). Si sono quindi proposte soglia di "problematicità" del comportamento di assunzione (307), anche esse eterogenee o modelli cognitivo-comportamentali della ricaduta nell'uso di sostanze psicoattive (327, 328, 329, 330).
In diversi studi non si rilevano differenze nel consumo alcolico post-OLT in soggetti ALD e non-ALD (331, 324, 332). Il tasso di ripresa del consumo alcolico rallenta la sua crescita con il passare del tempo (333), e quindi le eventuali ricadute si verificano per lo più nei primi due anni dopo il trapianto (334). Molti pazienti riprendono precocemente il consumo: il 15% assume la prima unità alcolica nei sei mesi successivi all'OLT (335).

3.7. 3 Conseguenze della ricaduta sul trapianto

Non vi è omogeneità di vedute su questo punto. Mentre un gran numero di pazienti trapiantati per ALD (ed una simile proporzione di pazienti non-ALD) riprende una qualche modalità continuativa di consumo di alcol, solo una minima parte danneggia effettivamente l'organo trapiantato in conseguenza di tale consumo (336, 337, 338). Benché pochi soggetti ricadano pesantemente nel consumo post-OLT, il tasso di sopravvivenza dei soggetti ricaduti appare significativamente peggiore della controparte non ricaduta, anche in conseguenza ad eventi non strettamente correlati all'alcol (324, 334, 275), con presenza di danni anche istologicamente rilevabili (339, 340). Altri studi (341) non evidenziano invece differenze nelle biopsie fra soggetti che hanno ripreso l'uso di alcol rispetto a quelli astinenti. Almeno uno studio rileva una maggiore probabilità di rigetto nei trapiantati astinenti rispetto a quelli ricaduti (342), dato probabilmente legato alla maggiore immunosoppressione nei soggetti ALD. I tassi di mortalità sembrano comunque maggiori nei soggetti che usano alcol rispetto a quelli rimasti astinenti: in questi ultimi il tasso di mortalità è del 19.7%, rispetto al 35.3% dei soggetti con qualche "scivolamento" nel consumo di alcol ed il 69.6% di quelli ricaduti in abuso/dipendenza (343). Nonostante qualche evidenza di segno opposto (344). L'aderenza alle terapie sia il rispetto degli appuntamenti di monitoraggio post-OLT sembrano tuttavia preservati anche in caso di ricaduta nell'uso di alcol (324, 345, 310, 346, 331, 347). In una recente metanalisi (347) fra i fattori correlati con la minore adesione alle terapie post-OLT emergono il minore supporto sociale e la percezione di un peggiore stato di salute, che sono spesso rinvenibili nelle gravi dipendenze da sostanze: l'effetto potrebbe quindi essere indiretto e sostanzialmente prevenibile attraverso strategie di maggiore integrazione sociale ed un più stretto contatto con questi soggetti dopo il trapianto.

3.7.4 Fattori predittivi della ricaduta nel consumo di alcol e sostanze post-OLT

3.7.4.1 Durata dell'astinenza pre-OLT: il criterio dei sei mesi

Nessun singolo fattore può predire in sé la ricaduta (332). Molte linee guida per la selezione dei can-

didati all'inserimento in lista OLT richiedono che le persone dipendenti da alcol ed altre sostanze conseguano sei mesi di astinenza prima del trapianto come unico requisito a garanzia di una minore probabilità di ricaduta (341). Alcuni studi hanno di fatto confermato l'importanza di un periodo di astensione dalle sostanze pre-OLT di almeno 6 mesi, con tassi di ricaduta post-OLT del 79% nei soggetti con meno di 6 mesi di astinenza rispetto al 24% nei soggetti con periodi di astensione più lunghi (348). Una minore durata di astensione pre-OLT si correlerebbe a ricadute più pericolose (349). Tra gli fattori di rischio correlati sono stati segnalati, un peggior profilo psicosomatico l'aver iniziato a bere regolarmente, e successivamente a bere pesantemente ad un'età più giovane, maggiori disturbi del sonno ed un uso di benzodiazepine continuativo (350, 318, 343). Il valore predittivo per la ricaduta del solo criterio dei sei mesi risulta nel complesso scarso, con sensibilità del 41% e specificità dell'87% (334). Il suo utilizzo poco flessibile potrebbe condurre a conseguenze negative per la salute dei pazienti ALD candidabili/candidati ad OLT (351), in particolare un inappropriato prolungamento del tempo di attesa per pazienti a basso rischio di ricaduta (352). Altri autori, pur ammettendo che la correlazione fra durata dell'astensione pre-OLT e ricaduta post-OLT non è univocamente dimostrata, ribadiscono l'importanza di una congruo periodo di astensione dalle sostanze prima del trapianto (353), anche nel caso di trapianto da vivente (354). Un periodo di astensione prolungato è del resto utile ad identificare i pazienti in cui il miglioramento della funzionalità epatica non richieda di procedere all'OLT stesso oltre che per predisporre comunque misure di prevenzione della ricaduta (355) ma può pregiudicare le possibilità di trapianto nei pazienti con epatopatia alcolica in fase molto avanzata.

Il criterio dei sei mesi come unico fattore predittivo è comunque posto in seria discussione. Le basi scientifiche poco solide sia per il criterio dei sei mesi che per altri fattori predittivi di ricaduta. Risultano, quindi, necessari studi più estesi, prospettici, e con un solido impianto epidemiologico per definire il reale valore predittivo di questa e di altre variabili (356, 357).

3.7.4.2 Altri fattori predittivi di ricaduta

Molti sono i fattori potenzialmente correlati alla ricaduta nell'uso di sostanze post-OLT. I fattori identificati comprendono una diagnosi definita di dipendenza da sostanze (358, 359), associazione fra alcol e sostanze illegali (334, 359), anamnesi di uso multiplo di sostanze (334, 330), presenza di disturbi di personalità (360, 361), precedenti terapie riabilitative per dipendenza (358, 359), familiarità (330, 362, 358), mancanza di polizza assicurativa (334). Tali fattori appiono peraltro cumularsi fra loro rispetto al rischio di ricaduta. Un analogo effetto cumulativo si rileva anche rispetto ai fattori connessi alla mancata aderenza alle terapie post-trapianto (363). Anche in presenza di una pregressa dipendenza, il chiaro riconoscimento di avere problemi con l'alcol da parte del paziente (e dei suoi familiari) influenza positivamente la possibilità di mantenersi astinente nel tempo (316).

L'importanza della comorbilità psichiatrica rispetto alla ricaduta non è unanimemente riconosciuta. La vulnerabilità all'alcol post-OLT dei pazienti ALD non sarebbe spiegata da maggiori livelli di comorbilità organica o psichiatrica (364). In modo opposto concludono altri lavori (365) rispetto alla correlazione fra ricaduta nel consumo di alcol e presenza di disturbo di personalità grave, in cui si rileva anche una minore aderenza alle terapie post-OLT (361). Sulla base dei fattori rilevati, i diversi livelli di rischio di ricaduta post-OLT riportati nella tabella 1 (361) Similmente alcuni fattori maggiormente correlati alla ricaduta nel consumo alcolico sono riportati nella tabella 2, come aiuto alla definizione delle aree di intervento specifico per la prevenzione della stessa (336).

Sono stati proposti degli strumenti per la valutazione del rischio di ricaduta come il MAPS (Michigan Alcoholism Prediction Score) (366), dimostratosi efficace nel predire la ricaduta di pazienti non

sottoposti ad OLT, che però non si è rivelato ugualmente valido nel caso di pazienti ALD trapiantati (367). Similmente lo HRAR (High-Risk Alcohol Relapse) (368), sviluppato per valutare il richio di ricaduta dopo riabilitazione dall'alcol, non si è dimostrato valido in soggetti sottoposti ad OLT (369).

3.7.4.3 Fattori di ricaduta nel consumo di sostanze diverse dall'alcol

Minori sono gli studi sui fattori di ricaduta nell'uso di altre sostanze psicoattive, più o meno associate all'alcol. Il tasso di ricaduta nell'alcol di soggetti con uso di altre sostanze è risultato simile in soggetti che utilizzavano solo alcol rispetto a quelli che associavano alcol ed altre sostanze (360, 370), ma in questi studi il periodo di astensione dalle altre sostanze psicoattive è decisamente prolungato. I tassi di ricaduta post-OLT sono risultati maggiori nei soggetti che avevano utilizzato alcol assieme ad altre sostanze psicoattive.

Per quanto riguarda la pregressa dipendenza da sostanze psicoattive non associata ad uso di alcol, gli studi disponibili riguardano i soggetti con dipendenza da eroina in trattamento metadonico: in questo gruppo la ricaduta nell'uso di oppioidi interessa meno del 10% dei pazienti, con una maggiore percentuale che evidenzia invece difficoltà di adesione alle terapie immunosoppressive post-OLT (371, 359).

3.7.5 Metodi di rilevazione del consumo di sostanze psicoattive post-OLT

3.7.5.1 Dati riferiti dal soggetto o da suoi referenti

La diagnosi di ripresa del consumo di sostanze è spesso posta unicamente sulla base del contatto con la persona o con i suoi familiari, o sulle informazioni del personale sanitario più prossimo al paziente; in pochi casi la diagnosi viene posta sulla sola base degli esami biochimici che, nel caso dell'alcol etilico, spesso si rivelano di scarsa sensibilità e specificità (372, 330). Sono stati proposti anche strumenti standardizzati, specifiche interviste per la rilevazione del consumo alcolico, come ad esempio la Alcohol-Timeline Followback questionnaire (ATLFB) (373). Si tratta di una misurazione quotidiana del consumo di alcol che ricapitola quantità, frequenza e modalità di esso negli intervalli fra gli incontri di follow-up: lo strumento si è dimostrato valido ed affidabile in diverse popolazioni di bevitori più o meno problematici.

E' comunque raccomandabile che questo o altri simili strumenti siano sempre associati alla valutazione clinica del paziente ed al parallelo confronto dei dati riportati da referenti affidabili (330) (IV).

3.7.5.2 Screening tossicologici

Gli esami tossicologici rappresentano la modalità di ottenere un riscontro diretto di un consumo più o meno recente delle sostanze psicoattive. Date le possibili implicazioni che i risultati di tali esami comportano, è raccomandabile che essi vengano svolti da centri accreditati (374, 375). Gli esami tossicologici sulle urine presentano minore invasività e consentono di rilevare un consumo della maggior parte delle sostanze di abuso avvenuto nelle ore o nei giorni immediatamente precedenti alla loro raccolta (376). Tali limiti sono in genere inferiori nel caso dell'alcol (poche ore); intermedi per oppioidi, cocaina, amfetamine (1-3 giorni), più prolungati per i cannabinoidi (2-4 settimane in caso di consumo continuativo). Una delle maggiori difficoltà poste dalla ricerca delle sostanze in campioni urinari è la facile possibilità di adulterazione o falsificazione. Del resto, in caso di controllo con l'osservazione diretta del paziente, questa procedura può essere percepita come estremamente invasiva sia da parte del soggetto che dell'operatore (377). Maggiore profondità temporale possono raggiungere le determinazioni su matrici pilifere (capelli o peli pubici): in tal caso si può rilevare un consumo di talune

sostanze psicoattive nel corso degli ultimi 3-6 mesi (378, 379). Su tale matrice è anche riscontrabile la presenza di marker di abuso alcolico, come esteri etilici degli acidi grassi ed etil-glucuronide.

3.7.5.3 Markers di abuso alcolico

La necessità di discriminare fra consumi alcolici contenuti e "pesanti" ha spinto alla ricerca di possibili markers di tali ultimi (380). Gli usuali markers epatici, come gGT, non appaiono soddisfacenti a tale scopo (381) sia in termini di sensibilità che di specificità; i risultati sono di difficile interpretazione post-OLT a causa della frequenza di episodi di rigetto e per la possibile recidiva di una eventuale epatite virale. Anche il MCV presenta simili difficoltà per i possibili deficit nutrizionali pre-OLT che possono persistere anche dopo il trapianto (382). La stessa biopsia epatica può rivelarsi poco sensibile nel rivelare una ricaduta nel consumo alcolico post-OLT (367).

Maggiore interesse ha suscitato la determinazione della CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin) (383). Il livello di CDT diviene positivo dopo due settimane di consumo alcolico pesante (definito come 60 g od oltre di alcol etilico al giorno) ed anche dopo aver cessato tale uso il valore si normalizza gradatamente con un'emivita media di uguale durata (544). Recentemente la determinazione di tale markers è stata perfezionata, con lo sviluppo di reagenti immunologici in grado di individuarla specificamente (384) e con la più appropriata espressione del risultato in termini di percentuale della CDT rispetto alla transferrina totale (CDT%) invece che come valore assoluto (385).

Berlakovich riporta una sensibilità del 92% ed una specificità del 98% rispetto all'individuazione di una ripresa di consumo alcolico post-OLT con tale metodica. **L'impiego della CDT nell'area del trapianto di fegato è tuttora controverso.** Esso è stato criticato nel pre-OLT, in particolare su pazienti con cirrosi avanzata (386), poiché essa risulterebbe aspecificamente elevata. Tale distorsione ne sconsiglierebbe l'utilizzo anche dopo il trapianto (330). Per altri ricercatori la CDT rimane comunque raccomandabile come marker post-OLT (387), in particolare utilizzando la CDT% e valutando le sue variazioni nel tempo.

Escludere il consumo di una sostanza con uno dei metodi sopra esaminati (con l'esclusione della ricerca su matrici pilifere) implica semplicemente il probabile non uso nel più recente passato. Per converso il rilievo di un consumo di sostanze non definisce in sé una ricaduta od un consumo problematico. **Resta quindi indispensabile e raccomandabile l'interpretazione del risultato da parte di un clinico esperto, integrando i dati ricavabili da tutte le fonti di monitoraggio, dal colloquio clinico con il soggetto trapiantato e dal riferimento con gli eventuali referenti della persona stessa (D).**

3.7.6 Prevenzione della ricaduta post-OLT

Nella pianificazione delle terapie successive al trapianto, è importante stabilire programmi a breve e lungo termine rivolti alla persona trapiantata ed ai suoi familiari per supportare nel tempo il mantenimento dell'astensione dall'alcol e dalle sostanze (330). E' importante un attento monitoraggio della ricaduta, in particolare nei primi due anni dopo il trapianto, possibilmente attraverso una rete di supporto; ai soggetti che "scivolano" o ricadono deve essere offerto un appropriato counselling (372, 326). **L'appoggio a servizi nel luogo di residenza del paziente trapiantato, come anche la sua partecipazione a programmi di gruppo strutturati, è raccomandabile, in particolare nel caso in cui uno stretto e continuo monitoraggio presso il centro trapianto sia difficile per motivi logistici (D).**

Il sostegno post trapianto dovrebbe estendersi anche ai referenti affettivi della persona: difatti, anche se la presenza di relazioni affettive valide è talvolta vista come un fattore protettivo, si nota una frequenza di rottura delle relazioni affettive nel periodo successivo al trapianto (388). Il rapporto con

l'èquipe curante e lo stesso fatto di ricevere un organo in trapianto possono, ragionevolmente, costituire fattori di prevenzione della ricaduta (321). E' dubbio che l'organo trapiantato in sé eserciti un effetto preventivo sulla dipendenza alcolica. Sicuramente l'interazione con l'èquipe trapiantologia aiuta al sostegno della sobrietà, ed è notazione comune che spesso la ricaduta coincida con il diradarsi degli appuntamenti di controllo o con una minore compliance del paziente al rispetto degli appuntamenti stessi.

E' raccomandabile che l'èquipe trapiantologica dia messaggi chiari ed univoci sul consumo di alcol post-OLT (339). Sono necessari messaggi chiari per l'astensione dagli alcolici, con la chiara esplicitazione di non usare anche dolci contenenti alcolici ed anche bevande c.d. "non alcoliche", come la birra "analcolica" (D). Il personale infermieristico, per le modalità di contatto con questi pazienti, ha notevoli occasioni di monitorare le situazioni e di lanciare messaggi di prevenzione (389); gli infermieri delle èquipe trapiantologia dovrebbero considerare il counselling sul consumo di alcol fra le proprie competenze e mansioni professionali (390). Il supporto psicologico/psichiatrico per i pazienti ALD è utile sia prima che dopo OLT (391, 346), meglio se con programmi specificamente rivolti alla dipendenza da alcol ed altre sostanze (392). E' quindi raccomandabile che un clinico delle dipendenze sia integrato nel team trapiantologico per la precoce identificazione di problematiche correlate al consumo di alcol e/o altre sostanze psicoattive, e per integrare i suoi interventi nel complesso della terapia post-OLT (393, 330). Gli interventi classici per la riabilitazione dalla dipendenza e per la prevenzione della ricaduta non trovano sempre automatica applicazione nel caso di pazienti trapiantati, sia per la necessità di considerare le condizioni fisiche e le interazioni con altre terapie in atto, sia per il condizionamento che il disturbo fisico esercita su questi pazienti (394). Molti pazienti con ALD candidati ad OLT smettono di consumare alcolici spontaneamente e non cercano aiuti specifici; sono maggiormente focalizzati sul danno epatico e spesso rifiutano l'etichetta di "dipendenti" ("alcolisti"). Questo si riflette negativamente in particolare sulla motivazione al trattamento per la prevenzione della ricaduta (395). Gli interventi rivolti a questa particolare popolazione devono quindi essere calibrati ed adattati (330).

Allo stato attuale non esistono studi estensivi e completi sulle diverse terapie per la prevenzione della ricaduta nell'uso di sostanze post-OLT.

Una strategia ampiamente utilizzata per la prevenzione della ricaduta post-OLT è la sottoscrizione di un contratto in cui il paziente si impegna al mantenimento dell'astensione da alcol ed altre sostanze sia nella fase precedente che quella successive al trapianto (396, 372). Essa può essere associata anche ad altre regole, la disponibilità a partecipare a terapie di gruppo o a controlli tossicologici (397). Il paziente viene avvertito che la violazione del contratto comporterà l'esclusione dalla lista OLT. Nessuno studio ha valutato il potenziale impatto di questa prescrizione; in un'inchiesta svolta su 69 centri trapiantologici degli USA (396), il 45% la riteneva molto importante. **La sua applicazione pone comunque diversi dubbi, soprattutto per la sua effettiva capacità di deterrenza nella fase post-OLT (330).** L'impegno del paziente a non ricadere ha poche basi scientifiche in una visione della dipendenza come malattia. Risulta di maggiore utilità la disponibilità del paziente ad un trattamento tempestivo in caso di ricaduta, e per tale scopo stato proposto un'atteggiamento di maggiore franchezza e collaborazione fra operatori sanitari, pazienti e loro familiari (351). La motivazione è una componente fondamentale nel cambiamento dei comportamenti disadattivi, sia nella decisione di chiedere un aiuto specifico sia in quella di conseguire effettivamente l'astensione dalle sostanze e mantenerla nel tempo (398, 395). Un approccio specificamente mirato all'aumento della motivazione: la MET (Motivational Enhancement Therapy) (399) è stato sperimentato su pazienti ALD trapiantati. La MET si è dimostrata efficace alla pari degli approcci cognitivo-comportamentali e della facilitazione

di 12-passi nel più grande studio randomizzato condotto per il trattamento dell'alcol-dipendenza: il Progetto MATCH (400). **La sperimentazione sui soggetti ALD prevedeva di associare la MET a naltrexone; è quindi necessario attendere i dati relativi all'applicazione della sola MET in fase pre-OLT.**

La Relapse prevention therapy (RPT) si basa sul modello cognitivo-comportamentale di ricaduta descritto da Marlatt e Gordon (328). Esso mira ad incrementare le abilità del paziente a fronteggiare situazioni ad alto rischio di ricaduta. L'approccio è stato anche applicato nei pazienti trapiantati di fegato (394), ed ha confermato la necessità di provvedere maggiore empatia e supporto sui problemi medici, lavorare sulla motivazione e costruire una atmosfera collaborativi fra paziente ed équipe curante.

La Social Behavior and Network Therapy (SBNT) riconosce come concetto cardine dell'intervento SBNT è lo sviluppo di un supporto sociale favorevole al cambiamento (401, 402) coinvolgendo membri supportivi della persona nel trattamento considerate risorsa indispensabile per la prevenzione della ricaduta.. L'intervento è stato adattato alle necessità di pazienti ALD in lista OLT o trapiantati (403) e prevede: 1) l'informazione sulle patologie epatiche da alcol con chiara indicazione dell'astensione totale delle sostanze come obiettivo; 2) individuazione dei problemi con l'alcol ed individuazione di strategie di fronteggiamento tramite colloquio motivazionale breve (404, 405).

L'uso di terapie farmacologiche dovrebbe essere monitorato con la supervisione dello specialista delle dipendenze, sia per le possibili controindicazioni di tali farmaci in alcune condizioni organiche, sia per le possibili interazioni con altri farmaci nel post-OLT, sia per il particolare rischio di abuso di taluni farmaci (in particolare benzodiazepine) in questo peculiare gruppo di pazienti.

Il Disulfiram non è raccomandato in questa popolazione (D). L' effetto avversivante di tale farmaco sull'assunzione di alcol è utilizzato nella prevenzione della ricaduta; il disulfiram presenta però risvolti negativi e pericolosi nella popolazione post-OLT. Vi sono segnalazioni in letteratura di (fortunatamente rare) epatiti causate da disulfiram in soggetti sani. Un metabolita del disulfiram è inibitore del CYP450 3A4, e può quindi aumentare la tossicità degli immunosoppressori (406).

Il Naltrexone non dovrebbe essere considerato farmaco di prima scelta (D). Utilizzato nella prevenzione della ricaduta negli oppioidi e nell'alcol. Inizialmente ritenuto un possibile coadiuvante nella prevenzione della ricaduta (407), non si è successivamente dimostrato applicabile a fronte del supposto rischio di epatotossicità sia pure minimo (395). In effetti il farmaco può divenire epatotossico per dosaggi decisamente superiori a quelli terapeutici, è sconsigliato solo in caso di epatite attiva o insufficienza epatica. Non vi sono segnalazioni di insufficienze epatiche indotte da naltrexone e le elevazioni delle transaminasi eventualmente da esso causate sono risultate reversibili alla cessazione (408).

L' Acamprosato può essere utile per pazienti con problemi epatici senza concomitanti problemi renali (D). E' stato dimostrato in grado di ridurre il consumo ed il craving per l'alcol, con prevenzione della ricaduta in popolazioni non trapiantate (409, 410). **Non vi sono tuttora studi specifici post-OLT:** data l'assenza di metabolismo epatico, l'escrezione renale e le interazioni farmacologiche non rilevanti (411), presenta un profilo adeguato anche a pazienti con problemi epatici senza concomitanti problemi renali.

L' Acido gamma-idrossibutirrico (GHB), utile per la riduzione del craving alcolico, presenta un profilo sicuro se somministrato in setting controllati (D). In molti paesi europei è impiegato utilmente nel trattamento sia dell'astinenza da alcol che, successivamente, per la prevenzione della ricaduta e la riduzione del craving (412, 413, 414). Il farmaco ha un profilo sicuro anche circa il metabolismo epatico (415); la somministrazione in setting clinici ai dosaggi consigliati rende minimi i rischi di abuso segnalati in letteratura.

Gli SSRI, con l'esclusione della fluoxetina, possono essere utili per migliorare la gestione dello stress in situazioni di craving non particolarmente elevato (D). Questi farmaci sono abbastanza utilizzati, anche in fase pre-OLT, sia per il sostegno del tono dell'umore che per favorire una migliore gestione dello stress, fattore potenzialmente correlato con la ricaduta nell'uso di sostanze (416). Si tratta di farmaci dal profilo sicuro, meglio in fase post-OLT, con la sola eccezione della fluoxetina, che è un forte inibitore del CYP450 3A4, e quindi potenzialmente in grado di causare tossicità dei farmaci immunosoppressivi.

3.7.7. Mantenimento metadonico nel trattamento della dipendenza da oppiacei

L'outcome di pazienti dipendenti da eroina in mantenimento metadonico è favorevole sia per l'astensione dalle sostanze sia per la compliance alle terapie post-OLT (417, 418). Può essere necessario un riaggiustamento del dosaggio metadonico sulla base del mutato metabolismo epatico (418). **Il metadone va considerato quindi come un trattamento con riflessi positivi rispetto all'OLT (419, 330) e non deve costituire in sé motivo per escludere il paziente dall'OLT (IV).** Non è consigliabile scalare la terapia o divezzare il paziente dal mantenimento metadonico nella fase pre-OLT, in cui il paziente è già maggiormente soggetto agli eventi stressanti connessi con il trapianto d'organo (330).

3.7.8 Cessazione dal fumo di tabacco

E' crescente la consapevolezza di patologie e mortalità legate al fumo di tabacco post-OLT (420, 421, 358, 422). La cessazione dal fumo dovrebbe quindi essere fermamente consigliata prima del trapianto e, dato l'alto tasso di ricaduta, dopo lo stesso (423). I trattamenti per la cessazione dal fumo (424, 425) includono terapie ad orientamento cognitivo-comportamentale, spesso di gruppo, più o meno associate ad approccio farmacologico come i sostitutivi della nicotina (cerotti, inalatori, gomme o compresse sublinguali).

Dato il rischio di convulsioni (relativamente basso, ma documentato), il bupropione non dovrebbe essere utilizzato in pazienti con anamnesi di crisi convulsive o con fattori di rischio associati a tale patologia. E' questo il caso del concomitante utilizzo dei farmaci inibitori della calcineurina, in particolare nelle prime fasi post-OLT, quando i livelli di tali farmaci sono più elevati (IV). I pazienti che non riescono a conseguire spontanemante una stabile cessazione dal fumo di sigaretta dovrebbero essere inviati a centri specialistici.

Tabella 1
Livelli di rischio di ricaduta nel consumo di alcol post-OLT (361)

Basso rischio	Periodo di astinenza prolungato (>=6 mesi) documentato Nessun precedente tentativo di cura per alcol fallito Nessun precedente avviso che il consumo di alcol influenzava la salute Sottoscrizione di un contratto di cura per l'alcol Sistema di supporto sociale valido Nessun disturbo psichiatrico
Rischio intermedio	Periodo di astinenza intermedio (1-6 mesi) documentato Uno o più precedenti tentativi di cura per alcol falliti Sottoscrizione di un contratto di cura per l'alcol Intenzione di entrare in un programma terapeutico per l'alcol (se le condizioni mediche sono stabili) Sistema di supporto sociale minimale Controindicazioni psichiatriche relative per OLT
Alto rischio	Periodo di astinenza breve (<1 mese) o non documentato Insuccessi ripetuti nel mantenersi astinente nonostante complicazioni sanitarie per ALD Rifiuto a sottoscrivere un contratto di cura per l'alcol Sistema di supporto sociale scarso od assente Controindicazioni psichiatriche assolute per OLT (psicosi maniaco-depressiva, schizofrenia)

Tabella 2
Fattori predittivi di ricaduta nel consumo di alcol post-OLT (336)

Affettivi	Stati d'umore negativi
Comportamentali	Tecniche di fronteggiamento degli stress scarse Tecniche di socializzazione scarse
Cognitivi	Attitudini negative verso la remissione Percezione di sé scarsa Bassi livelli di funzionamento cognitivo
Interpersonali	Mancanza di supporto sociale Pressioni sociali Mancanza di coinvolgimento in attività gratificanti Mancanza di lavoro od attività
Fisiologici	Craving Malattie e/o dolori cronici
Psichiatrici	Comorbilità
Spirituali	Eccessivo senso di colpa Mancanza di scopi
Di trattamento	Disposizione negativa verso i curanti Inadeguata assistenza dopo la disintossicazione Mancanza di servizi integrati per il sostegno

4. Complicanze legate al graft

4.1 Rigetto e immunosoppressione

4.1.1 Introduzione

La terapia immunosoppressiva nell'immediato periodo postoperatorio ha un ruolo cruciale per la sopravvivenza del paziente e del graft dopo trapianto di fegato, ed il suo scopo fondamentale è quello di prevenire gli episodi di rigetto. Nell'ambito della strategia immunosoppressiva, l'induzione, cioé 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 (cortisone, inibitori della calcineurina, antimetaboliti); 2) l'impiego di farmaci dotati di una maggiore selettività d'azione nei confronti del sistema immunitario; quest'ultima strategia si basa attualmente sull'impiego di anticorpi monoclonali, e consente l'utilizzo contemporaneo di dosaggi ridotti degli altri farmaci immunosoppressori (426).

4.1.1.1 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 (427, 428). 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 (429, 430). **Nonostante i numerosi studi condotti sull'argomento resta ancora aperta la questione su quale sia l'inibitore della calcineurina più efficace (I).** Una recente meta-analisi relativa ai trial randomizzati di confronto fra i due farmaci (138) ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e della perdita del graft ad un anno nei pazienti (indipendentemente dalla patologia di base) sottoposti a terapia con tacrolimus, anche se quest'ultima molecola è risultata maggiormente diabetogena rispetto alla ciclosporina. A questi dati si contrappongono la recente evidenza dell'attività antivirale in vitro nei confronti del virus HCV propria della ciclosporina (431), e l'ipotesi che nella pratica clinica la ciclosporina possa incrementare le possibilità di una risposta sostenuta alla terapia antivirale nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato (432).

I dosaggi iniziali raccomandati degli inibitori della calcineurina sono i seguenti: Ciclosporina Neoral per via orale alla dose di 5 mg/kg ogni 12 ore, Tacrolimus per via orale alla dose di 0.05 mg/kg ogni 12 ore. Nel considerare il dosaggio iniziale dell'inibitore della calcineurina, va comunque presa in considerazione l'eventualità dell'utilizzo di un organo marginale per età o steatosi; in tal caso infatti i dosaggi ematici che è realistico attendersi nelle prime fasi post-trapianto sono sensibilmente diversi rispetto a quelli ottenibili con organi ottimali. In particolare, se si utilizza la ciclosporina è ragionevole attendersi una più lenta salita del dosaggio ematico fino ai valori di riferimento (545); un aumento rapido nei primi giorni della dose somministrata alla ricerca del valore ottimale si tradurrebbe quindi in una tossicità renale importante (B). Nello stesso tempo, se il farmaco di prima scelta è il tacrolimus, il dosaggio standard iniziale potrebbe essere eccessivo perchè un organo marginale non riuscirebbe nelle prime fasi a metabolizzare in modo efficace la molecola, con conseguente importante picco dei livelli ematici e tossicità renale indotta.

4.1.1.2 *Steroidi*

Bloccano la trascrizione dei geni per l'IL-1, quindi ne inibiscono il rilascio; viene in tal modo bloccata l'attivazione dei linfociti T che necessitano, oltre alla presentazione dell'antigene, anche dell'IL-1 per l'attivazione. Vengono inoltre bloccati i linfociti B, per i quali l'IL-6 (secreta in seguito alla stimolazione da parte dell'IL-1) è indispensabile per attivazione, differenziazione e proliferazione.
Dati gli effetti collaterali degli steroidi (diabete, ipertensione, incremento della replicazione virale se somministrati in bolo), sono stati proposti da vari autori negli ultimi anni protocolli di terapia immunosoppressiva "steroid-free" nel trapianto di fegato (433).
I dosaggi iniziali raccomandati per la terapia steroidea sono i seguenti: bolo intra-operatorio di 1 g/500 mg di metilprednisolone seguiti da 25 mg/die di prednisone dalla prima giornata postoperatoria oppure prednisone (25 mg/die) dalla prima giornata postoperatoria (A).

4.1.1.3 *Agenti antiproliferativi*

L**'azatioprina** viene metabolizzata a livello epatico nel suo metabolita attivo, la *6-mercaptopurin*a, 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 **Micofenolato,** nelle sue due forme disponibili mofetile (MMF) e sodico, 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 micofenolato sembrerebbe più efficace di quella tra ciclosporina, steroidi e azatioprina nella prevenzione degli episodi di rigetto epatocellulare acuto e della loro resistenza agli steroidi (434).
L'associazione tra tacrolimus e micofenolato sembra essere più efficace dell'associazione tra ciclosporina e micofenolato nel prevenire gli episodi di rigetto epatocellulare (435). Ciò appare legato, almeno in parte, alle più alte concentrazioni plasmatiche che l'acido micofenolico, il metabolita attivo del micofenolato, raggiunge nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (436).
L'associazione tra inibitore della calcineurina e micofenolato rende possibile la riduzione del dosaggio dell'inibitore della calcineurina e quindi la riduzione dei suoi effetti tossici, in primo luogo della nefrotossicità (258, 260).

4.1.1.4 *Anticorpi monoclonali*

OKT3 (muromonab CD3).
L'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 globuline 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.
Prima di somministrare la prima e la seconda dose dell'OKT3 è indicato premedicare con: paracetamolo 500-1000 mg per dose con metilprednisolone 250 mg per via endovenosa. L'OKT3 va somministrato alla dose di 5 mg/die e.v. per 7-10 giorni. E' raccomandato il raddoppio della dose a a 10 mg se la conta dei CD3 non si riduce a meno del 5 % (IV).

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 (437). **L'impiego dell' 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 e gravi recidive di epatite C nel paziente trapiantato per cirrosi da HCV. Nella pratica clinica l'impiego del OKT3 all'induzione è oggi superato dalla disponibilità di anticorpi monoclonali dotati di una ancora maggiore specificità d'azione; permane attualmente una rara indicazione all'utilizzo del farmaco in caso di rigetto acuto grave resistente alla terapia tradizionale (IV).**

Anticorpi anti-recettore IL-2

Due anticorpi anti-IL2 umanizzati e chimerici (anticorpi monoclonali con una sequenza propria delle immunoglobuline umane IgG ed una sequenza murina anti-IL2) sono oggi disponibili: il *basiliximab e il daclizuma*b. 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 (438, 439).

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.

4.1.1.5 *Altri farmaci imunosoppressori*

Rapamicina (Sirolimus/Everolimus)

Il sirolimus è un macrolide derivato della rapamicina ed esplica il suo effetto immunosoppressivo inibendo la proliferazione e l'espansione clonale dei linfociti T attivati dall'antigene. Stessa modalità di azione presenta l'Everolimus.

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 rapamicina-kinasi, e quindi la sintesi proteica, bloccando così la proliferazione dei linfociti T. Gli effetti avversi descritti del sirolimus comprendono: iperlipemia, trombocitopenia, leucopenia, neurotossicità, proteinuria, edemi agli arti inferiori, rallentamento del processo di guarigione delle ferite. Queste caratteristiche del sirolimus rendono ragione del fatto che sinora nel trapianto di fegato il farmaco sia stato impiegato prevalentemente in pazienti che presentavano:

- gravi effetti collaterali da inibitori della calcineurina, ed in particolare insufficienza renale (440, 441). Nella maggior parte dei pazienti la conversione dall'inibitore della calcineurina al sirolimus ha consentito un miglioramento della funzione renale. La rapamicina è quindi potenzialmente un farmaco alternativo per l'immunosoppressione di pazienti con nefrotossicità iatrogena dopo trapianto di fegato (442);
- neoplasie (HCC primitivo o recidivo, neoplasie de novo). E' stato infatti dimostrato che dosi immu-

nosoppressive di rapamicina possiedono una potente azione antiangiogenica dovuta all'inibizione della produzione del fattore di crescita delle cellule vascolari endoteliali (VEGF) (443). La rapamicina, oltre ad inibire la neoangiogenesi, inibisce la crescita delle cellule tumorali bloccando direttamente l'azione dell'm-TOR, proteina fondamentale nel meccanismo di regolazione di metabolismo, crescita e proliferazione cellulare. Il carcinoma epatocellulare (HCC) sembra essere particolarmente sensibile all'angiogenesi e al VEGF e questo potrebbe spiegare una potenziale suscettibilità dell'HCC all'azione della rapamicina (444). **E' tuttavia necessario attendere i risultati dei trials prospettici randomizzati attualmente in corso (IV).**

4.1.1.6 *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) (445).

4.1.2 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 o micofenolato) (257).

4.1.2.1 *Sospensione della terapia steroidea*
E' ormai ampiamente assodato che 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 (446, 447).
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 (azatioprina, micofenolato, anticorpi anti-IL2), cosicchè l'intensità dell'immunosoppressione non è risultata necessariamente ridotta (448, 449, 433).
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 (450, 451).
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 e aumentare la prevalenza sia del rigetto epatocellulare acuto sia di quello cronico (452, 453) (classe III).
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 set-

timane tra una riduzione e l'altra ed un programma di stretto follow-up ambulatoriale dei pazienti. Nei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi HCV correlata viene consigliata da alcuni autori la sospensione graduale del cortisone a 6 mesi (454) o addirittura ad un anno dal trapianto (455).

4.1.2.2. ***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 initi*o. 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 imunosoppressivo di mantenimento basato sull'impiego di ciclosporina e di prednisone (77 % vs 82%) (446).

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

Attualmente, dopo preliminari osservazioni relative alla possibilità di utilizzare in pazienti selezionati il micofenolato in monoterapia, sono stati pubblicate esperienze relative alla sicurezza di tale tipo di monoterapia ed anche ai benefici riguardanti il miglioramento della funzionalità renale, dell'ipertensione e della dislipidemia (257, 456).

Altri autori hanno descritto l'utilizzo della rapamicina in monoterpaia per pazienti sottoposti a trapianto di fegato in insufficienza renale (457).

Per un maggiori dettagli sull'immunosoppressione nel paziente con insufficienza renale si veda il capitolo dedicato all'insufficienza renale dopo trapianto di fegato.

4.1.2.3. *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

Le attuali evidenze suggeriscono che la valutazione della concentrazione ematica della ciclosporina due ore dopo l'assunzione del farmaco (C2) è più affidabile rispetto a quella basale (C0). In particolare, in dosaggio C2 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 al dosaggio basale ma anche rispetto a quello effettuato in C1, C3 e C4 (34, 35). Inoltre la fase tra la prima e seconda ora dopo la somministrazione della ciclosporina è quella cui si associa la sua maggiore attività immunosoppressiva.

La prevalenza degli episodi di rigetto epatocellulare acuto, istologicamente moderato o severo, è risultata maggiore nei pazienti monitorati in C0 rispetto a quelli monitorati in C2 (73% vs 43%, rispettivamente) (458). **I livelli ematici di ciclosporina a due ore dall'assunzione raccomandati nel trapianto di fegato sono riportati nella tabella 1.**

Tabella 1. Dosaggi ematici C2 consigliati in rapporto al tempo trascorso dal trapianto (B)

1 mese	800 µg/l ± 20 %
2-6 mesi	800-600 µg/l ± 20 %
6-12 mesi	600 µg/l ± 20 %
> 12 mesi	600 µg/l ed eventuale riduzione graduale a seconda della distanza dal trapianto e delle caratteristiche cliniche del paziente

I livelli di ciclosporinemia vanno comunque adeguati alle condizioni cliniche del paziente ed all'eventuale uso di monoterapia.

Tacrolimus
In considerazione della sua maggior potenza immunosoppressiva i livelli ematici basali del tacrolimus sono circa 20 volte inferiori a quelli della ciclosporina. Non c'è una chiara associazione tra i livelli ematici basali di Tacrolimus ed il rischio di rigetto. Quest'ultimo è comunque maggiore per valori ematici basali del farmaco < 5 μg/l. E' verosimile una relazione tra i livelli ematici basali del tacrolimus e i suoi effetti tossici. In questo contesto sono ritenute potenzialmente pericolosi valori ematici > 15-20 μg/l. (459). Il range del dosaggio di Tacrolimus raccomandato nei primi tre mesi dopo trapianto di fegato è compreso tra 10 e 15 μg/l. Successivamente, in monoterapia di mantenimento, il range consigliato è da 5 a 10 μg/l.

4.1.3 Il rigetto acuto
Il rigetto del fegato trapiantato è un'infiammazione 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 (460).
Il rigetto acuto si manifesta in genere da 5 giorni a 6 settimane dopo il trapianto (461).
E' necessario distinguere il rigetto "biologico " dal rigetto "clinicamente rilevante".

4.1.3.1 *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

4.1.3.2 *Rigetto clinicamente rilevante*
• È caratterizzato dalla concomitanza di evidenza istologica di rigetto e di segni biochimici di danno epatobiliare e, talvolta, di manifestazioni cliniche. Richiede terapia immunosoppressiva addizionale (461).
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 (461).

4.1.3.3 *Prevalenza del rigetto acuto*

La prevalenza degli episodi di rigetto acuto dopo trapianto epatico varia dal 24 al 70% in relazione ai criteri di diagnosi utilizzati, al protocolli istologici e al regime immunosoppressivo attuato. La percentuale dei pazienti con rigetto acuto moderato-grave (RAI >6) varia dal 2 al 22% (462, 463).

4.1.3.4 *Stadiazione del rigetto acuto*

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) (460).

4.1.3.5 *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 (464) 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 (462). D'altra parte, la presenza di rigetto acuto di grado moderato-grave si assocerebbe 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 (463, 464).

4.1.3.6 *Strategie nella terapia del rigetto acuto lieve*

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

• Osservazione, se clinicamente irrilevante

• Adeguamento/modifica dell'immunosoppressione (III).

4.1.3.7 *Strategie nella terapia del rigetto acuto moderato-grave*

In questa condizione è raccomandato 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 successiva 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 (465) (1a).**
- **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 (445).**
- **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 bioptico (IV).**

4.1.4 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 (466). Esso può rappresentare l'evoluzione di un rigetto acuto grave o persistente, oppure esordire spontaneamente.
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, 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 (467). 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 o extraepatiche, o stenosi o trombosi dell'arteria epatica (468).
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 evidente 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 (466)

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 (469). Le seguenti variabili sono state segnalate 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)

E' utile una stadiazione del rigetto cronico allo scopo di differenziare gli stadi precoci (che possono giovarsi dell'aumento della terapia immunosoppressiva 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, strumentali ed istologici).
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

4.1.5 Immunotolleranza nel Trapianto di Fegato

Nei primi giorni dopo il trapianto i leucociti del donatore costituiscono dall' 1% al 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 *(microchimerismo*) (470), anche se il microchimerismo tende ad attenuarsi col passare del tempo e soprattutto non è stata fino ad oggi dimostrata una correlazione tra micro-chimerismo e tolleranza clinica.

4.1.6 Sospensione della terapia immunosoppressiva

L'elevata incidenza di complicanze quali neoplasie de novo, diabete, insufficienza renale, dislipidemie, infezioni opportunistiche, ha indotto a compiere tentativi di completa abolizione della terapia immunosoppressiva. I risultati sono riportati nella tabella 2.

Tabella 2. Effetti della completa sospensione della terapia immunosoppressiva

Autore	n°	Terapia immunosoppressiva	% di successo di sospensione
Mazariegos 97	95	Cya	19
Goling 97	7	Cya	29
Devlin 98	18	Cya	28
Tisone 06	34	Cya	23

Alcune evidenze indicherebbero che una completa sospensione della terapia immunosoppressiva avrebbe un impatto favorevole sulla progressione della recidiva epatitica post-trapianto nei pazienti HCV positivi (471); tuttavia non esistono attualmente indicazioni sufficienti per raccomandare la sospensione della terapia immunosoppressiva nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, in assenza di

studi preventivi che possano con sicurezza indicare se il paziente candidato alla sospensione si trova in una situazione immunologia di tolleranza acquisita o indotta.

4.2 Recidiva di epatite autoimmune ed epatite autoimmune "de novo"dopo trapianto di fegato

4.2.1 Recidiva di epatite autoimmune

Nonostante la maggior frequenza di episodi di rigetto acuto e di recidiva di malattia, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatite autoimmune risulta dell'80-90% a 5 anni e del 75% a 10 anni. La ricorrenza dell'epatite autoimmune dopo trapianto si attesta tra il 10 e 35% dei pazienti in un follow-up a breve termine e nel 42% a 10 anni. L'outcome dei pazienti non differisce a seconda del sottotipo di epatite (472).

La ricorrenza istologica è caratterizzata da un quadro di epatite cronica con presenza di infiltrato linfoplasmocitario, attività globulare, e epatite d'interfaccia; a far porre diagnosi di recidiva contribuiscono anche l'ipertransaminasemia, la ricomparsa o l'incremento degli autoanticorpi nel siero, l'ipergammaglobulinemia, e la necessità di somministrazione di steroidi o un significativo aumento della loro dose. Non ci sono differenze di rischio di recidiva in base al tipo di immunosoppressione, tacrolimus vs ciclosporina.

Non è stata validata l'ipotesi secondo cui vi sia una predisposizione genetica nei soggetti con aplotipo HLA-DR3, o una maggior frequenza nei casi di mismatch: organo HLA-DR3 negativo per ricevente HLA-DR3 positivo.

La ricorrenza istologica pare precedere le evidenze cliniche e biochimiche dell'epatite autoimmune, e ciò deporrebbe a favore dell'esecuzione di biopsie epatiche di protocollo a lungo termine dopo trapianto (473).

Valutazione pre-trapianto: studio dei marcatori di autoimmunità (ANA, ASMA, LKM, LC1, SLA-LP) e delle caratteristiche istologiche di epatite autoimmune in pazienti con insufficienza epatica "criptogenetica" al momento del trapianto. (474)

Le raccomandazioni per il follow-up post-trapianto sono:

-mantenere elevati i livelli di immunosoppressione;

-monitoraggio istologico: eseguire biopsie epatiche di protocollo per evidenziare la recidiva anche in fase subclinica.

4.2.2 Epatite autoimmune "de novo"

Il termine epatite autoimmune "de novo" identifica una epatite immune responsiva agli steroidi riscontrata in pazienti sottoposti a trapiantato di fegato per indicazioni che non includono l'epatite autoimmune (475). Molteplici fattori sono chiamati in causa nella patogenesi di tale condizione: presenza di alleli HLA DR3 e B del ricevente e/o del donatore che conferiscono suscettibilità immunitaria, riscontro di anticorpi diretti contro la glutatione-S-transferasi T1 che suggeriscono una reazione alloimmune dovuta ad una incompatibilità genetica di GSTT1 tra donatore e ricevente (476). Alcuni studi hanno evidenziato come aspetti dell'epatite immune de novo si sovrappongono alla cirrosi biliare primitiva (477).

Per la diagnosi si raccomandano gli stessi criteri utilizzati per l'epatite autoimmune ricorrente (478): epatite d'interfaccia con infiltrato portale linfocitario titolo significativo (1:160) di ANA, ASMA o anti-LKM di tipo I ipergammaglobulinemia ed esclusione di epatiti indotte da virus o da farmaci, e di rigetto acuto o cronico. Il rilevamento di anticorpi diretti contro la citocheratina 8/18 potrebbe permettere la distinzione tra l'epatite autoimmune de novo e un rigetto cronico o altre cause

di disfunzione epatica (479). Il trattamento con steroidi o azatioprina si sono dimostrati efficaci comportando dei buoni risultati di sopravvivenza d'organo e di paziente, solo quando la diagnosi e' stata posta precocemente.

Non sono stati ancora definiti la patogenesi, la storia naturale, i criteri diagnostici e l'approccio terapeutico dell'epatite autoimmune de novo.

Le raccomandazioni per il follow-up post-trapianto compendono:

- **ricercare sempre gli autoanticorpi sierici in presenza di una disfunzione epatica non spiegata da altre cause.**
- **considerare il rischio di possibile sviluppo di epatite immune de novo in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi HCV-correlata con HCV-RNA negativo, spontaneamente o dopo terapia antivirale.**

4.3 Recidive di epatopatie colestatiche dopo trapianto di fegato

4.3.1 Recidiva di Cirrosi Biliare Primitiva (PBC)

La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per PBC è dell'83%, 77% e del 69% rispettivamente a 1, 5 e 10 anni di follow-up. La ricorrenza di malattia è del 20% e del 35% rispettivamente e 5 e 10 dal trapianto. La diagnosi di ricorrenza si basa esclusivamente su reperti istologici caratterizzati da: colangiti granulomatose non infettive in un contesto appropriato (AMA positività e assenza di infezioni o stenosi biliare), o colangiti linfocitarie severe accompagnate da eosinofilia delle cellule dell'epitelio biliare, linfonodi contenenti centri germinali e la reazione duttulare d'interfaccia associata a fibrosi porto-periportale, perdita dei dotti biliari sottili, edema periportale, pigmento lisosomiale e deposizione di rame/proteine negli epatociti periportali. L'epatite periportale ricca in plasmacellule può essere considerata un segno predittivo precoce di ricorrenza di PBC. La diagnosi differenziale viene posta nei confronti di rigetto acuto o cronico, GVHD, o stenosi/ostruzione biliare (478).

I test di funzionalità epatica e gli indici di colestasi non sono patognomonici così come la positività degli AMA che persistono dopo il trapianto ma il cui titolo non correla con l'aspetto istologico.

I fattori di rischio implicati nella ricorrenza di PBC includono: età del ricevente, tempo di ischemia calda o fredda, l'impiego di tacrolimus vs ciclosporina. Il tacrolimus sembra associato ad una recidiva più precoce e severa, mentre l'azatioprina sembra avere un effetto protettivo. Il match di genere o di assetto HLA donatore-ricevente pare non abbia alcun effetto sul grado o sul rischio di ricorrenza (480).

La diagnosi di PBC ricorrente si basa su aspetti istopatologici caratteristici in contesti clinici specifici, spesso però i pazienti si presentano asintomatici; pertanto solo biopsie epatiche di protocollo permettono una diagnosi precoce. La scelta della terapia immunosoppressiva è implicata nella recidiva di PBC, suggerendo l'importanza di una stretta sorveglianza e eventualmente l'utilizzo di due o più farmaci (ciclosporina/azatioprina/steroidi) (481, 482).

La patogenesi della ricorrenza rimane oggetto di discussione; le caratteristiche sono più simili ai quadri di epatite C ricorrente che ad una recidiva di epatite autoimmune, suggerendo l'implicazione di un fattore esterno (ad esempio un virus), anche se non vi sono evidenze a riguardo.
Non è noto quale impatto abbia sulla ricorrenza l'uso dei corticosteroidi.
Per quanto riguarda il trattamento della PBC ricorrente non vi sono studi prospettici che confermano l'efficacia dell'UDCA che viene somministrato in alcuni centri.

4.3.2 Recidiva di Colangite Sclerosante (PSC).

La colangite sclerosante primitiva rappresenta il 5% delle eziologie del trapianto di fegato. La sopravvivenza dopo trapianto è del 90% e dell'84% rispettivamente a 1 e 2 anni negli US e del 79% a 10 dopo il trapianto in Europa (www.eltr.org). Il ritrapianto è più frequente tra i pazienti trapiantati per PSC che fra quelli con altre diagnosi: 9.6% vs 4.9% a 2 anni. La percentuale di ricorrenza si attesta tra l'1% e il 33%, variabilità dovuta all'assenza di criteri diagnostici standardizzati e agli aspetti della patologia che mimano lesioni epatiche provocate da altre cause.

Per la diagnosi si raccomandano i seguenti criteri:

- **diagnosi confermata di PSC prima del trapianto;**
- **stenosi, aspetti a collana di perle e irregolarità delle vie biliari intra e/o extraepatiche a più di 90 giorni dal trapianto;**
- **istologia caratterizzata a seconda del grado di stenosi biliare: A. lieve edema portale, lievi pericolangiti acute e croniche accompagnate da lieve reazione duttulare, aggregati sinusoidale di neutrofili, colestasi centrolobulare ed epatocanicolare; B. edema periduttale lamellare, profili dei dotti del tratto portale aumentati, e/o fibrosi periduttale; C. proliferazione biliare (478);**
- **esclusione di altre cause di stenosi quali: stenosi anastomotica coledoco-digiunale, trombosi/ stenosi dell'arteria epatica, lesione di preservazione, rigetto cronico (con duttopenia), incompatibilità ABO, infezioni batteriche e virali delle vie biliari.**

Non è possibile escludere lo sviluppo di una PSC ricorrente in concomitanza con uno dei criteri di esclusione. La diagnosi colangiografica si basa nella maggior parte dei casi sull'utilizzo della risonanza magnetica, in quanto l'ERCP è impraticabile in presenza di anastomosi biliodigestiva su ansa alla Roux. Anche se alcuni autori sostengono la parità o superiorità della MR rispetto all'ERCP nella diagnosi di PSC, questo dato deve essere confermato. L'aspetto istologico un tempo caratterizzante la recidiva di PSC ("lesioni duttali fibro-obliterative") è stato sostituito dalla più completa descrizione al punto 3.

I fattori di rischio associati alla ricorrenza sono molteplici: in passato era stato dimostrato che il sesso maschile e l'assenza di colectomia pre-trapianto erano significativamente correlati con la ricorrenza di PSC, ma studi più recenti hanno riscontrato il mismatch di genere donatore-ricevente e il rigetto steroido-resistente quali fattori predittivi di recidiva.

I rigetti sono risultati più frequenti fra i pazienti sottoposti a trapianto per PSC e l'associazione tra rigetto e immunnosoppressione è di cruciale importanza.

Il follow-up a lungo termine dopo trapianto per PSC è spesso caratterizzato dall'insorgenza di IBD (più frequente se preesistente al trapianto) e di cancro del colon, per cui è consigliata l'esecuzione di una sorveglianza mediante colonscopia (483). È stata verificata l'insorgenza di colangiocarcinoma dovuto a PSC ricorrente (300).

Alla luce del potenziale ruolo della terapia immunosoppressiva è importante una rivalutazione della stessa in particolare nei pazienti con rigetti resistenti agli steroidi. **La presenza dell'aplotipo HLA-B8DR3 non sembra predittiva di ricorrenza di PSC, nè la sua assenza pare un fattore protettivo; ulteriori studi sono necessari per identificare un possibile ruolo della predispozione genetica. Non ci sono raccomandazioni per quanto riguarda la terapia della ricorrenza post-trapianto; l'UDCA è usato in quanto pare riduca il rischio di cancro del colon, effetto non provato.**

4.4 Recidiva hcv dopo trapianto di fegato

La recidiva dell'infezione C dopo trapianto di fegato si manifesta praticamente da subito nella tota-

lità dei pazienti viremici pre-trapianto. La recidiva dell'infezione andrebbe chiaramente distinta dalla recidiva della malattia HCV la cui diagnosi richiede la conferma istologica. Globalmente la recidiva di malattia HCV si sviluppa nel 75-80% dei casi e tipicamente si manifesta acutamente entro 1-6 mesi dal trapianto. L'esordio è in genere caratterizzato dall'incremento delle transaminasi in un paziente altrimenti asintomatico. La biopsia epatica, certamente raccomandabile per escludere altre cause di disfunzione epatica, rileverà nella maggior parte dei casi un quadro di epatite acuta non dissimile da quella riscontrabile nei soggetti non trapiantati. Circa l'80-90% dei pazienti con epatite acuta svilupperà poi lesioni croniche e la progressione a cirrosi è osservabile in circa il 25-30% dei pazienti entro 5-7 anni dall'intervento. La storia naturale della malattia post-trapianto è pertanto variabile ma in genere più rapida ed aggressiva rispetto a quella dei pazienti non trapiantati. In questi pazienti è pertanto raccomandabile l'esecuzione di biopsie di protocollo per valutare la progressione della malattia (455). Altrettanto rapido appare dopo trapianto il decorso della cirrosi verso lo scompenso e i pochi dati riportati in letteratura indicano come il 40% dei pazienti con cirrosi del neofegato si scompensi entro un anno dalla diagnosi di cirrosi (484, 485). Non deve essere poi dimenticato come un sottogruppo di trapiantati HCV (1-9%) possa sviluppare un'epatite colestatica fibrosante caratterizzata da importante incremento degli indici di colestasi e viremie molto elevate tipicamente in una situazione clinica di immunosoppressione profonda (486). L'equivalente istologico di questa forma è caratterizzato da scarso infiltrato linfocitario e marcato "ballooning" degli epatociti a suggerire un possibile danno citopatico diretto da parte del virus. Queste forme fibrosanti colestatiche tendono ad evolvere rapidamente verso l'insufficienza epatica.

Come conseguenza diretta degli eventi sopracitati la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trapiantati per epatite C è significativamente inferiore rispetto a quella dei pazienti senza epatite C come confermato dai dati su ampie casistiche internazionali (487, 488). Nonostante alcuni gruppi abbiano riportato un peggioramento dei risultati negli ultimi anni verosimilmente imputabili a terapie immunosoppressive più aggressive, tali osservazioni non sono condivise da tutti (489).

La patogenesi del danno epatico in corso di recidiva di infezione C è multifattoriale. Debbono essere considerati come fattori di rischio per malattia recidiva severa tutti i seguenti:

- *Fattori virologici*: alta viremia pre-trapianto , genotipo 1, confezione con CMV .
- *Caratteristiche del Ricevente*: età avanzata, sesso femminile, diabete nel post trapianto.
- *Caratteristiche del graft*: età avanzata del donatore, prolungato insulto ischemico del graft.
- *Modalità di Immunosoppressione*: uno stato di immunosoppressione profonda (peraltro di difficile standardizzazione), l'impego di boli steroide per trattare episodi di rigetto.

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'immuno-soppressione, infatti, facilita la replicazione virale e modula 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. 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 (490).

Per la diagnosi di recidiva di malattia HCV è raccomandata la biopsia epatica, sia quando vi sia un sospetto clinico ma anche quando il paziente mantenga le transaminasi normali. Esiste infatti una quota rilevante (dal 30 al 50%) di pazienti viremici senza evidenza malattia epatica e non è in-

frequente il riscontro di pazienti con evidenza di epatite severa di cirrosi con indici epatici nella norma.

4.4.1 Opzioni terapeutiche

La ragione più ovvia che induce a considerare l'impiego di farmaci antivirali in questo contesto clinico è che la recidiva della malattia HCV ha un effetto negativo sull'outcome dei pazienti trapiantati. A tutt'oggi la terapia antivirale della recidiva di epatite C è scarsamente efficace ed è ragionevole attribuire questa scarsa efficacia ai numerosi fattori predittivi di non risposta virologica presenti tipicamente in quasi tutti i pazienti trapiantati per cirrosi HCV quali: l'età avanzata, il fallimento di di pregresse terapie con interferoni, gli elevati livelli di viremia basale, l'elevata prevalenza di genotipo 1 e la condizione di immuno-soppressione. Non deve essere poi dimenticato che il paziente trapiantato presenta non di rado alterazioni della crasi ematica che limitano la tolleranza ai farmaci attualmente disponibili. In aggiunta a queste premesse, è pure controverso quale sia il momento più opportuno per intervenire con la terapia antivirale. Sono state comunque esplorate le seguenti possibilità:

4.4.1.1 *Terapia antivirale pre-trapianto*

La strategia ideale è eradicare l'infezione o ridurre la viremia C prima del trapianto. Questo approccio può essere tentato (e 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'elevata tossicità (soprattutto mielosoppressione ed infezioni). Di fatto il numero di pazienti in grado di tollerare il trattamento è limitato. Alcuni studi recenti hanno comunque documentato come il trattamento antivirale con interferone-alfa (IFN) + ribavirina, condotto per alcuni mesi prima del trapianto, possa garantire la negativizzazione dell'HCV-RNA al momento del trapianto nel 30-60% dei casi. Questo risultato consentirebbe a sua volta una assenza di recidiva dopo trapianto nel 20% dei casi (491).

4.4.1.2 *Terapia pre-emptive post-trapianto*

Da intendersi come il trattamento "precoce" della reinfezione del graft, cioè entro le prime 4-6 settimane dall'intervento nella prima fase della ripresa viremica e comunque prima delle manifestazioni conclamate. I risultati complessivi degli studi controllati sulla terapia precoce non sono incoraggianti, con percentuali di risposta virologica sostenuta (SVR) del 7-13% con l'interferone tradizionale, del 16-33% con l'associazione interferoni tradizionale-ribavirina e del 9% con gli interferoni peghilati e ribavirina (492, 493). Purtroppo le condizioni generali dei pazienti nella fase precoce del post trapianto fanno si che la terapia *pre-emptive* sia scarsamente tollerata e comporti una riduzione della dose o la sua 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.

Tenuto conto di queste considerazioni la terapia "pre-emptive" non è al momento raccomandabile.

4.4.1.3 *Terapia della recidiva epatitica C conclamata*

Un approccio terapeutico tardivo a malattia conclamata, la cosiddetta "wait and treat strategy", ha il vantaggio che i pazienti sono in uno stato di minor immunodepressione ed in condizioni cliniche più stabili e quindi tali da consentire una maggiore tollerabilità ai farmaci antivirali. Anche in questo caso la terapia antivirale nei pazienti trapiantati appare meno efficace rispetto ai non trapiantati con per-

centuali di SVR che vanno dal 7-33% con gli interferoni tradizionali o peghilati in monoterapia al 18-33% nelle associazioni di questi ultimi con la ribavirina. Questa scarsa risposta è certamente da attribuire alla presenza nel soggetto trapiantato dei numerosi indicatori prognostici negativi elencati più sopra e alle comorbilità che spesso non consentono l'impiego di dosi adeguate di farmaci antivirali. Volendo riassumere brevemente i risultati ottenuti con i vari approcci possiamo distinguere 4 gruppi: monoterapia con Ribavirina, monoterapia con IFN (tradizionale o peghilato), terapia combinata IFN (tradizionale) + ribavirina ed infine terapia combinata IFN (peghilato) + ribavirina.

Ribavirina in monoterapia induce una significativa ma transitoria riduzione delle transaminasi ma non modifica la viremia C (494). Pur in assenza di chiare evidenze che il trattamento abbia effetti favorevoli sulla progressione dell'epatite, alcuni gruppi propongono il trattamento con sola ribavirina come terapia anti-infiammatoria di mantenimento a lungo termine (493).

Interferone tradizionale o peghilato in monoterapia induce una bassa risposta virologica (0-11%) ma puo' provocare comparsa di rigetto in corso di trattamento. E' pertanto sconsigliato il suo utilizzo in monoterapia.

Terapia combinata (IFN tradizionale + Ribavirina) se è superiore in termini di efficacia rispetto alle precedenti tuttavia essa è peggio tollerata e frequentemente comporta la riduzione o sospensione della terapia (circa 50% dei pazienti trattati) per lo più a causa degli effetti ematologici ed alle patologie concomitanti, specie l'insufficienza renale. 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 (EOT-VR) in circa il 50% dei casi, ma la negativizzazione della viremia persiste nel tempo (S-VR) solo del 20-22% dei pazienti (495, 496).

Terapia combinata (Interferone peghilato + Ribavirina) Le più recenti esperienze non sembrano confermare una superiorità della terapia combinata con peghilato rispetto alla combinata con interferone tradizionale (497, 498) e la scarsa tollerabilità al trattamento rimane un problema che limita fortemente la terapia (499). Con l'impiego dell'interferone peghilato è ritornato poi d'attualità il problema della correlazione tra terapia interferonica e rigetto con specifiche segnalazioni da parte di diversi gruppi.

Riassumendo, sono da considerarsi predittori di risposta sostenuta al trattamento di associazione (Interferone tradizionale o peghilato + ribavirina) i seguenti fattori: la tolleranza a dosi di farmaci adeguate, il genotipo virale (risposta molto più elevata con i genotipi 2 o 3 rispetto ai genotipi 1), la risposta virologica precoce al III° mese, i livelli di viremia pre-trattamento e la severita' istologica pre-terapia (500, 501)

Le raccomandazioni inerenti la terapia sono pertanto le seguenti:

- ***Terapia antivirale pretrapianto*: può essere tentata (e dovrebbe essere comunque valutata) nei pazienti che vengono trapiantati in elezione, come accade nel trapianto da vivente, o nei cirrotici compensati portatori di piccolo epatocarcinoma (III)**
- ***Terapia pre-emptive post trapianto*: non è al momento raccomandabile (IV).**
- ***Terapia della malattia conclamata post trapianto*: se la recidiva di malattia è a rapida evoluzione come può essere dedotto dal confronto di biopsie seriate, un tentativo terapeutico con IFN/ribavirina è opportuno (III). Nei casi invece a lenta evoluzione è a tutt'oggi controverso quale debba essere il "timing ed il target" del trattamento antivirale. 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 e raccomandabile standardizzare protocolli di follow-up che comprendano:

- **stretto monitoraggio istologico (possibilmente annuale) per valutare la progressione della fibrosi e la reale necessità di trattamento antivirale**
- **attenta manipolazione dell'immunosoppressione nel singolo paziente evitando cambiamenti bruschi del regme immunosppressivo utilizzato. I farmaci immunosoppressori favoriscono in genere la replica virale e la ricostituzione repentina dell'immunità del trapiantato con alta carica virale C può favorire riacutizzazioni epatitiche ed accelerare il decorso della malattia (IV).**

4.5 Recidiva di HBV dopo trapianto di fegato

L' epatopatia da virus B e' stata per molti anni considerata una controindicazione al trapianto per l'elevato rischio di recidiva di infezione (80%) associato a rapida evoluzione verso l'insufficienza del graft e ridotta sopravvivenza (50% ad 1 anno). Negli ultimi 15 anni si e' assistito ad un progressivo abbattimento della recidiva HBV grazie alle diverse strategie di profilassi che sono state consecutivamente adottate a partire dai primi anni '90. L'efficacia dei vari regimi terapeutici, in una prima fase rivolti al blocco della reinfezione del graft mediante somministrazione di immunoglobuline anti-HBs (HBIG), e' aumentata con la disponibilita' degli analoghi nucleos(t)idici (NA) Lamivudina e Adefovir che agiscono bloccando la replicazione virale. Ad oggi lo standard di riferimento consta nell'impiego di NA nel pre-trapianto e nella combinazione NA con HBIG a lungo termine nel post-trapianto (502, 503).

4.5.1 Strategie di profilassi

4.5.1.1 *Immunoglobuline anti-HBV (HBIG)***.** Il razionale per l'utilizzo delle immunoglobuline anti-HBs e' la loro capacita' di neutralizzare sia i virioni circolanti che l'HBsAg all'interno degli epatociti appena infettati. Nel 1993 lo studio multicentrico europeo coordinato da Samuel dimostrava inequivocabilmente che la somministrazione di immunoglobuline anti-HBV per almeno 6 mesi dopo trapianto riduceva significativamente il rischio di recidiva B in confronto a profilassi a breve termine o nessuna profilassi (36% vs 74% e 75%, rispettivamente) con conseguente aumento della sopravvivenza, nei 3 anni di follow-up, nel primo gruppo rispetto agli altri due (75% vs 45%). Nello studio emergeva inoltre il dato che ha poi portato a modulare tutte le strategie di profilassi successive e cioe' che il livello di replicazione virale al trapianto era correlato con il rischio di recidiva, essendo significativamente piu' elevato nei pazienti con replicazione attiva rispetto ai pazienti con livelli di HBV DNA bassi o negativi (495).

Le tappe successive sono state caratterizzate da due nuove strategie: 1) quella di impiegare in fase pre-trapianto antivirali per abbattere le viremie e porre tutti i pazienti nella condizione a prognosi migliore e 2) identificare un cut-off di replicazione virale B di sicurezza sia per l'indicazione al trattamento che al trapianto (cut-off HBV-DNA =100.000 copie/ml o 20.000 UI/ml) (504).

4.5.1.2. *Lamivudina (LAM)***.** La lamivudina è stata il primo analogo nucleosidico disponibile per la cura dell'epatite B. Essa agisce inibendo la DNA-polimerasi del virus e bloccando la replica virale in modo rapido e sicuro. Il suo utilizzo nel paziente cirrotico scompensato permette la soppressione della viremia in circa 2-3 mesi, l'acquisizione di uno stato di idoneita' al trapianto (basso rischio di recidiva) ed in alcuni pazienti un miglioramento clinico tale da consentirne la rimozione dalla lista tra-

pianto (505). Purtroppo, però la LAM determina farmaco-resistenza nella misura del 15-20% per anno (80% a 5 anni di terapia) (506). Quando utilizzata in monoterapia nel pre e post-trapianto induce tassi di ricorrenza sovrapponibili (10-32% ad 1 anno) alla monoterapia con HBIG (507) e tale approccio è stato ben presto abbandonato.

4.5.1.3 *Combinazione LAM + HBIG.* La associazione LAM pre e LAM+HBIG post-trapianto e' considerata oggi la terapia standard, nella prevenzione della recidiva epatitica B post-trapianto, riducendone il tasso a 0-10% a 2 anni di follow-up (508, 509, 510). Tale successo terapeutico e' ascrivibile all'effetto sinergico dei due farmaci ed alla bassa prevalenza di mutazioni concomitanti nelle regioni pre-S-S e YMDD). Negli ultimi anni, in molti Centri Trapianto USA ma anche in Europa, per l'elevati costi, si sono applicate strategie che utilizzano basse dosi di HBIG, per lo piu' per via i.m., con dosaggi mensili basati sul titolo anti-HBs individuale (511, 512). Dosi fisse, ulteriormente ridotte, di HBIG+LAM (400-800U/mese) sono state testate recentemente (513) con riduzione dei costi al 10% e bassa recidiva pari ad 1% ad 1 anno e 4% a 5 anni dal trapianto.
Poiche' il costo della profilassi con HBIG a tempo indefinito e' estremamente elevato e' in discussione la strategia che preveda un periodo di terapia combinata ➔ sospensione delle HBIG ➔ monoterapia con NA. La scarsa numerosita' dei pazienti studiati, il breve follow-up riportato nei vari studi, che puo' portare ad una sottostima del tasso di ricorrenza, ed il differente timing di sospensione delle HBIG rendono ragione dell'ampia variabilita' dei risultati in termini di recidiva B (0 - 19%) (514, 515). La sospensione precoce (entro 6 o 24 mesi) delle HBIG si traduce in un significativo incremento del rischio di recidiva a 4-5 anni (516). **Studi prospettici, con un adeguato follow-up e numerosità sono necessari per valutare il candidato ideale per questa strategia ed il timing ottimale di sospensione delle immunoglobuline.**

4.5.1.4 *Altri analoghi nucleaosidici/nucleotidici*
Adefovir dipivoxil (ADV). La strategia attuale di gestione del paziente con LAM-resistenza (LAM-R) prevede l'aggiunta di un secondo farmaco che abbia un profilo favorevole di cross-resistenza. ADV è risultato efficace nei confronti di tutti i pattern di mutazioni resistenti alla lamivudina e si è dimostrato in grado di ridurre in modo significativo la viremia B normalizzando le transaminasi (517). E' dimostrato che nei i pazienti che sviluppano resistenza clinica nel pre-trapianto, la combinazione Lam+ADV, permette il controllo della reinfezione da HBV nella totalità dei pazienti mantenuti in combinazione con HBIG e Lam+ADV nel post-trapianto (518, 504). L'efficacia del trattamento della lamivudino-resistenza con ADV alla dose di 10 mg die e' stata confermata su cirrotici con LAM-resistenza in lista trapianto di fegato. E' stata in particolare osservata una bassa incidenza di ADV-resistenza (2-4%) verosimilmente perche' l'ADV era mantenuto in associazione alla Lamivudina (519). E' noto infatti che la resistenza ad ADV si sviluppa piu' frequentemente (fino a 25% a due anni) nei pazienti con LAM-R trattati con solo ADV in monoterapia rispetto ai pazienti trattati con ADV+LAM o *"naive"* (546). Lo stesso studio rende ipotizzabile la strategia di combinazione LAM+ADV per prevenire la reinfezione B risparmiando la profilassi con HBIG (519).
Entecavir. Entecavir è un analogo carbossilico della guanosina con potente attivita' antivirale soprattutto sul virus B selvaggio. **Mancano al momento dati nel setting del trapianto di fegato.**
Telbivudina E' un analogo nucleosidico con rapida e potente attivita' antivirale, recentemente resosi disponibile. **Mancano al momento dati nel setting del trapianto di fegato.**
Tenofovir. Il Tenofovir un analogo nucleotidico non e' ancora disponibile in Italia per il trattamento dell'epatite B e' stato inizialmente utilizzato con successo nei pazienti Lam-R conifetti con HIV. Il suo

spettro d'azione e' simile all'ADV, ma presenta una maggiore e piu' rapida attività antivirale e costituirà in futuro una efficace alternativa all'ADV in particolare nei pazienti con scarsa risposta ad ADV e per la ridotta nefrotossicita' (520, 521)

4.5.1.5 *Vaccinazione anti-HBV*. Il razionale per la vaccinazione anti-HBV dopo trapianto e' di stimolare la produzione endogena di anti-HBs tale da rendere inutile l'uso di HBIG. Il tasso di risposta anticorpale e' estremamente variabile nei vari studi (7%-80%). Cio' e' dovuto per lo piu' alla mancanza di omogei criteri di valutazione della risposta immune (cut-off 10UI vs 100UI), alle differenti preparazioni e dosi utilizzate (vaccini convenzionali vs adiuvanti, dose standard o rinforzata, dose booster) ed al numero limitato di pazienti studiati. La disponibilità di nuove preparazioni di vaccini anti-HBV con adiuvanti molto piu' potenti ed efficaci insieme alla ripetizione di dosi con effetto booster, potrebbe dare migliori risultati (522).

4.5.1.6 *Monitoraggio e sviluppo di farmaco-resistenza*
I tassi di sviluppo di resistenza degli analoghi nucleos(t)idici dipendono dal farmaco impiegato, dall'intensità della replicazione virale, e dalla definizione stessa di resistenza. Dal punto di vista clinico esistono tre tipi di resistenza: la resistenza genotipica, virologica e clinica. Questi quadri di resistenza sono fasi successive dello stesso processo che inizia con la comparsa di ceppi virali con mutazioni specifiche nel gene della polimerasi. I ceppi mutati, vengono selezionati sotto la pressione della terapia fino a diventare la popolazione dominante (resistenza genotipica). Il progressivo aumento della quota di ceppi virali mutati determina un rebound virologico > 1 log rispetto al livello precedente (resistenza virologica). L'ulteriore aumento dei livelli di HBV DNA oltre 20.000 UI/L determina l'aumento delle transaminasi (resistenza clinica). La diagnosi della resistenza viene effettuata mediante periodiche determinazione dell'HBV-DNA in PCR in grado di cogliere minimi incrementi della viremia. Il riscontro HBV-DNA positivo o un incremento della viremia di almeno un log rispetto al nadir raggiunto, permette di porre diagnosi di resistenza. Somministrando ADV nella fase di resistenza virologica, si ottiene una più rapida e marcata soppressione della replicazione virale rispetto ai pazienti trattati durante la fase della resistenza clinica. Pertanto, nei pazienti con Lam-R il trattamento con ADV dovrebbe essere iniziato al momento della resistenza virologica e mantenuto in combinazione con lamivudina.

In tema di profilassi dell'epatite B in fase post trapianto le raccomandazioni sono le seguenti:

- **In tutti i pazienti HBsAg positivi nel pre-trapianto è raccomandata la profilassi universale post-trapianto in accordo con l'assetto virologico pre-trapianto (AIII):**
- ***CARRIER ATTIVO.*** **La terapia antivirale (1/2 analoghi nucleosidici in caso di Lamivudino-resistenza) e' indicata prima del trapianto allo scopo di ottenere la riduzione dell'HBV-DNA al di sotto del limite di sensibilita' dell'HBV-DNA in PCR o almeno <20.000 UI/ml (AIII) in associazione con la profilassi combinata (HBIG+ 1 / 2 analoghi) post-trapianto.**
- ***CARRIER INATTIVO*****. Il ruolo della terapia antivirale prima del trapianto e' controverso (BIV) in questi sottogruppo di pazienti data l'evidenza di un elevato effetto protettivo della profilassi combinata post-trapianto (>80%) (BIII). Un'ulteriore abbattimento dei livelli di replicazione B (<2000 UI/ml) non e' necessario per ridurre il rischio di reinfezione post-trapianto ma sembra essere auspicabile soltanto per ridurre la dose di HBIG da somministrare nel lungo termine post-trapianto (AV). Nel sottogruppo con viremia B negativa in PCR e con coinfezione delta la sola profilassi con HBIG sembra essere protettiva per la**

reinfezione (AIII) ma la profilassi combinata permette di ridurre la dose di HBIG (AV).

- **Nei pazienti HBsAg negativi, anti-HBc positivi nel pretrapianto, in accordo con i dati relativi ad altri trapianti d'organo, non vi e' rischio di sieroreversione ad HBsAg positivita' e pertanto non e' richiesta profilassi ma solo monitoraggio dell'HBsAg.**

- **Nei pazienti che ricevono il graft da donatori anti-HBc positivi vi è ormai consolidata evidenza che vi è un sostanziale rischio di sviluppo di epatite B post-trapianto. Infatti, se il donatore risulta anti HBc positivo, l'epatite si manifesta post-trapianto nel 33-78% dei casi in assenza di profilassi. Tale incidenza varia notevolmente soprattutto in relazione allo stato del ricevente (circa 70% nel naive contro circa 10-15% nel ricevente anti-core positivo. E' quindi raccomandata la profilassi combinata con Lamivudina ed HBIG del ricevente da donatore anti-HBc positivo. La sola monoterapia con Lamivudina o con HBIG è suggerita qualora anche i riceventi risultino anti-core positivi (BV).**

4.5.1.7 *Monitoraggio nel post-trapianto*

<u>Reinfezione</u>: ricomparsa di HBsAg positivita'

Presenza di HBV-DNA circolante puo' essere transitoriamente riscontrato con le tecniche piu' sensibili (PCR) ma non riveste significato clinico (523)

<u>Recidiva epatitica</u>: ricomparsa di HBsAg; HBV DNA > 20.000 UI/ml; ALT > 1.5 unl e biopsia epatica diagnostica per epatite con presenza di HBsAg e HBcAg intraepatici. Istologicamente si osserva un quadro di epatite acuta, a cui segue generalmente la cronicizzazione. In circa il 10% dei casi si sviluppa una forma particolare di epatite detta fibrosante colestatica caratterizzata da un massivo accumulo nel fegato di antigeni virali B, responsabile dell'induzione di un danno citotossico diretto e non immunomediato. Tale forma e' rapidamente evolutiva verso l'insufficenza del graft e si verifica nei primi mesi dal trapianto. Al contrario, i pazienti con recidiva tardiva da HBV, oltre il 12° mese dal trapianto, mostrano una piu' lenta evoluzione della malattia ed il trattamento antivirale può anche essere dilazionato. **Il trattamento antivirale della recidiva epatitica e' simile a quello attuato nel paziente immunocompetente partendo pero' dallo schema di profilassi post-trapianto adottato. Nei pazienti che sono stati trattati con HBIG in monoterapia, è raccomandato il trattamento con Entecavir mentre in coloro che recidivano per LAM-R, è indicato il trattamento con Adefovir dipivoxil/Tenofovir (520).** I limiti dell'adefovir nel setting del trapianto sono che in circa 1 su 5 pazienti non si ottiene la soppressione dell'HBV-DNA ed in circa il 21% si verifica una nefrotossicita' apparentemente svincolato al danno renale da immunosoppressione.

<u>Timing e tipo di controlli post-trapianto</u>

- **Dosaggio di HBsAg/anti-HBs e valutazione quantitativa del titolo anti-HBs sono raccomandati ogni settimana nel primo mese, ogni mese nei primi 6 mesi ed ogni 3 mesi successivamente.**
- **E' raccomandato il mantenimento di livelli di anti-HBs di almeno 300 UI/l nel primo mese post-trapianto, di almeno 200 UI/l nel primo anno e di almeno 100 UI, successivamente. Le determinazioni del titolo anti-HBs si riferiscono al *"nadir"* dei livelli, cioè nel momento in cui si somministrano le dosi di HBIG. In pazienti con titoli stabili di anti-HBs e test di funzione epatica normale non sembra necessario la determinazione di HBV-DNA sierico tranne in condizioni particolari: disfunzione epatica, elevato rischio di recidiva da HBV, rapido**

consumo di anti-HBs a fronte di regolare somministrazione di HBIG, sospensione farmaci anti-HBV.

- **La comparsa di HBsAg, anche in presenza di bassi titoli di anti-HBs, è il marcatore di recidiva da HBV e richiede la determinazione dei marcatori di replicazione virale. La somministrazione di HBIG può essere sospesa ed effettuata biopsia epatica.**
- **La determinazione dell'HBV DNA sierico deve essere quantitativa (PCR).**
- **Lo studio delle mutazioni della di HBV può essere fatto nei casi di comparsa di HBsAg (ricerca mutante determinante-a dell'HBsAg e ricerca mutazione che conferisce resistenza a LAM o ADV).**

4.6 Recidiva HCC dopo trapianto di fegato

I criteri di Milano costituiscono lo standard di riferimento accettato e condiviso a livello internazionale per candidare i pazienti con epatocarcinoma a trapianto di fegato, sia da rispettare al momento dell'inclusione in lista, sia da mantenere fino al trapianto stesso, in quanto essi hanno drammaticamente ridotto la ricorrenza della neoplasia portandola a livelli accettabili per le attuali disponibilità di organi (524). Le lesioni che vanno considerate ai fini della stadiazione di Milano durante il periodo di attesa debbono includere anche quelle che eventualmente verranno trattate in modo radicale durante il tempo di attesa. Il trapianto in pazienti con epatocarcinoma al di fuori dei criteri di Milano per numero e/o dimensioni può talora portare a buoni risultati, ma in media comporta un tasso di recidive discretamente alto. Quindi il trapianto in tali situazioni deve essere svolto all'interno di protocolli di studio, essendo atteso un tasso di recidiva potenziale superiore.

Le sedi più frequenti di recidiva sono il fegato stesso, il polmone, l'osso, i linfonodi e poi altre sedi più rare come cute, cervello (525, 526, 527, 528). Il 40-50% delle recidive si manifesta nel primo anno post-trapianto, il 20% circa entro il secondo anno, il 10% circa entro il terzo anno ed il restante 20% dopo il terzo anno.

4.6.1 Marcatori di rischio di recidiva

4.6.1.1 *Marcatori 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 (524, 529). Il rispetto dei criteri di Milano anche sull'esame patologico del fegato espiantato porta ad un tasso di recidive attuariali a 4 anni inferiore al 10% (524), mentre il suo superamento porta a valori tra il 30-40%. Anche le caratteristiche biologiche del tumore, intese come grado di differenziazione epatocellulare secondo Edmonson, e presenza di invasione microvascolare costituiscono fattori prognostici indipendenti di recidiva post-trapianto (530). Sinteticamente i fattori predittivi comunemente accettati desumibili dall'analisi patologica dell'espianto, qualora non documentati preoperatoriamente sono: le dimensioni del nodulo di maggiori dimensioni, la multicentricitià (in particolare quando questi due aspetti superano i criteri di Milano), l'invasione macro e microvascolare (531).

Altri marcatori immunoistologici e di biologia molecolare, ottenibili su tessuto, sono risultati essere preditivi di recidiva in singoli lavori, ma una loro validazione ed un consenso sulle loro reali capaccità predittive mancano ancora.

4.6.1.2 *Marcatori sierici.* Livelli elevati (in genere >400 o >1000 ng/ml) di alfafetoproteina (AFP) pretrapianto sono risultati essere fattori indipendenti di recidiva (531). 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). Il riscontro di mRNA circolante di AFP in fase pre e immediatamente post-trapianto è stato pure correlato ad un aumentato rischio di recidiva in vari lavori.

4.6.2 Manovre interventistiche. Il tasso di disseminazione tumorale lungo il tragitto dell'ago con manovre interventistiche su tumori del fegato (nativo) è assai limitato (0.9%) e sembra correlato alle manovre bioptiche piuttosto che a quelle terapeutiche (alcolizzazione, termoablazioni) (532). Anche nel contesto del trapianto il tasso di disseminazione lungo il tragitto dell'ago in corso di trattamento sembra negligibile (533) e non è da quindi da considerarsi un marcatore di possibile recidiva. Per quanto riguarda la biopsia non vi sono dati definitivi, ma potrebbe comportare un rischio superiore a quello dei trattamenti ablativi, suggerendo l'uso della diagnosi con tecniche di imaging ogni volta che sia possibile (533). La biopsia non costituisce comunque un fattore di rischio documentato di recidiva di tumore.
I dati riportati sopra permettono di graduare il tasso di rischio di recidiva post-trapianto. Purtroppo però nessun paziente trapiantato con HCC può ritenersi del tutto garantito libero da rischio di recidiva, anche se il tumore espiantato era privo di fattori di rischio.
Il mantenimento della stadiazione dell'HCC nei criteri di Milano (un singolo HCC ≤5 cm o fino a 3 noduli ≤3 cm) è oggi il sistema universalmente accettato e quindi raccomandabile per mantenere il tasso di recidiva, e quindi la sopravvivenza dei pazienti, ad un livello paragonabile a quello dei pazienti trapiantati per epatopatia senza HCC (livello III). Altri marcatori sono stati proposti ma sono di più difficile e meno riproducibile valutazione e richiedono pertanto ulteriori validazione.

4.6.3 Prevenzione post-trapianto della recidiva di HCC. L'uso di trattamenti locoregionali o chemioterapici nella fase pre-trapianto non ha dimostrato in modo chiaro un vantaggio sul rischio di recidiva post-trapianto. Allo stesso modo i chemioterapici standard non danno un vantaggio sulla prevenzione di recidiva quando somministrati in fase post-trapianto (534). Viene segnalato solo uno studio randomizzato con un farmaco bioimmunologico sperimentale che, somministrato in fase post-trapianto, si è rilevato utile nel ridurre la recidiva di HCC, ma ulteriori studi di validazione sono ancora assolutamente necessari (535).
Per quanto riguarda tipo e dose di **trattamento immunosoppressivo** sono presenti alcuni dati in letteratura che suggeriscono che elevati livelli ematici e alte quantità complessive di inibitori della calcineurina, specie somministrati nel primo anno post-trapianto, comportino un maggiori rischio di recidiva di HCC (536). Anche se tali dati richiedono ancora una definitiva validazione sembrerebbe ragionevole minimizzare, per quanto possibile in relazione alle condizioni cliniche, il dosaggio degli immunosoppressori dopo trapianto per HCC, specie se vi siano fattori di rischio per recidiva di HCC. L'uso della rapamicina in monoterapia, almeno dopo l'immediato post-operatorio, pare invece produrre sia un minor tasso di recidiva post-trapianto che una più lunga sopravvivenza dei pazienti affetti da recidiva di HCC post-trapianto (537). Sono inoltre descritte occasionali favorevoli risposte obiettive della massa tumorale da recidiva di HCC dopo passaggio da inibitori della calcineurina a rapamicina. Tali dati sono in linea con gli effetti angioangiogenetici descritti per la rapamicina. **Mancano però ancora dati di studi randomizzati controllati che supportino in modo inequivocabile l'uso della rapamicina come farmaco di prima scelta nel contesto del trapianto per epatocarcinoma.** E' possibile che in futuro l'immunosoppressione venga adattata al rischio di recidiva di ogni singolo paziente trapiantato per HCC (538).

Al momento, non esiste nessun trattamento, sia pre- sia post-trapianto per il quale sia stata documentata e validata una riduzione del tasso di recidiva di HCC post-trapianto (livello II-III)

4.6.4 Trattamento della recidiva di HCC post-trapianto.
La prognosi dei pazienti con recidiva di epatocarcinoma è scadente, con sopravvivenze mediane, dopo la diagnosi, attorno all'anno (526). Sono riportati tuttavia lungo sopravviventi dopo resezione chirurgica radicale delle recidive. In particolare, dopo una accurata stadiazione che includa almeno TC total body e scintigrafia ossea, l'approccio alla recidiva deve essere, ove tecnicamente possibile, chirurgico o con ablazione percutanea con intento radicale. In varie casistiche i pazienti con recidive comparse a distanza di anni dal trapianto e con malattia asportata o ablata in modo apparentemente curativo (condizione che si realizza in meno del 30% dei pazienti con recidiva di HCC) la sopravvivenza mediana supera anche i 3-4 anni dalla recidiva (525, 526, 527). Nessun trattamento sistemico ha invece suggerito un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con recidiva di HCC post-trapianto. L'approccio alle metastasi ossee viene effettuato a solo scopo palliativo con bifosfonati, radioterapia e/o stabilizzazione chirurgica secondo necessità (528).

4.6.5 Sorveglianza post-OLT. Le modalità e gli intervalli della sorveglianza post-trapianto per la diagnosi precoce di recidiva è variabile da Centro a Centro e riflettono sostanzialmente delle consuetudini basate sull'esperienza, mancando studi specifici mirati alla valutazione del costo-beneficio di diverse modalità di sorveglianza (539). Infatti, da un lato la maggior parte delle recidive si verifica nei primi due anni, ma in genere le recidive che si manifestano così precocemente hanno le minori probabilità di cura e quindi vanificano gli effetti di una diagnosi più precoce. La sorveglianza avrebbe quindi, in questo contesto, anche l'obiettivo di poter conoscere presto la prognosi del paziente, essendo dubbio quello di poter provvedere una cura efficace. Dopo i primi due anni le recidive divengono più rare e quindi maggiore il teorico costo per la sorveglianza, ma sono più frequenti i casi suscettibili di trattamenti efficaci. Resta quindi difficile stabilire i protocolli con miglior rapporto costo/beneficio.

Sulla base di queste considerazioni, in tema di sorveglianza della recidiva di HCC dopo trapianto di fegato sembrano raccomandabili:

- **una ecografia almeno trimestrale per il primo anno e poi semestrale, almeno nei primi cinque anni.**
- **un dosaggio dell'alfafetoproteina va effettuato ad ogni controllo ematico e comunque non più tardi che trimestralmente nel primo anno e poi semestralmente.**
- **almeno una TC toraco-addominale o total body e una scintigrafia ossea nel primo anno post-trapianto in tutti i pazienti a rischio di recidiva medio-elevato (livello IV).**

4.7 Costi del trapianto di fegato
I dati sul costo dei trapianti in Italia e nel resto del mondo sono scarsi e non omogenei, ossia sono calcolati con una metodologia che non tiene sempre in considerazione tutti i costi effettivamente sostenuti.
Tra i dati più recenti vi è uno studio statunitense del 1999 che attesta che il costo di un intervento e della degenza post-operatoria si aggira tra 163 mila e 256 mila dollari americani, in relazione al tipo di ospedale.
Nel 1999 è stato pubblicato un volume edito dall'Azienda-Università degli Studi di Padova sul costo

dei diversi trapianti di organo, tra cui veniva considerato anche il trapianto di fegato. Da tale analisi risultava come un trapianto di fegato non complicato vedeva incrementare i costi per i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per cirrosi HBV od epatite fulminante HBV per la necessità di sottoporre tali a pazienti a profilassi passiva con immunoglobuline anti-HBs per tutta la vita (540).
Una analisi economica italiana del processo di erogazione della cura per il trapianto di fegato è stata condotta presso l'Unità di Trapiantologia Epatica dell'Ospedale Cisanello di Pisa. Lo studio prendendo in considerazione 4 anni di attività (Gennaio 1997-Dicembre 2000) ha dimostrato che il costo di un paziente trapiantato e vivente oscilla tra i 107 mila e i 118 mila euro. Questo costo comprende il costo del trapianto puro che si aggira tra i 76 mila e gli 84 mila euro a seconda dell'anno considerato. Sul costo complessivo del trapianto, i costi specializzabili incidono per l'80%, i costi generali dell'Unità di Trapiantologia Epatica per il 10% mentre costi generali dell'Ospedale incidono per il 10%. Il modello utilizzato per lo studio è applicabile non solo all'ambito dei centri trapianti ma a qualsiasi prestazione sanitaria. Per questa ragione potrebbe essere uno strumento per monitorare il consumo di risorse sanitarie in relazione all'efficacia e alla qualità della prestazione nell'ottica di un contenimento dei costi e al fine di identificare strategie di gestione che abbassino i costi di questo intervento mantenendo inalterati i risultati clinici (541).

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Gilvray ID, Greig PD. Critical Care of the liver transplant patient: an update. Curr. Opin. Crit. Care 2002 ; 8 : 178-182.
2. Biancofiore G, Romanelli AM, Bindi ML, et al: Very early tracheal extubation without predetermined criteria in a liver transplant recipient population. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 777-782.
3. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, et al. Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. Liver Transpl 2002 ; 8 : 676-681.
4. Chastre J. Conference summary: ventilator associated pneumonia. Respir. Care 2005 ; 50 : 975-983.
5. Findlay JY, Jankowski CJ, Vasdev GM, et al: Fast track anesthesia for liver transplantation reduces postoperative ventilation time but not intensive care unit stay. Liver Transpl 2002 ; 8 : 670-5.
6. Ulukaya S, Ayanoglu HO, Acar L, et al. Immediate tracheal extubation of the liver transplant recipients in the operating room. Transplant Proc. 2001 ; 34 : 3334-3335.
7. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. New Engl. J. Med. 2000; 342 : 1301-1308.
8. Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: advanced treatment options. Crit. Care Med 2006; 34 (suppl. 9) : s278-s290.
9. Burns K, Adhikari NK, Meade MO. A meta-analysis of non invasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. Can. J. Anaesth. 2006 ; 53 : 222-225.
10. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. Intensive Care Med. 2006; 32:361-370.
11. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA 2000 ; 283 : 235-241.
12. Steltzer H, Hiesmayr M, Tuchy G, et al: Perioperative liver graft function: the role of oxygen transport and utilization. Anesth Analg. 1993 ; 76 : 574-579.
13. Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006; 291 : L1118-L1131.
14. Della Rocca G, Pompei L, Costa MG, et al. Hemodynamic volumetric versus pulmonary artery catheter monitoring during anesthesia for liver transplantation. Transplant Proc. 2001 ; 33 : 1394-1396.
15. Cao H, Wu Z, Zhang X, Zhang H, Chen Z, Kuang Y. The role of vasoactive substances in hyperhemodynamics after orthotopic liver transplantation in cirrhotic rats. Chin. Med. J. 2003; 116 : 405-409.
16. Arroyo V, Terra C, Gines P: Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. J. Hepatol. 2007 ; 46 : 935-946.
17. Angeli P, Guarda S, Fasolato S. et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006 ; 23: 75-84.
18. Tsukada K, Sakaguchi T, Tomiyama T, et al. Enhanced hepatic portal blood flow induced by prostaglandin E1 following liver transplantation in pigs. Surg. Today 1994 ; 24 : 621-626.
19. Neumann UP, Kaisers U, Langrehr JM, et al. Administration of prostacyclin after liver transplantation: a placebo controlled randomized trial. Clin. Transplant. 2000 ; 14 : 70-74.
20. Kornberg A, Schotte U, Kupper B, Hommann M, Scheele J. Impact of selective prostaglandin E1 treatment on graft perfusion and function after liver transplantation. Hepatogastroenterology 2004 ; 51 : 526-531.
21. Laving A, Khanna A, Rubin L, et al: Successful liver transplantation in a child with severe portopulmonary hypertension treated with epoprostenol. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005 ; 41 : 466-468.
22. Vater Y, Martay K, Dembo G, et al. Intraoperative epoprostenol and nitric oxide for severe pulmonary hypertension during orthotopic liver transplantation: a case report and review of the literature. Med Sci Monit 2006 ; 12 : CS115-118. Epub 2006 Nov 23.
23. Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, et al. Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. Eur Radiol 2000 ; 10 : 1169-83.
24. Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. A randomized controlled trial. JAMA 2005 ; 293 : 589-595.
25. Mueller AR, Platz KP, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2004 ; 18 : 881-900.

26. Davis KA.: Ventilator-associated pneumonia: a review. J Intensive Care Med. 2006 ; 21 : 211-226 .
27. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, et al. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. World. J. Gastroenterol. 2006 ; 12 : 7725-7736.
28. Kang Y. Coagulation and liver transplantation: current concepts. Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 465-467.
29. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. J. Trauma. 1997 ; 42 : 861-862.
30. Chaker B, Lauzet J, Rèzaiguia-Delclaux S. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation.. Intensive Care Medicine.2003 ; 29 : 756-762.
31. Chatzipetrou AM, Tsaroucha KA, Weppler D: Thrombocytopenia after liver transplantation. Transplantation.1999 ; 67 : 702-706.
32. Richards EM, Alexander GJ, Calne RY. Thrombocytopenia following liver transplantations associated with platelet consumption and thrombin generation. Br. J. Haematol. 1997 ; 98 : 315-321.
33. The American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. Anesthesiology.1996 ; 84 : 732-747.
34. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M. Consensus Conference on platelet transfusion, Royal College of Physicians of Edinburgh. Br. J. Haematol. 1997 ; 101 : 609-617.
35. The American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapy. Practice Guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an uptdate report by the American Society of anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology. 2006 ; 105 :198-208.
36. Koh MB, Hunt BJ. The management of perioperative bleeding. Blood Rev. 2003 ; 17 : 179- 85.
37. Blauhut B: Indications for prothrombin complex concentrates in massive transfusions. Thromb Res. 1999; 15:95 (suppl 1) : s63-s69.
38. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. Lancet. 2000 ; 15 ; 355 : 1303-1309.
39. Boylan, F, John MB, Ffarcs F: Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation.. Anesthesiology.1996 ; 85 : 1043-1048.
40. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding-a European perspective. Crit Care. 2006 ; 10 :http://ccforum.com/content/10/4/R120.
41. Ishitani M, Angle J, Bickston S, Caldwell S, Isaacs R, Pruett T. Liver Transplantation: incidence and management of deep venous thrombosis and pulmonary emboli. Transplant. Proc 1997 ; 29 : 2861-2863.
42. Dunn TB, Linden MA, Vercellotti GM, et al. Factor V Leiden and hepatic artery thrombosis after liver transplantation. Clin. Transpl. 2006 ; 20 : 132-135.
43. Pastacaldi S, Teixeira R, Montaldo P. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of non surgical causes. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 75-81.
44 . Hambleton J, Lawrence LL, Levi M. Coagulation: consultative hemostasis. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2002 ; 335-352.(controllare)
45. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit. Care Med. 2004 ; 32 : 2416-2421.
46. Levi M, de Jonge E, Van der Poll T, et al: Disseminated intravascular coagulation: state of the art. Thromb. Haemost.1999 ; 82 : 695-705.
47. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 : 699-709.
48. Planinsic RM, Lebowitz JJ. Renal failure in end-stage liver disease and liver transplantation. Int. Anesthesiol. Clin. 2006 ; 44 : 35-49.
49. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. In: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group Crit, Care 2004 ; 8: R204-2011.
50. Riordan A, V.Wong, R. McQuillan, P.A. McCormick, J.E. Hegarty, A.J. Watson. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. Am. J. Transplant. 2007; 7: 168-176.
51. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, et al. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. Am. J. Transplant. 2007 ; 7 : 168-176.

52. Cabezuolo JB, P Ramirez, Rios A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. Kidney Int. 2006 ; 69 : 1073-1080.
53. Biancofiore G, Bindi M, Romanelli AM, et al: Renal failure and abdominal hypertension after liver transplantation: determination of critical intra-abdominal pressure. Liver Transpl. 2002 ; 8 :1175-81.
54. Dishart MK, Kellum JA. An evaluation of pharmacological strategies for the prevention and treatment of acute renal failure. Drugs 2000 ; 59 : 79-91.
55. Biancofiore G, Della Rocca G, Bindi L et al: Use of fenoldopam to control renal dysfunction early after liver transplantation. Liver Transpl. 2004; 10 : 986-992.
56. Della Rocca G, Pompei L, Costa MG et al. Fenoldopam mesylate and renal function in patients undergoing liver transplantation: a randomized, controlled pilot study. Anesth Analg. 2004 ; 99 :1604-1609.
57. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical studies. Am. J. Kidney Dis. 2007 ; 49 : 56-68.
58. Contreras G, Garces G, Quartin AA, et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. J. Am. Soc. Nephrol. 2002 ; 13 : 228-233.
59. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. Transplantation 2000 ; 70 : 1347-1352.
60. Campos AC, Matias JE, Coelho JC: Nutritional aspects of liver transplantation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002 : 5 297-307.
61. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006 ; 20 : 547-560.
62. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complication Cochrane Data Base Syst Rev 2006 Oct 18(4),CD004080.
63. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. Crit. Care Med. 2001; 29 : 2264-2270.
64. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al: EPSEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) Guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clin. Nutr. 2006 ; 25 : 285-294.
65. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al: Comparison of enteral feeling and total parenteral nutrition after liver transplantation. Lancet 1994; 344 : 837-840.
66. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002; 74 : 123-127.
67. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. J. Parenter. Enteral. Nutr. 1995 ; 19 : 437-443.
68. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre-and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation-a randomized, double-blind trial. Am. J. Transplant. 2005 ; 5 : 125-130.
69. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ Transplantation. Clin. Nutr. 2006 ; 25 : 224-244.
70. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, et al. Pre-and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. Clin. Nutr. 2005 ; 24 : 288-296.
71. Murray M, Grogan TA, Lever J, et al. Comparison of tacrolimus absorption in transplant patients receiving continuous versus interrupted enteral nutritional feeding. Ann Pharmacother. 1998; 32 : 633-636.
72. Snyder JV. Postoperative evolution of extrahepatic organ function. Transplant Proc. 1989 ; 21 : 3508-3510.
73. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. New Engl. J. Med. 2001 ; 345 : 1359-1367.
74. Karp BL, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis a neurologic disorders following rapid correction of hyponatremia. Medicine (Baltimore) 1993 ; 72 : 359-373.
75. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, et al. Hepatic Cortisol Research and Adrenal Pathophysiology Study Group.The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. Crit Care Med. 2005; 33 : 1254-1259.
76. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. Hepatology 2006 ; 44 : 1288-1295.
77. Hjortrup A, Rasmussen A, Hansen BA, et al: Early bacterial and fungal infections in liver transplantation after oral selective bowel decontamination. Transpl. Proc 1997 ; 29 : 3106-3110.
78. Steffen R, Reinhartz O, Blumhardt G, et al. Bacterial and fungal colonization and infections using oral selective bowel decontamination in orthotopic liver transplantations. Transpl. Int. 1994 ; 7 : 101-108.
79. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, et al: Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. Crit. Care Med. 2002; 30: 1204-1209.

80. Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. Transplantation 2002 ; 73 : 1904-9.
81. Scatton O, Meunier B, Cherqui D, et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. Ann. Surg. 2001 ; 233 : 432–437.
82. Qian YB, Liu CL, Lo CM , Fan ST. Risk Factors for Biliary Complications After Liver Transplantation. Arch. Surg. 2004 ; 139 : 1101-1105.
83. Park JS, Kim MH, Lee SK, et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. Gastrointest. Endosc. 2003 : 57 ; 78-85.
84. Sherman S, Jamidar P, Shaked A, Kendall BJ, Goldstein LI, Busuttil RW. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Endoscopic approach to diagnosis and therapy. Transplantation 1995 ; 60 : 467-470.
85. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations. A single-center experience. Ann. Surg. 2003 ; 228 : 496-505.
86. Shah SH, Johnston TD, Jeon H, Ranjan D. Effect of chronic glucocorticoid therapy and the gender difference on bone mineral density in liver transplant patients. J. Surg. Res. 2006 ; 135 : 238-241.
87. Hisatsune H, Yazumi S, Egawa 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.
88. SuehiroT, Ninomiya M, Shiotani S, 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.
89. Bridges MD, May GR and Harnois DM. Diagnosing biliary complications of orthotopic liver transplantation with mangafodipir trisodium–enhanced MR cholangiography: comparison with conventional MR Cholangiography. AJR Am J Roentgenol. 2004 ; 182: 1497-1504.
90. Roumilhac D, Poyet G, Sergent G, et al. Long-term results of percutaneous management for anastomotic biliary stricture after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl. 2003 ; 9 : 394-400.
91. Nakamura N, Nishida S, Neff GR, et al. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. Transplantation 2005 ; 79 : 427–432.
92. Vivarelli M, Cucchetti A, Lo Barba G, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. Arch. Surg. 2004 ; 139 :1069-1074.
93. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. Liver Transpl. 2006 ; 12 : 146-151.
94. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmuller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. Liver Transpl. 2003 ; 9 : 612-620.
95. Chang GJ, Mahanty HD, Quan D et al. Experience with the use of sirolimus in liver transplantation – use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated. Liver Transpl 2000: 6: 734 -740.
96. Pawlak J, Grodzicki M, Leowska E, et al. Vascular complications after liver transplantation. Transplant. Proc. 2003 ; 35 : 2313-2315.
97. Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, 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.
98. Ghobrial RM, Hsieh CB, Lerner S, et al. Technical challenges of hepatic venous outflow reconstruction in right lobe adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2001 ; 7: 551-555.
99. Marshall MM, Muiesan P, Srinivasan P, et al. Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management. Clin. Radiol. 2001 ; 56 : 579-587.
100. Soave R. Prophylaxis strategies for solid organ transplantation. Clin. Infect. Dis. 2001 ; 33 : 26-31.
101. Multiply resistant Gram-positive bacteria. Am. J. Transplant. 2004; 4 (suppl 10): s31-s36.
102. Multiply antibiotic resistant gram negative bacteria Am. J. Transplant. 2004; 4 (suppl 10): s21-s24.
103. Cytomegalovirus. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation Am. J. Transplant. 2004 ; 4 (suppl 10): s51-s58.
104. Small LN, Lau J, Snydman DR. Preventing post organ transplantation cytomegalovirus disease with gancyclovir: a meta analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. Clin Infect Dis. 2006 ; 43 : 869-880.
105. Meylan PR, Pascual M. Preemptive verus prophylactic approaches in the managmente of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: what we know and what we do not know CID 2006; 43: 881-883.
106. Strippoli FM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Pre emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Transplantation 2006 ; 81 : 130-145.
107. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta analysis : the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients, Ann. Intern. Med. 2005 ; 143 : 870-880.

108. Munoz-Price LS, Slifkin M, Ruthazer R, et al. The clinical impact of Gancyclovir prophilaxis on the occurrence of bacteraemia in orthotopic liver transplant recipients. CID 2004 : 39 ; 1293-99
109. Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipient: new challenges and their implications for preventing strategies. J. Clin. Virol. 2006 : 35 ; 474-477.
110. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirs retinitis treated with a ganciclovir implant. N. Engl. Med. 1999; 340: 1063-1070.
111. Other herpesvirus: HHV6, HHV7, HHV8, HS1- and 2, VZV. Am. J. Transplant. 2004 ; 4 (suppl 10) : s66-s71.
112. Humar A., Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. Am. J. Transplant. 2006 ; 6 : 262-274.
113. Verucchi G. Calza L., Trevisani F. et al. Human herpesvirus-8-related Kaposi's sarcoma after liver transplantation successfully treated with cidofovir and liposomal daunorubicin. Transpl. Infect. Dis. 2005 ; 7 : 34-37.
114. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplamt recipients. N.Engl. J. Med 2005 ; 352 : 1317-1323.
115. Green M. Management of Epstein Barr virus- induced post transplant lymphoproliferative disease in recipient of solid organ transplantation. Am. J. Transplant. 2001 ; 1 : 103-108.
116. Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of porttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. CID 2001 ; 33 (suppl1) : s38-s46.
117. McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, et al. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. Transplantation 1998 ; 66: 1604-1611.
118. Epstein–Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation Am. J. Transplant. 2004 ; 4 (suppl 10): s59–s65.
119. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: incidence, risk factors and survival. Am J Transpl. 2006; 6 (5 Pt 1) : 1017-24.
120. Jain AB, Orloff M, Kashyap R, et al. Does valganciclovir hydrochloride (valcyte) provide affective prophylaxis against cytomegalovirus infection in liver transplant recipients? Transplant Proc. 2005 ; 37 ; 3182-3186.
121. Lebbé C, Euvrard S, Barrou B, et al. Sirolimus Conversion for patients with posttransplant Kaposi's Sarcoma. Am. J. Transplant. 2006 ; 6: 2164-2168.
122. Playford EG, Webster AC, Sorrel TC, Craig JC. Systematic review and metanalysis of anti-fungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2006 ; 25 : 549-561.
123. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P**.**. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2006 ; 12 : 850-858.
124. **Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC.** Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients: review. Cochrane database od systematic reviews 2004 ; 2 ; art N° CD004291.DOI: 10.1002/14651858.CD004291.pub2
125. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients:seeking clarity amidst controversy. Clin. Infect. Dis. 2000 ; 31 : 545-553.
126. Hachem RY., Chemaly RF., Ahamar CA., et al Colistin is effective in the treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa Infections in cancer patients. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:1905-1911.
127. Kallel H., Bahloul M., Hergafi L et al Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. Int. J. Antimicrob. Agents. 2006 ; 28 : 366-369.
128. Clostridium difficile Am. J. Transplant. 2004; 4; suppl 10: 28-30.
129. Torre D, Casari S, Speranza F. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. Antimicrob. Agents Chemother. 1998 ; 42 : 1346-1349.
130. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. Gastrointest. Endosc. 2002 ; 56 : 885-889.
131. Solomkin JS. Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin. Infect. Dis. 2003 ; 37 : 997-1005.
132. Stockmann M, Steinmuller T, Nolting S, Neuhaus P. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation.Transplant. Proc. 2002 ; 34 : 1571-1572.
133. Steinmuller TH, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P.T. Liver transplantation and diabetes mellitus. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2000; 108 : 401-405.
134. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 708-713.

135. Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, et al. Diapason Study Group. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection : an observational multicenter study. Liver Transpl. 2007 ;13 : 136-144.
136. Driscoll CJ, Cashion AK, Hathaway DK, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients .Prog Transplant. 2006 ; 16 : 110-116.
137. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 ; 18 : CD005161.
138. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. Am J Transplant. 2006 ; 6 : 1578-1885.
139. Thuluvath PJ. When is diabetes mellitus a relative or absolute contraindication to liver transplantation? Liver Transpl. 2005; 11 (suppl 2): s25-s29.
140. Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. New-onset diabetes mellitus after living donor liver transplantation: possible association with hepatitis C. Transplant. Proc. 2006 ; 38 : 2989-2992.
141. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. Transplantation. 2006 ; 82 : 1625-1628.
142. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, 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 : 1066-1072.
143. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. Liver Transpl. 2001 ; 7 (suppl. 1) : s13-s21.
144. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. Transplantation 2000 ; 69 : 781-789.
145. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 416-422.
146. Toso C, Meeberg GA, Bigem L et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for HCC: long-term outcomes and side-effects. Transplantation 2007 ; 83 : 1162-1168.
147. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: A case-control study. Hepatology 2001 ; 34 : 889-895.
148. Munoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. Liver Transpl. Surg. 1995 ; 15 (suppl 1) : s29-s38.
149. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 93-99.
150. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs Liver Transpl. 2001 ; 7: 401-408.
151. Roy A, Kneteman N, Lilly L, et al. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. Transplantation 2006 ; 82 : 494-500.
152. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Maddrey WC. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation.Transplant. Proc 1991 ; 23 : 1480-1483.
153. Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and solid organ transplantation. Curr. Pharm. Res. 2006 ; 12 : 4771-4783.
154. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. Hepatology 2002 ; 35 : 105-109.
155. Palmer M, Schaffner F, Thung SN. Excessive weight gain after liver transplantation. Transplantation. 1991 ; 51 : 797-800.
156. Fujikawa T, Fujita S, Mizuno S, et al. Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation.Transplant. Proc 2006 ; 38 :3612-4
157. Keefe BG, Galantine H, Keefe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 755-761.
158. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbility and mortality with acceptable long-term function in everely obese patients undergoing liver transplantation. Clin. Transplant. 1999 ; 13 : 126-130.
159. Mora Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N. Engl. J. Med 2002 ; 347: 2020-2029.
160. Kent PS. Issues of obesity in kidney transplantation. J. Ren. Nutr. 2007 ; 17 : 107-113.
161. Rutherford A, Davern T, Hay JE,et al. Acute Liver Failure Study Group , Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure. Clin. Gastroenterol Hepatol. 2006 ; 4 :1544-1549.

162. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial efects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids and weight. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 533-539.
163. Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, et al. Renal failure after liver transplantation : outcome after calcineurin inhibitor withdrawal Clin Transplant. 2002 ; 16 : 368 - 73.
164. Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. Transpl. Int. 2006 ; 12 : 1000-1005.
165. Cohen A, Ebeling P. Sprangue S., Shane E. Transplantation osteoporosis.In: Favus MJ(ed.). Primer on the metabolic bone disease and disorder of mneral metabolism, 5th ed. American Society for bone miner reserch, Washington, DC, USA, 2003 ; 370-379.
166. Cohen A. Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. Osteoporos. Int. 2003a ; 14 : 617-630.
167. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al.Bone after liver transplantation: a long term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristic.Osteoporosis Int. 2001 ; 12 : 749-754.
168. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. J. Bone Miner. Res. 1996 ; 11 : 1-7
169. Shane E.,Rivas M, McMahon DJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. J.Clin.Endocrinol. Metab. 1997 ; 11 : 1497-1506.
170. Shane E, Addesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 : 767-776.
171. Sambrook P. Alfacalcidol and calcitriol in the prevention of bone loss after organ transplantation. Calcif. Tissue Int. 1999 ; 65 : 341-343.
172. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a rantomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Inter. Med. 2006 ; 144 : 239-248.
173. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM et al. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 690-700.
174. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002 ; 87 : 9-15.
175. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Gastroenterol. Clin. Biol. 2002 ; 26 : 842-847.
176. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:15.
177. Torregrosa M, Aguade S, Dos L. et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. J. Hepatol. 2005 ; 42 : 68-74.
179. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. Best practice & research clinical Gastroenterology 2007 ; 21 : 141-159.
180. Swanson KL. Should we screen for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates? Liver Transpl. 2007 ; 13 : 183-184.
182. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P. et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders. Eur. Respir. J. 2004 ; 24 : 861-880.
183. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2007 Aug 9; [Epub ahead of print].
184. Galie N, Torbicki A, Barst E, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2004; 25 : 2243-2278.
185. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of a multicenter liver transplant database. Liver Transpl. 2004 ; 10: 174-182.
186. Ramsay M. Portopulmonary Hypertension and Hepatopulmonary Syndrome, and Liver Transplantation Int. Anesthesiol. Clin. 2006 S ; 44 : 69-82.
187. Stahl Rl, Duncan A, Hooks MA et al. A hypercoagulative state follows orthotopic liver transplantation. Hepatology 1990 ; 12 : 20-23 .
188. Carety WD , Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. Transplantation 1995 ; 59 : 859-864.
189. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD et al. Two dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. Transplantation 1996 ; 61: 1180-1188.

190. Plotkin JS, Benitez RM, Kuo PC ,et al. Dobutamine stress echocardiography for preoperative cardiac risk stratification in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Liver Transpl. Surg. 1998 ; 4 : 253-257.
191. Williams K, Lewis JF, Davis G et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing liver transplantation evaluation. Transplantation 2000: 69 ; 2354-2356.
192. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et l. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and raccomendations: a report of the American Collegy of Cardiology/American Heart association Task Force of Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). Circulation 1999 ; 100 : 1464-1480.
193. Johnston SD, Simon D, Morris J, et al. Cardiovascular morbility and mortality after orthotopic liver transplantation. Transplantation 2002 ; 27 : 901-906.
194. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, et al. An analysis of late deaths after liver transplantation. Transplantation. 1996 ; 61 : 1377-1381.
195. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, et al. Late mortality after orthotopic liver transplantation. Am. J. Surg. 2001 ; 18 : 475-479.
196. Mehra MR, Uber PA, Scott RL et al. Effect of immunosuppressive regimen on novel markers of atherothrombosis in heart transplantation: homocysteine, c-reactive protein, and mean platelet volume.Transplant. Proc 2002 ; 34: 1866-1868.
197. Bianchi G, Nicolino F, Passerini G. et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular risk in patients submitted to liver transplantation. Liver Transpl. 2006; 12 : 105-111.
198. Textor SC. De novo hypertension after liver transplantation. Hypertension 1993a ; 22 : 257-267.
199. Textor SC, Canzanello WJ, Taler SJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. Mayo Clin. Proc. 1994a ; 69 : 1182-1193.
200. Bartholomusz B, Hardy KJ, Nelson AS, Phillips PA. Bosentan ameliorates cyclosporine A-induced hypertension in rats and primates. Hypertension 1996 ; 27 : 1341-1345.
201. Ciresi DL, Lloyd MA, Sandberg SM, Heublein DM, Edwards BS . The sodium retaining effects of cyclosporine. Kidney Int. 1992 ; 41 : 1599-1605.
202. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ. Renal sodium handling with cyclosporine A and FK506 after orthotopic liver transplantation. J. Am. Soc. Nephrol 1995 ; 5 : 1910-1917.
203. Monsour H.P, Wood R.P, Dyer C.H. Renal insufficiency and hypertension as long term complications in liver transplantation. Semin. Liver Dis. 1995; 15 : 123-132.
204. Textor SC, Schwartz L, Wilson DJ, et al. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine associated hypertension. Hypertension. 1994b ; 23 (suppl.1) : s220-s224.
205. Weir MR. Therapeutic beneficts of calcium channel blockers in cyclosporine-treated organ recipients: blood pressure control and immunosuppression. Am J. Med. 1991 ; 90 (5A) : 32s-36s
206. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effects of calcium antagonist or beta-blockage treatment on nitric oxide-depedent vasodilatation on oxidative stress in essential hypertensive patients. J. Hypertens. 2001 ; 19: 1379-1386.
207. Galioto A, Angeli P, Guarda S et al. Comparison between nifedipine and carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: preliminary results of a controlled clinical trial. Transplant Proc. 2005 ; 37 :1245-1247.
208. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, et al. Haemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. Transplantation 2004 ; 77 : 748-750.
209. Calò L, Giacon B, Davis PA, et al. Oxidative stress and TGF in kidney-transplant patients with cyclosporine-induced hypertension. Effects of carvedilol and nifedipine. Clin. Nephrol. 2002 ; 58 : 103-110.
210. Kaijser M, Johnsson C, Zezina L, et al. Elevation of cyclosporine A blood levels during carvedilol treatment in renal transplant patients. Clin. Transplant. 1997; 11: 577-581.
211. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, et al. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. Liver Transpl. 2000 ; 6 : 521-530.
212. Lee D.B. Cyclosporine and the renin angiotensin axis. Kidney Int. 1997 ; 52 : 248-260.
213. Textor S.C, Wiesner R, Wilson D.J. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and Cyclosporine in liver transplant recipients. Transplantation 1993b ; 55 : 1332 -1339.
214. Canzanello V.J, Scwartz L, Taler SJ. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK 506). Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 1-9.
215. Stracciari A, Guarino M. Neuropsychiatric complications of liver transplantation. Metab. Brain Dis. 2001 ; 16: 3-11.

216. Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, et al. Neurological complication after orthotopic liver transplantation. Dig. Liver Dis. 2007 ; 39 : 740-747.
217. Kanwal F, Chen D, Ting L, et al. A model to predict the development of mental status changes of unclear cause after liver transplantation. Liver Transpl. 2003; 9 : 1312-1319.
218. Guarino M, Stracciari A, D'Alessandro R, et al. A prospective study on the neurological complications after liver transplantation. Gastroenterology Int. 1999 ; 12 : 140-145.
219. Di Martini A, Pajer K, Trzepacz P, Fung J, Starzl T, Tringali R. Psychiatric morbidity in liver transplant patients. Transplant. Proc. 1991 ; 23 : 3179-3180.
220. Eidelman BH. Neurological Complications of immunosuppressive agents. Gastroenterology Int. Congress Proc. 1999 ; 12 : 128-134.
221. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. Neurology 2003 ; 61 : 1174-1178.
222. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 1984; 2 : 1116-1120.
223. Bronster DJ, Emre S, Mor E, Sheiner P, Miller CM, Schwartz ME. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. Mt. Sinai J. Med. 1994 ; 61 : 63-69.
224. Bronster DJ, Chodoff L, Yonover P, Sheiner PA. Cyclosporine levels in cerebrospinal fluid after liver transplantation. Transplantation 1999 ; 68 : 1410-1413.
225. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients—incidence, timing, and long-term follow-up. ClinTransplant. 2000 ; 14 :1-7.
226. Guarino M, Stracciari A, Pazzaglia P, et al. Neurological complications of liver transplantation. J. Neurol. 1996 ; 243: 137-142.
227. Casanova B. Neurological complications after liver transplant. Gastroenterology International congress proceedings 1999 ; 12 : 135-139.
227. Wijdicks EF, Blue PR, Steers JL, Wiesner RH. Central pontine mielinolysis with stupor alone after liver transplantation. Liver Transpl. Surg. 1996a ; 2 : 14-16.
228. Wijdicks EF, Wiesner RH, Dahlke Lj, Kron RAF. FK506- induced neurotoxicity in liver transplantation. Ann. Neurol. 1994; 35: 498-501
229. Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, Schaffellner S, Tscheliessnigg KH. Sirolimus and mycophenolate mofetil after liver transplantation. Transpl. Int. 2003 ; 16 : 504-509
230. De Groen PC. Cyclosporine: a review and it's specifical use in liver transplantation. Mayo Clinic Proc. 1989 ; 64 : 680-689.
231. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnaesemia. Lancet 1994 ; 17 : 116-1120.
232. Beresford TP. Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. Liver Transpl. 2001 ; 7 : s36-s45
233. Wijdicks EF, Plevak DJ, Wiesner RH, Steers JL. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. Neurology 1996b ; 47: 1523-1525.
234. Choi EJ, Kang JK, Lee SA, Kim KH, Lee SG, Andermann F. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors. Eur. Neurology 2004 ; 52 : 230-236.
235. Wijdicks EF, De Groen PC, Wiesner RH, Krom RA. Intracerebral hemorrhage in liver transplant recipients. Mayo Clin. Proc. 1995 ; 70 : 443-446.
236. Wang WL, Yang ZF, Lo CL, Liu CL, Fan ST. Intracerebral hemorrhage after liver transplantation. Liver Transpl. 2000 ; 6 : 345-348.
237. Singh N, Husain S. Infections of the central nervous system in transplant recipients. Transpl. Infect. Dis. 2000 ; 2 : 101-111.
238. Martinez AJ, Estol C, Faris AA. Neurologic complications of liver transplantation. Neurol Clin. 1988 ; 6 : 327-348.
239. Penn I. Posttransplant malignancies. Transplant. Proc 1999 ; 31 : 1260-1262.
240. Power C, Poland SD, Kassim KH, Kaufmann JC, Rice GP. Encephalopathy in liver transplantation: neuropathology and CMV infection. Can. J. Neurol. Sci. 1990 ; 17 : 378-381.
241. Ravaioli M, Guarino M, Stracciari A, et al. Speech disorder related to tacrolimus-induced pontine myelinolysis after orthotopic liver transplantation. Transplant Int. 2003 ; 16 : 605-607.
242. Pratschke J, Neuhaus R, Tullius SG, et al. Treatment of cyclosporine-related adverse effects by conversion to tacrolimus after liver transplantation. Transplantation 1997 ; 64 : 938-940.

243. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. Liver Transpl. 2001: 7: 701-708.
244. Abouljoud MS, Kumar MS, Brayman KL, Emre S., Bynon JS. OLN Study Group Neoral rescue theraphy in transplant patients with intolerance to tacrolimus. Clinical Transplant. 2002; 16 : 168-172.
245. Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. Drug Safety 1993 ; 9 :105-131.
246. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. Semin. Nephrol. 2007 ; 27 : 498-507.
247. Wilkinson A, Pham PT. Kidney Dysfunction in the recipients of liver transplants. Liver Transpl. 2005 ; 11 (suppl 1) 2005: s47-sS51
248. Morard, G. Mentha, L.Spahr, et al. Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels. Clin Transplant 2005: 10. 1399-1412.
249. Gonwa TA, Jenning L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerulare filtration rates before and after orthotopic liver transplantation; evaluation of current equations.. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 301-309.
250. Kim C, Lim R, Parasuraman M Renal Disease burden following liver transplantation.Transplant. Proc. 2006 ; 38 : 3663-3665.
251. Pawarode A., Fine DM. Thuluvath PJ. Indipendent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. Liver Transpl.. 2003 ; 9 : 741-747.
252. Guitard J, Cointault O, Kamar N, et al. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. Clin. Nephrol. 2006; 65: 103-112.
253. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after a transplantation of a nonrenal organ. New. Engl. J. Med. 2003 ;3 49 : 931-940.
254. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver trasplantation: a report of the United States FK 506 Study Group. Transplantation 1998 ; 66 : 493-499
255. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. J. Am. Soc. Nephrol. 2006: 17: 889 -899.
256. Emre S, Gondolesi G, Polat K, et al. Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver trasplant recipients with impaired renal function . Liver Transpl. Surg. 2001 ; 7 : 220-225.
257. Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. MMF renal dysfunction after liver transplantation working Group. Mycophenolate Mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter pilot study result. Transplantation 2005 ; 80 : 18-25.
258. Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, et al. Swithch to 1,5 grams MMF monotherapy for CNI-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia and hypertension. Liver Transpl. 2007 : 13 : 46-54.
259. Bilbao I, Castells L, Rojas L, Cancino J, Dopazo C, Castro E, Pou L, Andino R, Margarit C Immunosuppression based on mycophenolate mofetil in stable liver transplanted patients. Int. Immunopharmacology 2006 ; 6 : 1977-1983.
260. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, et al. Mycophenolate Mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. Liver Traspl. 2006 : 12 : 1755-1760.
261. Golling M, Becker T, Broelsch C, et al. Consensus recommendations for sirolimus in liver transplantation. Z Gastroenterol 2004 ; 42 : 1333 –1340
262. Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Incidence and outcome of de novo malignancies after liver transplantation.Transplant. Proc 1999 ; 31 : 1275-1277.
263. Saigal S, Norris S, Srinivasan P, et al. Successful outcome of orthotopic liver transplantation in patients with preexisting malignant states. Liver Transpl 2001 ; 7 : 11-15.
264. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J,et al. De Novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 89-97.
265. Schmilovitz-Weiss H, Mor E, Sulkes J, et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. 2003 ; 35 : 665-666.
266. Xiol X, Guardiola J, Menendez S, et al. Risk factors for development of de novo neoplasia after liver transplantation. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 971-975.
267. Vallejo G, Alonso O, Abradelo M, Garcia I, Moreno E. Upper aerodigestive tract and lung tumors after liver transplantation. Transplant. Proc. 2003 ; 35: 1900-1901.
268. Jonas S, Rayes N, Neumann U, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based pro-

tocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. Cancer 1997 ; 80 : 1141-1150.
269. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? Am. J. Transplant. 2004 ; 4 : 596-604.
270. Valero JM, Rubio E, Moreno JM, Pons F, Sanchez-Turrion V, Cuervas-Mons V. De novo malignancies in liver transplantation. Transplant. Proc 2003 ; 35 : 709-711.
271. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 811-815.
272. Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. Cancer. 1998 ; 83 : 1237-43.
273. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. Transplantation 2002 ; 74 : 1103-1109.
274. Jimenez C, Rodriguez D, Marques E, et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation.Transplant. Proc 2002 ; 34 : 297-298.
275. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 420-426.
276. Jimenez C, Marques E, Loinaz C, et al. Upper aerodigestive tract and lung tumors after liver transplantation.Transplant. Proc 2003 ; 35 : 1900-1901.
277. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. Transplant. Proc. 1996; 28 : 876-878.
278. Sanchez EQ, Marubashi S, Jung G, et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-institution experience. Liver Transpl 2002 ; 8 : 285-891.
279. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 482-487.
280. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. J. Hepatol. 2001 ; 34 : 84-91.
281. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. Transplantation 1998 ; 66 : 1193-1200.
282. Levy M, Backman L, Husberg B, et al. De novo malignancy following liver transplantation: a single-center study. Transplant Proc 1993 ; 25 : 1397-1399.
283. Papaconstantinou HT, Sklow B, Hanaway MJ, et al. Characteristics and survival patterns of solid organ transplant patients developing de novo colon and rectal cancer. Dis. Colon Rectum 2004 ; 47 : 1898-903.
284. Menachem Y, Safadi R, Ashur Y, Ilan Y. Malignancy after liver transplantation in patients with premalignant conditions. J. Clin. Gastroenterol. 2003; 36:436-9.
285. Raymond E, Tricottet V, Samuel D, Reynes M, Bismuth H, Misset JL. Epstein-Barr virus-related localized hepatic lymphoproliferative disorders after liver transplantation. Cancer 1995 ; 76 : 1344-1351.
286. Jain A, Marcos A., Pokhama R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. Transplantation. 2005 ; 80 : 1692-1698.
287. Cacciarelli TV, Green M, Jaffe R, et al. Management of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus (FK506) therapy. Transplantation 1998 ; 66 : 1047-1052.
288. Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. Pediatr Transpl. 2002 ; 6 : 456-464.
289. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. Liver Transpl 2001; 7:s109-s118.
290. Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. Dermatol. Surg. 2004 ; 30 : 622-627.
291. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. Transplantation 1996 ; 61 : 715-721.
292. Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. Hepatogastroenterology 1997 ; 44 :1172-1181.
293. Bismuth H, Samuel D, Venancie PY, Menouar G, Szekely AM. Development of Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients: characteristics, management, and outcome. Transplant. Proc. 1991 ; 23 : 1438-1439.
294. Aseni P, Vertemati M, De Carlis L, et al. De novo cancers and post-transplant lympho-proliferative disorder in adult liver transplantation. Pathol. Int. 2006 ; 56 : 712-715.

295. Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P, Pozzetto A, et al. Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. J Infect 2001 ; 43 : 195-199.
296. Van de Vrie W, de Man RA, van Buuren HR, Schouten WR, Tilanus HW, Metselaar HJ. Inflammatory bowel disease and liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2003 ; 15 : 657-663.
297. Jimenez C, Marques E, Manrique A, et al. Incidence and risk factors of development of lung tumors after liver transplantation.Transplant. Proc 2005 ; 37 : 3970-3972.
298. Saxena-R, Saxena R, Ye MQ, et al. De novo hepatocellular carcinoma in a hepatic allograft with recurrent hepatitis C cirrhosis. Liver Transpl. Surg. 1999 ; 5 : 81-82.
299. Al-Joundi T, Gibson S, Brunt EM, Shakil O, Lee RS, Di Bisceglie AM. Delayed recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: detection of origin by chromosomal analysis. Liver Transpl. 2000 ; 6 : 374-375.
300. Heneghan M.A., Tuttle-Newhall J.E., Suhocki P.V., Muir A.J., Morse M., Bornstein J.D. De-novo cholangiocarcinoma in the setting of recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplant. Am. J. Transplant. 2003 ; 3 :634-638.
301. Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon, IARC Scientific Publications, 1986 ; 76 : 185-95
302. Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for qualità assurance in cervical cancer screening against cancer programme. Eur J Cancer. 1993;29A Suppl 4:s1-s38.+
303. Lu HK, Patterson AP, Wang L. Selection of Potential Markers for Epithelial Ovarian Cancer with Gene Expression Arrays and Recursive Descent Partition Analysis. Clin. Can. Res. 2004; 10 : 3291-3300
304. Guillevin R, Menuel C, Vallee JN, De Marco G, Martin-Duverneuil N, Chiras J. Cerebral tumours: which images? Rev. Pract. 2006 ; 56 : 1757-1767.
305. Burra P, Lucey M. Liver transplantation in alcoholic patients. Transpl. Int. 2005 ; 18 : 491-498.
306. Anand AC, Ferraz-Neto BH, Nightingale P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: evaluation of a selection protocol. Hepatology. 1997 ; 25 : 1478-1484.
307. Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, et al.. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. Transplantation. 2001 ; 72 : 619-626.
308. Bird G et al., Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis: selection criteria and rates of survival and relapse. BMJ. 1990 ; 301 : 15-17.
309. Gledhill J, Burroughs A, Rolles K, et al. Psychiatric and social outcome following liver transplantation for alcoholic liver disease: a controlled study. J Psychosom Res. 1999; 46:359–368.
310. Pageaux GP, Michel J, Coste V, et al., Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. Gut. 1999 ; 45 : 421-426.
311. Parolin MB, Rea R, Vargas RM, de Almeida AC, Baldanzi GR, Lopes RW.. Resultados do transplante de fígado na doença epática alcoólica. Arq. Gastroenterol. 2002 ; 39 : 147-152.
312. Di Martini A, Jain A, Irish W, Fitzgerald MG, Fung J. Outcome of liver transplantation in critically ill patients with alcoholic cirrhosis: survival according to medical variables and sobriety. Transplantation. 1998 ; 66 : 298-302.
313. De Jonge J, Groenland TH, Metselaar HJ, et al. Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). Anesth. Analg. 2002 ; 94 : 1127-1131.
314. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. New Engl. J. Med. 1996 ; 334 : 494-500.
315. Safdar N, Said, N, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 817-827.
316. Burra P, Mioni D, Cillo U, Fagiuoli S, et al. Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Transpl. Int. 2000 ; 13 (suppl 1): s174-s178.
317. Mejias D, Ramírez P, Ríos A et al. Recurrence of alcoholism and quality of life in patients with alcoholic cirrhosis following liver transplantation.Transplant. Proc 1999; 31: 2472–2474.
318. Pereira SP, Howard LM, Muiesan P, Rela M, Heaton N, Williams R.. Quality of life after liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl. 2000 ; 6 : 762-768.
319. Jain AB, Fung JJ. Alcoholic liver disease and transplantation. Transplant Proc 2003 ; 35 : 358-360.
320. Kotlyar D, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. Am. J. Gastroenterol. 2006 ; 101 : 1370-1378.
321. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. J. Hepatol. 2003 ; 39 : 302-307.
322. Bathgate AJ; UK Liver Transplant Units. Recommendations for alcohol-related liver disease. Lancet. 2006 ; 367 : 2045-2046.

323. Di Martini A, Weinrieb R, Lane T, Day N, Fung J. Defining the alcoholic liver transplant population: implications for future research. Liver Transpl. 2001b ; 7:428-431.
324. Everson G, Bharadhwaj G, House R, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease who underwent hepatic transplantation. Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 263-274.
325. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a progress report. Graft. 1999; 2 (suppl): s73-s79.
326. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007; 4:24-34.
327. Marlatt G, Gordon J. Determinants of relapse: Implications for the maintenance of behavior change. In: Davidson, P.O., and Davidson, S.M., eds. Behavioral Medicine: Changing Health Lifestyles. New York: Brunner/Mazel, 1980 : 410-452.
328. Marlatt G, Gordon J. Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors. New York: Guilford Press, 1985.
329. Larimer M, Palmer RS, Marlatt GA. Relapse prevention. An overview of Marlatt's cognitive-behavioral model. Alcohol Res. Health. 1999 ; 23 :151-160.
330. Di Martini A, Weinrieb R, Fireman M. Liver transplantation in patients with alcohol and other substance use disorders. Psychiatr Clin North Am. 2002 Mar; 25:195-209
331. Mackie J, Groves K, Hoyle A. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. Liver Transpl. 2001; 7 : 418-427.
332. Osorio RW, Ascher NL, Avery M, Bacchetti P, Roberts JP, Lake JR. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatology. 1994 ; 20 : 105-110. non trovato
333. Berlakovich GA, Steininger R, Herbst F, Barlan M, Mittlböck M, Mühlbacher F. Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. Transplantation. 1994 ; 58 : 560-565.
335. Di Martini A, Day N, Dew MA et al. Alcohol use following liver transplantation: a comparison of follow-up methods. Psychosomatics. 2001a ; 42 : 55-62.
336. Neuberger J, Schulz KH, Day C, et al.. Transplantation for alcoholic liver disease. J. Hepatol. 2002 ; 36 : 130-137.
337. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P,.et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? J Hepatol. 2003 ; 38 : 629-634.
338. Gerhardt TC, Goldstein RM, Urschel HC, et al. Alcohol use following liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transplantation. 1996 ; 62 : 1060-1063.
339. Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. Gut. 1998 ; 43 : 140-145.
340. Conjeevaram HS, Hart J, Lissoos TW, et al. Rapidly progressive liver injury and fatal alcoholic hepatitis occurring after liver transplantation in alcoholic patients. Transplantation. 1999 ; 67 : 1562-1568.
341. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl. Surg. 1997a; 3:628-637.
342. Van Thiel DH, Bonet H, Gavaler J, Wright HI. Effect of alcohol use on allograft rejection rates after liver transplantation for alcoholic liver disease. Alcohol Clin. Exp. Res. 1995 ; 19 :1151-1155.
343. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl. 2007 ; 13 : 197-205.
344. Roggla H, Roggla G, Muhlbacher F. Psychiatric prognostic factors in patients with alcohol related end-stage liver disease before liver transplantation. Wien. Klin. Wochenschr. 1996 ; 108 : 272-275.
345. Fabrega E, Crespo J, Casafont F, De las Heras G, de la Pena J, Pons-Romero F. Alcoholic recidivism after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 1998 ; 26 : 204-206.
346. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transpl. Int. 2000 ; 13 : 129-135.
347. Dew MA, DiMartini AF, De Vito et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. Transplantation. 2007 ; 83 : 858-873.
358. Di Martini A, Day N, Dew MA, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl. 2006 ; 12:813-820.
359. Di Martini A, Weinrieb R. Liver transplantation for methadone-mantained opiate dependents: making the case for cautious optimism. Am. J. Transplant. 2003 ; 3 : 1183-1184.
360. Coffman KL, Hoffman A, Sher L, Rojter S, Vierling J, Makowka L. Treatment of the postoperative alcoholic liver transplant recipient with other addictions. Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 322-327.

361. Gish RG, Lee A, Brooks L, Leung J, Lau JY, Moore DH 2nd. Long-Term follow-up of patients diagnosed with alcohol dependence or alcohol abuse who were evaluated for liver transplantation. Liver Transpl. 2001 ; 7 : 581-587.
362. Jauhar S, Talwalkar JA, Schneekloth T, Jowsey S, Wiesner RH, Menon KV. Analysis of factors that predict alcohol relapse following liver transplantation. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 408-411.
363. Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. J. Heart Lung Transplant. 1996 ; 15 : 631-645.
364. Howard L, Fahy T, Wong P, Sherman D, Gane E, Williams R. Psychiatric outcome in alcoholic liver transplant patients. QJM. 1994 ; 87 : 731-736.
365. Telles-Correia D, Barbosa A, Barroso E, Monteiro E. Abordagem psiquiátrica do transplante hepático. Acta Med. Port. 2006; 19 : 165-180.
366. Beresford T. Alcoholism prognosis scale for major organ transplant candidates. In: Craven J, Rodin G, eds. Psychiatric Aspects of Organ Transplant. New York, Oxford University, 1992; 31-32.
367. Lucey MR Carr K, Beresford TP, et al. Alcohol use after liver transplantation in alcoholics: a clinical cohort follow-up study. Hepatology. 1997b; 25:1223-1227.
368. Yates WR, Booth BM, Reed DA, Brown K, Masterson BJ. Yates W. Descriptive and predictive validity of a high-risk alcoholism relapse model. J. Stud. Alcohol. 1993 ; 54 : 645-651.
369. Di Martini A, Magill J, Fitzgerald MG, et al. Use of a high-risk alcohol relapse scale in evaluating liver transplant candidates. Alcohol Clin. Exp. Res. 2000; 24 : 1198-1201.
370. Newton SE. Recidivism and return to work post-transplant. J. Subst. Abuse Treat. 1999; 17 : 103-108.
371. Koch M, Banys P. Liver transplantation and opioid dependence. JAMA. 2001 ; 285: 1056–1058.
372. Campbell DA Jr, Punch JD. Monitoring for alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. Liver Transpl Surg. 1997 ; 3 : 300-303.
373. Sobell L, Sobell M. Timeline followback: a technique for assessing self-reported alcohol consumption in measuring alcohol consumption, edited by Litton RZ, Allen JP. Totowa, NJ, The Humana Press, 1992.
374. Ferrara SD. Importance of quality assurance in testing drugs of abuse. Forensic Sci. Int. 1993 ; 63 : 305-309.
375. Lu NT, Taylor BG. Drug screening and confirmation by GC–MS: Comparison of EMIT II and Online KIMS against 10 drugs between US and England laboratories. Forensic Sci. Int. 2006; 157 : 106–116.
376. Cone E, New Developments in Biological Measures of Drug Prevalence. In: Harrison L et al., The validity of self-reported drug use: improving the accuracy of survey estimates. NIDA Research Monograph No. 167, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD. 1997 ; 108-130
377. Dolan K, Rouen D, Kimber J. An overview of the use of urine, hair, sweat and saliva tio detect drug abuse. Drug Alcohol Rev. 2004 ; 23 : 213-217.
378. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Hair Analysis for Drug Detection. Ther. Drug Monit. 2006 ; 28 : 442-446.
379. Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. Clin. Chim. Acta. 2006; 370 : 17-49.
380. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse: a summary. Alcohol Res. Health. 2004/2005 ; 28 : 30-37.
381. Rommelspacher H, Wiest M, Neuhaus R. et al. Long-term changes of markers of alcoholism after orthotopic liver transplantation (OLT). Transplantation. 1996; 62:1451-1455.
382. Meerkerk GJ, Njoo KH, Bongers MB, et al: Comparing the diagnostic accuracy of carbohydrate deficient transferrin, gamma glutamyltransferase, and mean cell volume in a general practice population. Alcohol Clin. Exp. Res. 1999 ; 23 : 1052–1259.
383. Berlakovich GA, Windhager T, Freundorfer E, Lesch OM, Steininger R, Mühlbacher F . Carbohydrate deficient transferrin for detection of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transplantation. 1999 ; 67 : 1231-1235.
384. Bean P, Harasymiw J, Peterson CM, Javors M. Innovative technologies for the diagnosis of alcohol abuse and monitoring abstinence. Alcohol Clin. Exp. Res. 2001 ; 25 : 309-316.
385. Anttila P, Järvi K, Latvala J, Niemelä O. Method-dependent characteristics of carbohydrate-deficient transferrin measurements in the follow-up of alcoholics. Alcohol Alcohol. 2004 ; 39 : 59-63.
386. Di Martini A, Day N, Lane T, Beisler AT, Dew MA, Anton R. Carbohydrate deficient transferrin in abstaining patients with end-stage liver disease. Alcohol Clin. Exp. Res. 2001c ; 25:1729-1733.
387. Heinemann A, Sterneck M, Kuhlencordt R, et al. Carbohydrate-deficient transferrin: diagnostic efficiency among patients with end-stage liver disease before and after liver transplantation. Alcohol Clin. Exp. Res. 1998 ; 22 :1806-1812.
388. Abosh D, Rosser B, Kaita K, et al. Outcomes following liver transplantation for patients with alcohol-versus non-alcohol-induced liver disease. Can. J. Gastroenterol. 2000 ; 14 : 851-855.

389. Newton, SE. Alcohol relapse and its relationship to the lived experience of adult liver transplant recipients. Gastroenterol. Nurs. 2007 ; 30 : 37-42.
390. Stevenson JS, Sommers MS. The case for alcohol research as a focus of study by nurse researchers. Annu. Rev. Nurs. Res. 2005 ; 23 : 3-26.
391. Lucey M, Merion RM, Henley KS, et al., Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. Gastroenterology. 1992; 102:1736–1741.
392. Björnsson E, Olsson J, Rydell A. et al., Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management on recidivism. Scand J Gastroenterol. 2005; 40:206-216.
393. Stowe J, Kotz M: Addiction medicine in organ transplantation. Prog. Transplant. 2001; 11 : 50-57.
394. Wagner CC, Haller DL, Olbrisch ME. Relapse prevention treatment for liver transplant patients. J. Clin. Psychol. Med. Settings. 1996 ; 3 : 387-398.
395. Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Volpicelli JR, Calarco JS, Lucey MR. Drinking behavior and motivation for treatment among alcohol-dependent liver transplant candidates. J. Addict. Dis. 2001 ; 20 : 105-109.
396. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: A survey of transplantation programs in the United States. Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 220–226.
397. Maldonado JR, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: selection and outcome. Liver Transpl. 1997; 1: 305-321.
398. Di Clemente CC, Bellino LE, Neavins TM**.**. Motivation for change and alcoholism treatment. Alcohol Res. Health. 1999 ; 23 : 86-92.
399. Miller W, Zweben A, DiClemente C, Rycktarik R. Motivational Enhancement Therapy Manual: a clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Project MATCH Monograph Series 2. DHHS Pub. No. (ADM) 92-1894. Bethesda, MD, 1992.
400. The Project MATCH Group, Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997 ; 58 : 7-29.
401. The UKATT Research Team. United Kingdom Alcohol Treatment Trial (UKATT): Hypotheses, design and methods. Alcohol Alcohol. 2001 ; 36 : 11-21.
402. Copello A, Orfor J, Hodgson R, et al. Social behaviour and network therapy basic principles and early experiences.
403. Georgiou G, Webb K, Griggs K, et al. First Report of a Psychosocial intervention for patients with alcohol-related liver disease undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2003 ; 9 : 772-775.
404. Rollnick S, Heather N, Bell A. Negotiating behaviour change in medical settings: the development of brief motivational interviewing. J. Mental. Health. 1992; 1:25-37.
405. Erim Y, Möller E, Beckebaum S, Gerken G, Broelsch CE, Senf WE. Manualised group therapy concept for patients with alcoholic cirrhosis awaitingliver liver transplantation]
Z manualisiertes Gruppentherapiekonzept fur alkoholabhangige Patienten vor der Lebertransplantation. Z. Psychosom. Med. Psychother. 2006 ; 52 : 243-258
406. Madan A, Parkinson A, Faiman MD. Identification of the human P-450 enzymes responsible for the sulfoxidation and thionooxidation of diethyldithiocarbamate methyl ester: role of P-450 enzymes in disulfiram bioactivation. Alcohol Clin. Exp. Res. 1998 ; 22 : 1212-1219.
407. Weinrieb RM, O'Brien CP. Current research in the treatment of alcoholism in liver transplant recipients. Liver Transpl. Surg. 1997 ; 3 : 328-336.
408. Weinrieb R , O'Brien C.P. A case report of naltrexone for alcoholism in a liver transplant recipient: side effects and safety. Am. J. Addict. 2004 ; 13 : 495-497.
409. Johnson B. An overview of the development of medication including novel anticonvulsants for the treatment of alcohol dependence. Expert Opin. Pharmacother. 2004 ; 5 : 1943-1955.
410. Mason B. Acamprosate in the treatment of alcohol dependance. Expert Opin. Pharmacother. 2005 ; 6 : 2103-2115.
411. Jung Y, Namkoong K. Pharmacotherapy for alcohol dependence: anticraving medications for relapse prevention. Yonsei Med. J. 2006 ; 47 :167-178.
412. Caputo F, Addolorato G, Trevisani F, Bernardi M. Gamma-hydroxybutyrate as a treatment for alcoholism. Lancet. 2005; 366 : 981-982
413. Gallimberti L, Canton G, Gentile N, et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet. 1989; 30: 787-789.
414. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a doubleblind study. Alcohol Clin. Exp. Res. 1992; 16 : 673-676.
415. Johnson B, Swift RM, Addolorato G, Ciraulo DA, Myrick H. Safety and efficacy of GABAergic medications for treating alcoholism. Alcohol Clin. Exp. Res. 2005 ; 29 : 248-254.

416. Brady K et al., The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. Alcohol Res Health. 1999 ; 23 : 263-271.
417. Kanchana T, Kaul V, Manzarbeitia C. Liver transplantation for patients on methadone maintenance. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 778-782.
418. Liu L, Schiano TD, Lau N. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. Am. J. Transplant. 2003; 3:1273-1277.
419. Koch M, Banys P. Methadone is a medication, not an addiction. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 783-786.
420. Jain A, DiMartini A, Kashyap R, Youk A, Rohal S, Fung J. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. Transplantation. 2000; 70 : 1335-1342.
421. Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 582-587.
422. Munoz SJ. Tobacco use by liver transplant recipients: grappling with a smoking gun. Liver Transpl. 2005 ; 11: 606-609.
423. Ehlers SL, Rodrigue JR, Widows MR, Reed AI, Nelson DR. Tobacco use before and after liver transplantation: a single center survey and implications for clinical practice and research. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 412-417.
424. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives, A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. JAMA. 2000 ; 283 : 3244-3254.
425. Kenford S, Fiore MC. Promoting tobacco cessation and relapse prevention. Med. Clin. North Am. 2004 ; 88 : 1553-1574.
426. Moser MA. Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. Drugs 2002 ; 62 : 995-1011.
427. Thomson AW, Lu L. Dendritic cells as regulators of immune reactivity: implications for transplantation. Transplantation. 1999 ; 68:1-8.
428. Goddard S, Williams A, Morland C, et al. Differential expression of chemokines and chemokine receptors shapes the inflammatory response in rejecting human liver transplants. Transplantation 2001 ; 72 : 1957-1967.
429. The US multicenter FK506 liver study group. New Engl. J. Med. 1994 ; 331 : 1110-1115.
430. The European FK506 multicenter liver study group. Lancet 1994 ; 344 : 423-428.
431. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. Hepatology. 2003 ; 38 : 1282-1288.
432. Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, et al. Cyclosporine suppresses Hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. Liver Transpl. 2006 ; 12 :19-21.
433. Tisone G, Angelico M, Palmieri G, et al. A pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. Transplantation 1999 ; 67 : 1308-1313.
434. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, 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 Transpl. 2001 ; 7 : 442-450.
435. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. Transplantation 1998; 66 : 1616-1621.
436. Glanemann M, Klupp J, Langrehr JM, et al. Higher immunosuppresive efficacy of mycophenolate mofetil in combination with FK 506 than in combination with cyclosporine A.Transplant. Proc. 2000 ; 32 : 522-523.
437. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppresion with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. N. Engl. J. Med.1990 ; 323 : 1723-1728.
438. Eckhoff DE, McGuire B, Sellers M, et al. The safety and efficacy of a two-dose daclizumab (zenapax) induction therapy in liver trasplant recipients. Transplantation 2000 ; 69 : 1867-1872.
439. Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 132-142.
440. Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurin inhibitors in liver transplant reci-pients. Liver Transpl. 2003 ; 9 : 126-129.
441. Fairbanks KD**,** Eustace JA**,** Fine D**,** Thuluvath PJ**.** Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. Liver Transpl. 2003 ; 9 : 1079-1085.
442. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, et al. Sirolimus monotherapy in liver transplantation. Transplant. Proc. 2007 ; 39 : 1930-1932.

443. Shaffer M, Schier R, Napirei M, et al. Sirolimus impairs wound healing. Langebecks Arch Surg. 2007 ; 392 : 297 - 303.
444. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Sirolimus and liver transplantation: clinical implications for hepatocellular carcinoma. Expert Opin. Pharmacother. 2007 ; 9 : 1275-1282.
445. Everson GT. Impact of immunosuppresive therapy on recurrence of hepatitis C. Liver Transplantation 2002;8: s19-s27.
446. Belli LS, de Carlis L, Rondinara G, et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-of a prospective, randomized trial. Hepatology. 1998; 27: 1524-1529.
447. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. Hepatology. 1997 ; 25 : 173-177.
448. Ringe B, Braun F, Schutz E, et al. A novel management strategy of steroid-free immunosuppresive after liver transplantation : efficacy and safety of tacrolimus and mycophenolate mofetil. Transplantation. 2001 ; 71 : 508-515.
449. Pirenne J, Aerts R, Koshiba T et al. Steroid-free immunosuppression during and after liver transplantation-a 3-yr follow-up report. Clin Transplant. 2003 ; 17 : 177-182.
450. Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation: benefits, risks, and unanswered questions. Transplantation 2000 ; 70 : 405-410.
451. Bishop GA, McCaughan GW. Immune activation is required for the induction of liver allograft tolerance: implications for immunosuppressive therapy. Liver Transpl. 2001; 7 : 161-172.
452. Neuberger J. Transplantation for autoimmune hepatitis. Semin. Liver Dis. 2002 ; 22 : 379-385.
453. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intollerance. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 505-513.
454. Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. Liver Transpl. 2002 ; 10 : 884-888.
455. Berenguer M, Rayon M, Prieto M, et al. Are post-transplantation protocol liver boipsies useful in the long term? Liver Transpl. 2001 ; 7 : 790-796.
456. **Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E,** et al. Mycophenolate Mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. Am. J. Transplant. 2004 ; 4 : 1650-1655.
457. Oellerich M, Armstrong VW. Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor neural therapy? Ther Drug Monit. 2002;24:40-46.
458. Levy G, Burra P, Cavallari A, 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.
459. Ringe B, Braun F, Lorf T, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil in clinical liver transplantation: experience with a steroid- sparing concept. Transplant. Proc. 1998 ; 30 : 1221-1223
460. The Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology. 1997 ; 25 : 658-663.
461. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH**,** et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. Hepatology 1998 ; 28 :638-645.
462. Dousset B, Conti F, Cherruau B, et al. Is acute rejection deleterious to long- term liver allograft function? J. Hepatol. 1998 ; 29 : 660-668.
463. Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I. et al. Real time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema.Trasplantation. 2002 ; 74 : 1290-1296.
464. Bartlett AS, Ramadas R, Furness S, Gane E, McCall JL. The natural history of acute histologic rejection without biochemical graft dysfunction in orthotopic liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl 2002 ; 8 : 1147-53.
465. Volpin R, Angeli P, Galioto A, et al. Comparison between two higt-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver trnsplant recipients: a controlled clinical trial. Liver Transpl. 2002 ; 8 : 527-534.
466. Demetris A, Adams D, Bellamy C, 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.
467. Blakolmer K, Seaberg EC, Batts 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.
468. Devlin J. et al. Angiographically determined arteriopathy in liver graft dysfunction and survival. J. Hepatol. 1993 ; 18 : 68-73.

469. Demetris AJ, Murase N, Lee RG, 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.
470. Starzl TE, Murase N, Demetris A, Trucco M, Fung J. The mystique of hepatic tolerogenicity. Semin. Liver Dis. 2000 ; 20 :497-509.
471. Tisone G, Orlando G, Cardillo A, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. J. Hepatol. 2006 ; 44 : 702-709.
472. Vogel , Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. Clin. Transplant. 2004 ; 18 : 62-69.
473. Duclos-Vallèe JC, Sebegh M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. Gut 2003 ; 52 : 893-897.
474. Duclos-Vallèe JC, Ylmaz F, Johanet C, et al. Could post-transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis? Clin Transpl. 2005 ; 19 : 591-599.
475. Mieli-Vergani G, Vegani D. De novo autoimmune hepatitis after liver ransplantation. J. Hepatol. 2004;40:3-7.
476. Aguilera I., Sousa J.M., Gavilan F., Bernardos A., Wichmann I., Nunez-Roldan A. Glutathione S -transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for de novo immune hepatitis after liver transplantation. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 1166-1172.
477. Keaveny A.P, Gordon FD, Khettry U. Post-liver transplantation de novo hepatitis with overlap features. Pathol Int. 2005 ; 55 : 660-664.
478. The Banff Working Group Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. Hepatology. 2006 ; 44 : 489-501.
479. Inui A., Sogo T., Komatsu H., Miyakawa H., Fujisawa T. Antibodies against cytokeratin 8/18 in a patient with de novo autoimmune hepatitis after living-liver donor transplantation. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 504-507.
480. Guy JE, Qian P, Lowell JA, Peters MG. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant.. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 1252-1257.
481. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. Clin. Transpl. 2006 ; 20 : 211-220.
482. MacQuillan G.C., Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis. 2003 ; 7 : 941-956.
483. Brandsaeter B., Schrumpf E., Bentdal O., et al. Recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a magnetic resonance cholangiography study with analysis of predictive factors. Liver Transpl. 2005; 11 : 1361-1369.
484. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. J. Hepatol. 2000; 32 : 673-684.
485. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated virus related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2000a; 32 : 852-858.
486. Mc Caughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. J. Hepatol. 2004 ; 40 : 368-374.
487. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology 2002 ; 122 : 889-896.
488. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C. Transplantation 2006 ; 81 : 7-14
489. Thuluvath P, Krok P, Dory S, et al. Trends in post liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the USA. Liver Transpl. 2007; 13: 719-724.
490. Rosen HR, Hinrichs DJ, Gretch D, et al. Association of multispecific CD4+ response to hepatitis C and severity of recurrence after liver transplantation. Gastroenterology 1999 ; 117 : 926-932.
491. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol. 2003 ; 39 :389-396.
492. Shergill AK, Kahalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preempive antiviral therapy in hepatitis C infected patients undergoing liver transplantation. Am J Transplant. 2005 ; 5 : 118-124.
493. EASL monothematic conference: liver transplantation for viral hepatitis. Paris, January 12-14,2006, www.easl.ch@transplant06
494. Cattral M, Hemming AW, Wanslee IR, et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. Transplantation 1999 ; 67 : 1277-1280.
495. Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. Gastroenterology 2003 ; 124 : 642-650.

496. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW, Liu C. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 199-207.
497. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, et al. Treatment of recurrent hepatitis C after OLT: IFN-Riba vs PEG-Riba. Review and quantitative analysis. Am. J. Transplant. 2006 ; 6 : 1586-1599.
498. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas A, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and hisotological response to full dose Peg-Interferon and ribavirin. Am J Transplantation 2006 ; 6 : 2348-2355.
499. Picciotto F, Tritto G, Lanza A, et al. Sustained virologiocal response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. J. Hepatol 2007 ; 46 : 459-465.
500. Berenguer M, Lalau A, Fernandez A, et al. Efficacy, predictors of response and potential risk associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. Liver Transpl. 2006 ; 12 : 1067-1076.
501. Burton J and Rosen HR. Treatment of HCV recurrence: do the pre-transplantation rules apply? Liver Transpl. 2006 ; 12 : 1044-1048.
502. Terrault NA, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspectives. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 7 716-732.
503. Tan J, Lok A. Antiviral therapy for pre- and post-liver transplantation patients with hepatitis B. Liver Transpl. 2007 ; 13 : 323-326.
504. Marzano A., Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. Liver Transpl. 2005a ; 11 : 402-409.
505. Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al . Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched untreated cohort. Hepatology 2001 ; 34 : 411-416.
506. Hoofnagle JH et al Managment of Hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2007 ; 45 : 1056-1075.
507. Perillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after transplantation for chronic hepatitis B. Hepatology 2001 ; 33 : 424-432.
508. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, et al Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophilaxis. J. Hepatol 2001; 34 : 903-910
509. Roche B, Samuel D. Evolving strategies to prevent HBV recurrence. Liver Transpl. 2004 ; 10 (suppl. 2) : s74-s85.
510. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. Sem. Liver Dis. 2004 ; 24 (suppl.1) : s55-s62.
511. Lok AS. Prevention of recurrent hepatitis B post-liver transplantation. Liver Transpl. 2002 ; 8 : (suppl. 1) : s67-s73.
512. Dan YY, Wai CT, Yeoh KG, Lim SG. Prophylactic strategies for Hepatitis B patients undergoing liver transplant : a cost-effectiveness analysis. Liver Transpl. 2006 ; 12 : 736-746.
513. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. Gastroenterology 2007 ; 232 : 931-937.
514. Naoumov NV, Ross Lopes A, Burra P, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. J Hepatol . 2001 ; 34 : 888-894.
515. Buti M, Mas A, Prieto M, et al. Randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immunoglobulin(HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation J. Hepatol. 2003 ; 38 : 811-817.
516. Wong SN, Chu Cj, Wai CT et al. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B Immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. Liver Transpl. 2007 ; 13 : 374-381.
517. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. Hepatology 2005 ; 42 :1414-1419.
518. Lo CM, Li CL, Lau GK, et al. Hepatitis B with lamivudine-resistent YMDD mutant using add-on Adefovir Dipivoxil plus Lamivudine. Liver Tranpl. 2005 ; 11: 807-813.
519. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S et al. Adefovir Dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine–resistent hepatitis B: final long-term results. Liver Transpl. 2007 ; 13 : 349-360.
520. Neff GW, Nery J, Lau DT, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. Ann. Pharmacother. 2004 ; 38 : 1999-2004.
521. Van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C, et al.Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 2006 ; 44 : 318-325.
522. Pruett T. Editorial: Vaccination for hepatitis B after liver transplantation: a realistic goal? Hepatology 2002 ; 35 : 235-237.

524. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med. ; 334 : 693-699.
525. Schlitt HJ, Neipp M, Weimann A, Oldhafer KJ, et al. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. J. Clin. Oncol. 1999 ; 17 : 324-331.
526. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 534-540.
527. Regalia E, Fassati LR, Valente U, et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat. Surg. 1998 ; 5 : 29-34.
528. Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? J. Hepatol. 2005 43 : 584-589.
529. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. Liver Transpl. 2006 ; 12 :1504-1511.
530. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am. J. Gastroenterol. 2005 ; 100 : 2708-2716.
531. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: Use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. Liver Transpl. 2007 ; 13 : 543-551.
532. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumour seeding after percutaneous adiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Br. J. Surg. 2005 ; 92 : 856-858.
533. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 1117-1126.
523. Roche B, Feray C, Gigou M, et al. HBV-DNA persistence 10 yrs after liver transplantation despite successful and anti-HBs passive immunoprophilaxis. Hepatology 2003 ; 38 : 86-95.
534. Bernal E, Montero JL, Delgado M, et al. Adjuvant chemotherapy for prevention of recurrence of invasive hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. Transplant. Proc. 2006 ; 38 : 2495-2498.
535. Xu J, Shen ZY, Chen XG, Zhang Q, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. Hepatology. 2007 ; 45 : 269-276.
536. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. Liver Transpl. 2005 ; 11 : 497-503.
537. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2004 ; 10 : 1301-1311.
538. Majno P, Giostra E, Mentha G. Geneva Liver Cancer Study. Is there a customised immunosuppressive regimen for patients transplanted with hepatocellular carcinoma? J. Hepatol. 2005 ; 43 : 577-584.
539. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Liver Transpl. 2005 ; 11 (suppl 2) : s45-s6.
540. Livi U, Rigotti P, Rea F, Burra P. Il costo dei trapianti d'organo FITO Padova Azienda Ospedaliera 1999.
541. Filipponi F, Pisati R, Cavicchini G, Ulivieri M.I, Ferrara R, Mosca F. Cost and outcome analysis and cost determinants of liver transplantation in a european national health service hospital. Transplantation 2003 ; 75: 1731-1736.
542. Dec GW, Kondo N, Farrell ML, et al. Cardiovascular complications following liver transplantation. Clin. Transpl. 1995 ; 9 : 463-471.
543. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatriemia to treat central pontine myelinolysis. Neurology 2001; 57 : 1931-1932.
544. Pharmacia CD. Test for detection of carbohydrate-deficient transferin, directions for use. Pharmacia AB, Uppsala, Sweden, 1994 : 1–11.
545. Casale F, Lupo F, Passera R, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine in recipients of marginal versus standard liver transplants. Pharmacol Res. 2006 ; 54 : 287-292.
546. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007 ; 45 : 307-313.
547. Linee guida AIOM 2006.
548. Staudinger T, Frass M, Rintelen C et al. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients.. Intensive Care Med. 1999; 25: 1105-1110.
549. Maraj S, Jacobs LE, Maraj R, et al. Inducible left ventricular outflow tract gradient during dobutamine stress echocardiography: an association with intraoperative hypotension but not a contraindication to liver transplantation. Echocardiography 2004; 21: 681-685.

550. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomised controlled trials. Br. J. Haematol. 2004 ; 126 : 139-152.
551. Abraham E, Laterre PF, Garg R. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. N. Engl. J. Med. 2005 ; 353 : 1332-1341.
552. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE : further evidence for survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med. 2005; 33: 2266-2277.
553. Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient. Arimer for non-transplant doctors. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007 ; 25 : 229-245

Capitolo 9

IL RITRAPIANTO TARDIVO

L'insufficienza funzionale del fegato trapiantato causata dalla recidiva della malattia che aveva portato all'indicazione del primo intervento o da cause tecniche rappresenta un importante problema nell'attività di trapianto epatico. La definizione di ri-trapianto "tardivo" non è univoco nella letteratura scientifica. In questa revisione abbiamo comunque voluto considerare le problematiche specifiche dei pazienti che hanno eseguito il primo intervento già da tempo ed abbiamo definito come "tardivo" gli interventi che ricevono un'indicazione alla loro esecuzione almeno sei mesi dopo il primo trapianto. Un tale periodo dovrebbe consentire di eliminare le problematiche relative alla ripresa funzionale dell'organo trapiantato e le più comuni complicanze tecniche immediate.

Le indicazioni al ritrapianto sono numerose. Fra le principali devono essere citate il rigetto cronico, la recidiva di epatite B e di epatite C, problemi tecnici (vie biliari con o senza trombosi dell'arteria epatica) e la ripresa della malattia di base (steatoepatite, cirrosi criptogenetica, malattia colestatica cronica). Deve essere sottolineato che con l'introduzione di nuovi farmaci ad azione immunodepressiva la richiesta di ritrapianto per rigetto cronico è andata diminuendo nel corso degli ultimi 10 anni ed il motivo principale di insufficienza epatica cronica dopo il primo trapianto è oggi la recidiva dell'epatite C. Tale indicazione pone probabilmente i maggiori problemi per l'indicazione, la gestione della lista di attesa e l'eventuale trattamento della stessa epatite C.

Le questioni aperte in questo campo sono numerose. La prima e più consistente riguarda l'opportunità di eseguire un secondo trapianto con la possibilità che anche in questo secondo organo si possa ripresentare la stessa malattia. La seconda riguarda il problema dell'indicazione all'intervento chirurgico ed il momento di inserimento nella lista di attesa in maniera che il paziente possa beneficiarsi dell'intervento. La terza è di natura etica e logistica, dovendosi considerare la possibilità di poter usare un secondo organo in un paziente che ne ha già ricevuto un primo e ha sviluppato, di nuovo, un'insufficienza epatica cronica a lunga distanza nel postoperatorio.

1. Il ritrapianto epatico per recidiva di epatite C

Nei riceventi di trapianto epatico (LT) per malattia HCV correlata l'incidenza della recidiva istologica di epatite è stata rilevata tra il 25 e il 100% in base alla durata del periodo di osservazione (1). In questi pazienti una percentuale variabile dal 8 al 30% sviluppa un quadro di cirrosi in 5-7 anni e nel 10% di questi ultimi si sviluppa una vera e propria insufficienza epatica (2-6). Una tipologia di recidiva che presenta una bassa incidenza (2-8%) ma una storia naturale particolarmente accelerata verso la progressione di malattia è l'epatite colestatica, che comporta la perdita del fegato trapiantato entro un anno (7). È vero che questi dati che fotografano la storia naturale della recidiva di epatite C post-LT rappresentano il passato, stante il fatto che fanno riferimento a casistiche di pazienti che dopo LT non hanno ricevuto alcun trattamento specifico anti-HCV, ovvero hanno ricevuto tentativi di terapia che oggi si ritengono superati. Peraltro l'analisi dei dati storici potrebbe peccare per difetto circa la valutazione della progressione di malattia HCV post-LT stante i risultati del gruppo di Valencia (8,9), che

tanto clamore hanno sollevato e qualche perplessità hanno lasciato, che hanno evidenziato che quest'ultima più di recente avrebbe una maggiore aggressività (da addebitare alle nuove terapie immunodepressive e al ricorso sempre più frequente a graft da donatori a rischio). Di fatto, se da un lato è lecito per il futuro aspettarsi un netto incremento dei candidati a primo trapianto per malattia HCV, come le analisi epidemiologiche da tempo declamano, dall'altro la richiesta di ritrapianto (re-LT) per malattia HCV rimane imprevedibile ed è ora nel breve-medio termine dell'ordine del 3,4-5,3% dei riceventi HCV positivi (10-16), ma diviene significativa se valutata nell'ambito delle indicazioni a re-LT, ove tra i re-LT tardivi rappresenta fino al 40% (17-19).

Posta una richiesta di re-LT nei riceventi HCV che da un lato potrebbe aumentare (relativamente ai trapiantati storici che sono destinati a ritornare ad avere la cirrosi), ma dall'altro dovrebbe ridursi (sulla base del migliore controllo della recidiva con le attuali conoscenze e disponibilità di terapia post-LT), occorre sottolineare che finora la recidiva HCV quale indicazione al re-LT non è stata riconosciuta come fattore in grado di influenzare negativamente il risultato del re-LT. È noto che il re-LT ha una prognosi peggiore (circa il 20%) ed un costo superiore (circa il 40%) rispetto al primo trapianto eseguito per una qualunque indicazione, ma i soli fattori prognostici negativi riconosciuti sono l'età maggiore di 50 anni e la creatininemia maggiore di 2, ai quali si aggiunge la degenza in terapia intensiva nell'attesa del re-LT (e quindi una richiesta urgente di re-LT) quale fattore indipendente di rischio di insuccesso precoce post-re-LT (20). Infatti, nei pazienti sottoposti a re-LT tardivo la sopravvivenza ad un anno è stata notevolmente influenzata dall'urgenza clinica, riducendosi dall'87,5% dei pazienti non urgenti (UNOS 2-3) al 38,4% degli urgenti (UNOS 1) (14). In funzione di questi risultati vi è accordo in letteratura circa il fatto che l'indicazione al re-LT deve essere accordata precocemente nel corso della progressione della recidiva di malattia, prima che le condizioni generali del paziente si deteriorino (13,21,22). Si introduce così il problema, scottante, della selezione per l'indicazione all'intervento di re-LT. Purtroppo in letteratura non è per nulla definito quale sia la proporzione dei pazienti HCV positivi sottoposti a re-LT rispetto a coloro i quali siano stati ritenuti non idonei e che sono quindi andati incontro alla progressione finale dello stato di insufficienza epatica. Nella serie del centro del policlinico di Milano (dati non pubblicati) risulta che solo il 20% dei riceventi HCV con insufficienza funzionale cronica del graft da recidiva HCV siano stati accettati per il re-LT. Ciò è verosimilmente dovuto soprattutto al fatto che lo stato generale di questi pazienti, spesso non di giovane età, risulta compromesso significativamente ed alla coesistenza di significative comorbidità (insufficienza renale cronica soprattutto, ma anche vasculite periferica).

Proprio ai fini di una migliore selezione dei candidati al re-LT si sono rincorse in letteratura svariate analisi retrospettive che, sulla base dello studio di numerose variabili del donatore e del ricevente, hanno sviluppato modelli predittivi di sopravvivenza dopo re-LT (10,15,20-28). Da questi studi è emerso che le variabili più significative in grado di influenzare i risultati sono i valori di bilirubina e creatinina pre-re-LT. L'avvento del MELD ai fini dell'allocazione degli organi per le indicazioni al primo trapianto ha suggerito di valutarne l'impiego anche nell'indicazione al re-LT e i dati retrospettivi utilizzando il database UNOS (1996-2002) hanno dimostrato che solo nei pazienti con MELD compreso tra 21 e 25 si ha una sopravvivenza post-re-LT significativamente inferiore nei pazienti HCV-positivi rispetto ai negativi, mentre con MELD >25 si raggiunge una significativa riduzione della sopravvivenza a prescindere dallo stato HCV basale (19,28). Sembrerebbe confermarsi quindi che il paziente HCV positivo presenta uno stato generale globalmente più compromesso rispetto al paziente HCV negativo e si potrebbe quindi suggerire che per l'indicazione al re-LT nel paziente HCV

positivo il valore cut-off massimo di MELD accettabile debba essere più basso (MELD 21) rispetto a quello ipotizzabile per il paziente HCV negativo (MELD 25). Inoltre sembra rilevante, nell'ambito della definizione dei criteri di selezione al re-LT nei pazienti HCV positivi, la valutazione specifica dell'infezione HCV relativamente soprattutto alla possibilità che essa ha di essere trattata dopo il re-LT. Questo aspetto è stato considerato dal gruppo di Miami (29) che nel disegno di uno score di selezione improntato ai riceventi HCV positivi di re-LT ha retrospettivamente introdotto la variabile dei risultati anamnestici acquisiti con la terapia medica anti-HCV. Crediamo che la prospettiva di trattamento della recidiva HCV, sebbene gravata da profili di tollerabilità non soddisfacenti ed anzi proprio per questo, sia oggi di tale rilevanza da dover essere affrontata con compiutezza nell'ambito della selezione dei candidati, se non al primo trapianto epatico per lo meno al re-LT. Questo infatti si evince da una valutazione eseguita in USA (30) circa l'attitudine dei centri trapianto sull'indicazione al re-LT per recidiva HCV: se nel 40% dopo il primo trapianto non si dispone una terapia anti-HCV, dopo il re-LT si prescrive una terapia pre-emptive nel 69% dei casi; inoltre gli autori sottolineano come i criteri di selezione per il re-LT non sembrano basarsi su quanto rilevato dalle analisi di risultato pubblicate. Una delle domande da porsi nell'ambito della selezione per indicazione a re-LT dovrebbe essere: questo paziente che richiede il re-LT per recidiva HCV, una volta ritrapiantato ha i criteri per poter ricevere la terapia medica anti-HCV, qualora sia necessaria?

Infine, oltre che dal punto di vista scientifico, il tema del re-LT per recidiva HCV rappresenta un problema difficile da affrontare anche dal punto di vista etico (31) relativamente alle ricadute sull'allocazione degli organi e quindi perché va ad incidere sul tema della scarsità delle risorse. Peraltro in termini di efficacia per quanto attiene l'indicazione al primo trapianto essa risulta guidata dal MELD che si basa sul rischio di morte a 3 mesi, per cui l'efficacia dell'allocazione aumenta con l'aumentare del MELD, mentre relativamente al re-LT l'efficacia, sulla scorta del corretto impiego delle scarse risorse, è guidata dalla sopravvivenza attesa dopo un anno, per cui l'efficacia di risultato aumenta fino a un MELD di 21-25. Ma il re-LT rappresenta un obbligo morale collegato in modo temporale diretto con il contratto terapeutico sottoscritto già con il primo trapianto tra medico e paziente e diviene l'unica rimanente opportunità che può essere offerta di fronte all'insufficienza epatica progressiva, l'origine della quale –l'infezione da HCV- potrebbe essere trattata solo dopo lo stesso re-LT. Il timing del re-LT rimane un fattore critico circa la ricaduta che presenta sui risultati, come pure è cruciale ai fini dei risultati l'impatto che la malattia HCV ha sul sistema-paziente a causa del frequente coinvolgimento extraepatico.

In conclusione il tema del ritrapianto per epatite C recidiva deve ascriversi nel più ampio capitolo del ritrapianto, e segnatamente del ritrapianto tardivo. È utile sottolineare che a fronte di risultati inferiori al primo trapianto anche in questi casi la sopravvivenza possa divenire accettabile quando si sia eseguita un'accurata selezione dei candidati. Non vi sono ad oggi criteri standardizzati per attuare questa selezione che si basa sulla valutazione dello stato clinico generale pre-ritrapianto all'interno del quale è utile valutare la possibilità di trattamento anti-HCV post-ritrapianto, mentre è definito che hanno un valore significativo l'età, la creatinina e la bilirubina, tutti parametri che vengono computati nella definizione del MELD, la cui appropriatezza di impiego nella logica del ritrapianto peraltro non è ancora definita.

2. Il ritrapianto di fegato per rigetto cronico

Il rigetto cronico del fegato trapiantato è caratterizzato dal punto di vista istologico da un interessamento primario degli spazi portali e delle regioni perivenulari. Il quadro istologico è ormai ben definito, mentre il quadro clinico può essere variabile.
Le modificazioni istopatologiche sono suddivise in precoci e tardive. I criteri minimi per la diagnosi sono essenzialmente 1) la senescenza/atrofia/atipica dell'epitelio biliare esteso alla maggior parte dei dotti, con o senza scomparsa degli stessi; oppure 2) l'arteriopatia obliterativa a cellule schiumose; oppure 3) la perdita dei dotti biliari estesa a più del 50% degli spazi portali.

Le modificazioni nel senso della senescenza/atrofia/atipia dei dotti biliari includono allargamento, multinuclearità, irregolare disposizione del nucleo ed eosinofilia citoplasmatica. Qualche piccolo dotto biliare può presentarsi solo parzialmente delimitato da cellule epiteliali biliari.
L'infiltrato infiammatorio degli spazi portali è solitamente irregolare, di grado minimo o lieve, di tipo linfo-plasmacellulare.

La perdita degli epatociti perivenulari e la perivenulite centrale sono caratteristiche tipiche del rigetto cronico precoce. Un grado variabile di fibrosi perivenulare con occasionale progressione verso la cirrosi venocentrica sono caratteristiche tipiche del rigetto cronico tardivo.

In casi rari, il rigetto cronico esita in cirrosi con pattern "post-epatitico"; in tal caso, occorre escludere altri tipi di insulti (es. recidiva virale).

Il timing del rigetto cronico è variabile, ma abitualmente il danno epatico si evidenzia entro l'anno dal trapianto. L'approccio ideale nel caso di sospetto di rigetto cronico consiste nella revisione delle biopsie precedenti, correlando le caratteristiche istopatologiche con il decorso clinico. Lo scenario tipico generalmente include il rigetto acuto persistente o non responsivo e/o un'immunosoppressione non adeguata.

La diagnosi differenziale va posta nei confronti della stenosi delle vie biliari, delle patologie a carico dell'arteria epatica, delle reazioni avverse a farmaci e dell'infezione da CMV per quanto riguarda il danno biliare e la duttopenia. La fibrosi perivenulare può essere determinata anche da uno scarico venoso inefficace del graft, da malattia veno-occlusiva o da sindrome di Budd-Chiari.

3. Il ritrapianto tardivo per recidiva di malattia colestatica cronica

Il ritrapianto tardivo in pazienti che hanno avuto come indicazione al primo trapianto le malattie colestatiche croniche trova ragione nella possibilità, ormai descritta e riconosciuta, che la cirrosi biliare primitiva (CBP) e la colangite sclerosante primitiva (CSP) possano recidivare dopo il trapianto con conseguente sviluppo di insufficienza epatica (1). La possibilità che le malattie colestatiche croniche potessero recidivare dopo trapianto è stata oggetto di dibattito per molti anni. Infatti, in primo luogo vi sono diversi problemi per formulare una diagnosi certa: dopo il trapianto pazienti con recidiva iniziale di malattia colestatica sono spesso asintomatici, ed alterazioni degli esami di laboratorio possono essere determinate da altre e più frequenti cause come il rigetto, la *graft vs host disease* e soprattutto

complicanze sulle vie biliari; inoltre, in considerazione della immunopatogenesi della malattia, per diverso tempo si è ritenuto che il trapianto fosse per questi pazienti una terapia curativa grazie all'utilizzo dei farmaci immunosoppressori nei protocollo antirigetto.

3.1 Recidiva di cirrosi biliare primitiva

La cirrosi biliare primitiva è una malattia colestatica cronica caratterizzata dalla distruzione dei dotti biliari interlobulari e settali con conseguente fibrosi e sviluppo progressivo di insufficienza epatica. Il trapianto di fegato (LT) costituisce una valida opportunità per il trattamento della insufficienza epatica secondaria alla malattia. Tuttavia, il prolungarsi del follow up dei pazienti trapiantati per questa eziologia ha consentito di riconoscere, in una percentuale variabile di pazienti dal 10 al 40% a seconda delle casistiche, la comparsa di alterazioni biochimiche, e di segni istologici compatibili con la recidiva di malattia dopo trapianto (38). Con il follow up oggi disponibile non è stato tuttavia dimostrato un effetto chiaramente negativo in termini di tassi di sopravvivenza né del graft né del paziente (38-39).

Un problema importante è quello della diagnosi di recidiva che tipicamente è sospettata quando compaiano nel corso del follow up alterazioni della biochimica epatica in senso colestatico. Tuttavia, dati provenienti da centri nei quali vengono effettuate biopsie protocollari, hanno dimostrato che in circa il 50% dei pazienti la recidiva istologica di malattia è presente anche in assenza di segni biochimici (40). Esiste pertanto una significativa quota di pazienti che sfuggono alla diagnosi determinando un bias nella stima della reale entità della patologia.

I dati immunologici, in particolare il titolo degli anticorpi antimitocondrio, non sono un utile parametro di follow up in quanto persistono nella maggior parte di pazienti. Il golden standard è pertanto la biopsia epatica che non solo mostra i tipici aspetti della malattia, ma consente anche di escludere cause diverse di colestasi (41).

Essendo una malattia ad impronta immunologia, vi sono stati alcuni studi volti ad indagare se un differente regime immunosoppressivo condizionasse un diverso outcome in termini di recidiva di malattia. I dati ora disponibili sono contrastanti, ma nella maggior parte delle casistiche non vi sono differenze di outcome rispetto alla ciclosporina o al tacrolimus (42). Esiste invece accordo sull'effetto benefico dell'acido ursodesossicolico sebbene non vi siano dati solidi sul miglioramento della sopravvivenza del graft e del paziente in presenza di recidiva di malattia (43).

3.2 recidiva di colangite sclerosante primitiva

Se nel caso della CBP la diagnosi di recidiva di malattia è difficile, la situazione è ancora più complessa nel caso della CSP a cause della mancanza di definiti criteri di diagnosi. Infatti, mentre nel fegato nativo un criterio diagnostico è rappresentato dalla presenza di stenosi biliari, questi aspetti sono invece del tutto aspecifici nel fegato trapiantato potendo ricondursi più facilmente a danni di riperfusione del graft, rigetto, danno da ischemia, sepsi biliare, complicanze tecniche. Pertanto, la diagnosi di recidiva di CSP richiede non solo la presenza di immagini colangiografiche tipiche, ma anche la presenza di lesioni fibro-obliterative all'esame istologico e, soprattutto, la esclusione di altre cause di stenosi biliari (42, 44).

Per queste ragioni la letteratura in tema di recidiva di CSP dopo trapianto non consente di trarre delle stime precise di tassi di recidiva. In una recente revisione che ha analizzato i dati di 14 studi originali che comprendevano 940 pazienti con PSC il tasso di recidiva è risultato essere del 17% (42). Anche nel caso della CSP la ricorrenza di malattia non ha mostrato sinora impatto negativo sulla sopravvivenza del graft e del paziente con un follow up a 5 anni.

3.3 Il ritrapianto tardivo nelle malattie colestatiche croniche: dimensioni del problema ed outcome

Il problema del ritrapianto in pazienti con recidiva di malattia colestatica, contrariamente alla recidiva di epatite HCV, non incide significativamente rispetto alle liste di attesa ed alla carenza di organi per due ragioni fondamentali:

1) vi è accordo unanime sul fatto che la recidiva di malattia colestatica, con il follow up oggi disponibile, non incide in maniera negativa in termini di tassi di sopravvivenza né del graft né del paziente.
2) la quota di pazienti trapiantati per questa eziologia nei registri Europeo (ELTR) ed Americano (UNOS) del trapianto epatico non eccede il 10%. Anche ammettendo una recidiva di malattia istologica nel 20-30% dei pazienti ed uno sviluppo di insufficienza epatica nel 5% di essi, la necessita di ritrapianto riguarderebbe poche decine di pazienti.

Per queste stesse ragioni non vi sono dati solidi sull'outcome del ritrapianto per recidiva di malattia colestatica. Un recente lavoro di un gruppo spagnolo ha evidenziato come il ritrapianto in caso di recidiva di CBP sia gravato da una più alta mortalità (45). Ancora una volta la quota di pazienti analizzabili non consente di estrapolare uno specifico rischio di questi pazienti rispetto al rischio generico certamente aumentato per il ritrapianto in tutte le eziologie.

4. Ritrapianto di fegato tardivo per cause tecniche

Nonostante il successo del trapianto di fegato una parte considerevole dei pazienti sottoposti a LT va, nel corso del post trapianto, incontro alla perdita del graft con necessità di un ritrapianto (ReLT) (46). L' incidenza del ReLT riportata in letteratura varia dal 7% al 23%. Secondo i dati UNOS, nel 2004 il 7.8% dei 6169 fegati trapiantati negli Stati Uniti è stato utilizzato per ReLT (47).
Il ReLT rappresenta tuttora una problematica aperta per la comunità scientifica, in quanto pone di fronte a problematiche sia di ordine clinico, che economico ed etico.

Dal punto di vista tecnico il ReLT rappresenta di per sè una procedura più complessa del LT; l'epatectomia , specie se eseguita a distanza dal primo LT, può risultare particolarmente indaginosa per via delle numerose aderenze. La rivascolarizzazione del secondo graft può risultare insidiosa, specie se la trombosi è la causa della perdita del graft. Inoltre, in generale i pazienti arrivano al ReLT immunodepressi ed in condizioni cliniche più critiche rispetto ai candidati al primo trapianto. La combinazione di tali fattori incide ovviamente sui risultati del ReLT in termini di sopravvivenza sia dei graft che dei pazienti. Dati UNOS riportano sopravvivenze attuariali a 3 anni del 59.5% per pazienti sottoposti a ReLT, contro il 79.7% per pazienti sottoposti a LT.

Dal punto di vista economico, il ReLT risulta sicuramente più costoso del LT, sia per quantità di servizi e procedure mediamente erogate che per la più lunga ospedalizzazione dei pazienti ritrapiantati rispetto a quelli che hanno subito un solo trapianto (48).

Da un punto di vista etico inoltre, avendo a disposizione un numero di organi molto limitato rispetto alle necessità, risulta lecito chiedersi se sia giustificabile o meno dare una seconda chance di trapianto ad un paziente già trapiantato, togliendo così di fatto la possibilità di LT ad un altro paziente in lista. Tale domanda diventa ancor più doverosa quando l'eventuale ritrapianto dovesse essere eseguito per recidiva di epatite HCV-relata, sapendo a priori i modesti risultati in termini prognostici dei ReLT eseguiti per tale indicazione (49).
Eziologia, timing, severità clinica, età del paziente, e gestione di questo in lista d'attesa rappresentano di fatto tematiche ancora in parte irrisolte sulla selezione dei pazienti candidabili a ReLT (50).

Le principali indicazioni al ReLT per cause tecniche includono la trombosi dell'arteria epatica (HAT), la trombosi della vena porta (PVT) e le trombosi della vena cava (CVT). Esse possono inoltre essere suddivise in precoci (< 6 mesi dal LT) e tardive (> 6 mesi dal LT).

La tabella 1 riassume i molteplici fattori clinici riportati in letteratura che possono influenzare la sopravvivenza dopo ReLT (51).

4.1 Trombosi tardiva dell'arteria epatica e sue implicazioni sulla compromissione dell'albero biliare

La trombosi dell'arteria epatica (HAT) rappresenta la più comune tra le complicanze vascolari post LT, e l'indicazione più frequente tra le cause tecniche di ReLT. L' incidenza dell'HAT è riportata in letteratura nel 1.6%-10.5% nei pazienti adulti e nel 10%-25% nei pazienti pediatrici. La mortalità legata a questa complicanza viene riportata tra il 25% ed il 58% (47).

A seconda del timing d' insorgenza, si possono distinguere le HAT precoci (< di 6 mesi dal LT) e le HAT tardive (> di 6 mesi dal LT).

Tale distinzione deriva dal fatto che le HAT precoci e tardive rappresentano due entità abbastanza separate, con differenti fattori di rischio, diversa clinica e diverso approccio terapeutico.

In letteratura le HAT tardive sono riportate più spesso con un'incidenza minore rispetto a quelle precoci, anche se va segnalato come alcuni studi riferiscano il contrario (53).

A differenza delle HAT precoci che si manifestano più spesso con rapido incremento delle transaminasi, febbre, leucocitosi e talora segni di sepsi fino allo shock settico, la clinica delle HAT tardive risulta più subdola e talora del tutto asintomatica.

L' alterazione degli indici di funzionalità epatica può essere assente o comunque non riflettere la serietà del problema clinico. Più spesso i sintomi principali sono la colestasi, la colangite, la febbre ricorrente e la batteriemia. Tali sintomi sono principalmente legati alla necrosi ischemica che può riguardare porzioni più o meno estese dell' albero biliare, che possono andare dalla stenosi della via biliare extraepatica alla distruzione di importanti porzioni dei rami biliari con formazioni di bilomi e ascessi intraepatici.

Diversi fattori di rischio sono stati riportati associati all'insorgenza di HAT tardive. Tra questi vanno ricordati: età dei donatori >70 anni, donatori morti per emorragia cerebrale, anomalie vascolari richiedano ricostruzioni arteriose multiple, uso di conduit arteriosi, diametro dell'arteria < 3 cm, prolungata ischemia fredda, disordini della coagulazione tipo policitemia, incompatibilità ABO, rigetti acuti multipli, infezioni da CMV, infezioni addominali e fumo (53-56).

La diagnosi di HAT tardiva deve essere sospettata nei casi di insorgenza di febbre e alterazione della funzionalità epatica, specie se in assenza di altre cause. La flussimetria Doppler generalmente riesce a porre la diagnosi, che va tuttavia confermata mediante studio arteriografico o TAC con ricostruzione vascolare (57-59).

Il trattamento dell'HAT dipende molto dalle condizioni cliniche del paziente, e dal grado di compromissione dell'albero biliare e può variare dalla semplice stretta sorveglianza del paziente associata a terapia antibiotica, fino al ReLT. Il rapido ReLT eseguito appena controllata la sepsi, risulta sicuramente il trattamento più definitivo ed efficace. Tuttavia la decisione di posticipare il ReLT adottando una policy più conservativa può avere significato nei casi di funzionalità epatica conservata, assenza di setticemia ed emodinamica stabile. Nel caso di stenosi limitata alla via biliare extraepatica, può essere indicato un intervento di tipo conservativo come la sola anastomosi bilio-digestiva. Il drenaggio percutaneo di bilomi o ascessi epatici può essere adottato con successo in alcuni casi (51,52). Una recente rivisitazione dell'argomento pubblicata nel 2003 riporta che su 48 casi di HAT tardiva riportati in letteratura, 22 (45.8%) sono arrivati al ReLT (53). La mortalità post HAT tardiva riportata è del 50%, di cui il 27% dopo ReLT ed il 73% nei casi non trattati con ReLT. Gunsar e coll. riportano una sopravvivenza a 2 anni dei pazienti sottoposti a ReLT per HAT tardiva del 54% (52).

In conclusione si può affermare che, vista la molteciplità di scenari clinici possibili, il trattamento della HAT tardiva vada individualizzato. Data la scarsità d'organi disponibili, tutti gli sforzi per cercare di evitare o comunque posticipare il ReLT vanno percorsi. Tuttavia, in caso di severa compromissione del paziente, deve essere posta l'indicazione al ReLT, per una causa che ha comunque nella maggior parte dei casi un' origine iatrogena. Va infine ricordato come la profilassi con antiaggreganti piastrinici specie nei pazienti ad alto rischio, riduca significativamente il rischio di HAT tardiva (58).

4.2 Trombosi tardiva della vena porta

La trombosi portale (PVT) è una complicanza rara del LT, con un'incidenza riportata < di 1% nei pazienti adulti 4. L'insorgenza tardiva della PVT può essere subdola e dare segni di sé già secondari all'ipertensione portale, quali ascite ed emorragia da varici esofagee. tipicamente conduce all'insufficienza epatica acuta. Fattori di rischio associati all'insorgenza di PVT tardiva sono presenza di stati ipercoagulativi, episodi ipotensivi, LT per sindrome di Budd-Chiari, e cirrosi del graft. I trattamenti includono la terapia anticoagulante, interventi di radiologia interventistica o tromboembolectomia chirurgica con ricostruzione vascolare (51). Nei rari casi di già di PVT tardiva in cui non vi sia spazio per la terapia conservativa, va posta indicazione al ReLT.

4.3 Trombosi cavale tardiva

La stenosi dell'anastomosi cavale (CVT) dopo LT risulta anch'essa una complicanza ormai obsoleta, riportata con un'incidenza < del 1% e quasi sempre di tipo precoce (47, 54). Solo nella sindrome di Budd-Chiari l'incidenza di CVT è riportata tra 1 e 27%, con un'incidenza media del 8.5%. In questi

casi la recidiva è tipicamente tardiva e si sviluppa dopo mesi o anni dal trapianto, più spesso per una terapia anticoagulante non in range terapeutici. Clinicamente si manifesta con segni dell'ipertensione, quali ascite massiva e varici esofagee (59). Posta la diagnosi con esame eco-Doppler, seguito da conferma mediante cavografia o TAC con ricostruzione vascolare, può essere tentato un approccio terapeutico in prima istanza di tipo conservativo mediante tentativo di dilatazione per via radiologica. Nel caso di fallimento di tale approccio è indicato il ReLT (49, 59).

5. Conclusioni

Il ritrapianto di fegato "tardivo" (> 6 mesi dal primo intervento) rappresenta un problema quantitativamente limitato ma assai rilevante in termini etici e quindi di gestione dei pazienti.

- La persistente scarsità di organi per trapianto rende la possibilità di eseguire multipli trapianti in un singolo paziente una scelta comunque difficile da intraprendere.
- I ritrapianti sono gravati da una mortalità superiore del 20% rispetto ai primi trapianti ed a costi superiori del 40%
- Le moderne terapie immunodepressive hanno reso il ritrapianto di fegato per rigetto cronico un evento assai meno frequente rispetto al passato.

6. Raccomandazioni

- **Quando un paziente presenta un'insufficienza epatica a distanza dall'esecuzione di un primo trapianto di fegato dovrebbe comunque eseguire una valutazione clinica tesa a verificare la possibilità di eseguire un secondo trapianto.**
- **L'allocazione degli organi, in particolari per i pazienti che presentano come indicazione la recidiva dell'epatite C, dovrebbe essere eseguita in tempi più rapidi rispetto a quelli impiegati usualmente per il primo trapianto.**
- **Qualora l'allocazione degli organi venga eseguita sulla base del punteggio MELD, è auspicabile che i pazienti in lista per ritrapianto possano usufruire di punteggi "aggiuntivi" che possano garantire loro di accedere all'intervento in condizioni accettabili e con risultati clinici il più vicino possibile a quelli ottenibili con il primo trapianto.**

BIBLIOGRAFIA

1. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation.. J Hepatol 2001;35:666.
2. Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. Gastroenterology 1999;117:619.
3. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. Liver Transpl 2000;6:553.
4. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2000;32:852.
5. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. Ann Surg 2001;234:384.
6. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent Hepatitis C after liver transplantation? J Hepatol 2005;42:448.
7. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, et al.Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1996;23:971.
8. Berenguer M Ferrell L, Watson J, et al.HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increased in recent years. J Hepatol 2000;32:673.
9. Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. Liver Transpl 2003;9:228.
10. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, et al. Hepatic retransplantation – An analysis of risk factors associated with outcome. Transplantation 1996;61:1499.
11. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 1996;334:815.
12. Markmann JF, Markowitz JS, Morrissey M, et al.Long term survival after retransplantation of the liver. Ann Surg 1997;226:408.
13. Sheiner PA, Schluger LK, Emre S, et al.Retransplantation for recurrent hepatitis C. Liver Transpl Surg 1997;3:130.
14. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C.. Hepatology 1998;28:823.
15. C. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis. Hepatology 1998;28:823.
16. Ghobrial R.M. Retransplantation for recurrent hepatitis C. Liver Transpl 2002;8 (Suppl. 1):S38.
17. United Network for Organ Transplantation Resources. Available at www.unos.org
18. European Liver Transplant Registry. Available at www.eltr.org
19. McCashland TM. Retransplantation for recurrent hepatitis C: positive aspects. Liver Transpl 2003;9 (Suppl. 3):S67.
20. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, et al. Decision for retransplantation of the liver. An experience and cost based analysis. Ann Surg 2002;236:713.
21. Rosen H, Gretch DR, Oehlke M, et al.Timing and severity of initial hepatitis C recurrence as predictors of long term liver allograft injury. Transplantation 1998;65:1178.
22. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, et al.A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. Transplantation 1999;67:422.
23. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. Hepatology 1999;29:365.
24. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al.Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. Liver Transpl 2000;6:174.
25. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. Hepatology 2003;38:460.
26. Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ.Retransplantation of liver: primary graft nonfunction Watt KDS, Lyden ER, McCashland TM. and hepatitis C virus are associated with worse outcome. Liver Transpl 2003;9:897.
27. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? Liver Transpl 2003;9:1019.
28. 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;9:1025.
29. Neff GW. Liv Transpl 2004;10:1497.
30. Burton JJr and Rosen HR. Liver retransplantation for hepatitis C virus recurrence: a survey of liver transplants programs in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:700.
31. Biggins SW, Beldecos A, Rubkin JM, et al. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. Liver Transplant 2002;8:313.

32. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy C, et al. The Banff Working Group. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. Hepatology 2006; 44: 489-501.
33. Demetris A, Adams D, Bellamy C, 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.
34. Lunz JG 3rd, Contrucci S, Ruppert K, et al. Replicative senescence of biliary epithelial cells precedes bile duct loss in chronic liver allograft rejection: increased expression of p21 (WAF1/Cip1) as a disease marker and the influence of immunosuppressive drugs. Am J Pathol 2001; 158: 1379-1390.
35. Neil DA, Hubscher SG. Histologic and biochemical changes during the evolution of chronic rejection in liver allografts. Hepatology 2002; 35: 639-651.
36. Nakazawa Y, Jonsson JR, Walker NI, et al. Fibrous obliterative lesions of veins contribute to progressive fibrosis in chronic liver allograft rejection. Hepatoloy 2000; 32: 1240-1247.
37. Demetris AJ. Central venulitis in liver allografts: considerations of differential diagnosis. Hepatology 2001; 33: 1329-1330.
38. Schreibman I, Regev A: Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation- The disease and its management. MedGenMed gastroenterol 2006; 8: 30 (review)
39. Neuberger J.Recurrent primary biliary cirrhosis. Liver transpl 2003; 9: 539-546
40. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. Liver transpl 2003; 9: 1086-1093
41. Slapak GI, Saxena R, Portmann BC et al. Graft and systemic disease in long-term survivors after liver transplantation. Hepatol 1997; 25: 195-202
42. Gautaman , Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver transplant 2006; 12: 1813-1824
43. Murray KF, Carithers RL Jr, AASLD. AASLD practice guidilines: evaluation of patient for liver transplantation. Hepatol 2005; 41: 1407-32
44. Graziadei I. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. Liver Transplant 2002; 7: 575-581
45. Alamo J, Gomez M, Pareja A, Martinez F et al. Morbidity and mortality in liver retransplantation. Transplant Proc 2006; 38: 2475-2477
46. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. Ann Surg 1997. 226; 4: 408-420.
47. Busuttil RW, Klintmalm GK. Transplantation of the liver. 2nd Ed. Elsevier Saunders 2005.
48. Azoulay D, Linhares M, Huguet E et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience and cost based analysis. Ann Surg 2002. 236:713.721.
49. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. Liver Transpl 2000. 6:174-179.
50. Pfitzmann R Benscheid B Langrehr JM et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. Liver Transpl 2007. 13:248-257.
51. Burton JR, Rosen HR. Diagnosis and management of allograft failure. Clinics in liver disease. 2006. 10:407-435.
52. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotropic liver transplantation. Liver Transpl, 2003; 6:605-611.
53. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC et al. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. Liver Transpl 2003. 9: 612-620.
54. Varotti G, Grazi GL, Vetrone G et al. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17 year single centre experience. Clinical Transpl 2005;19:492-500
55. Valente JF, Alonso MH, Weber FL et al. Late hepatic artery thrombosis in liver allograft recipient is associated is associated with intrahepatic biliary necrosis. Transplantation 1996. 61: 61-65.
56. Parera A, Salcedo M, Vaquero J et al. Arterial complications after liver transplantation: early and late forms. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 22:381-385.
57. Drazan K, Shaked A, Olthoff KM et al. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after liver transplantation. Am Surg 1996; 62:237-240.
58. Vivarelli M, La Barba G, Cucchetti A et al. Can antiplatetet prophylaxis reduce the incidence of hepatic artery thrombosis after liver transplantation? Liver Transpl 2007; 13: 651-654.
59. Cruz E, Asher NL, Robers JP et al High incidence of recurrence and hematologic events following liver transplantation for Budd-Chiari syndrome. Clinical Transpl 2005. 19:501-506.

Tabella 1
Fattori clinici riportati in letteratura che possono influenzare la sopravvivenza dopo ReLT (51).

Donatore:
• Età
• Tempo di ischemia fredda
Ricevente:
• Età
• Diagnosi HCV
• Diagnosi PGNF
• Ventilazione meccanica
• ICU
Esami di laboratorio
• Bilirubinemia
• Creatininemia
• Tempo di protrombina
Status
• UNOS
• Child-Pugh score >9
• MELD >25

Capitolo 10

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 bioptica 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 immunodepressione),
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 macrovescicolare 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 espiantato è obbligatorio. Nel 10% dei casi l'esame morfologico (macroscopico, istologico, immunoistochimico e molecolare) del fegato espiantato 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 espiantato 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 espiantato 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 anatomo-clinici, spesso caratterizzati dalla coesistenza di più noxae patogene, 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 Livingston, London 2002.
6. Quiroga J, et al. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. Hepathology 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 fibrocicatriziali 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 portali
- 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 bioptico 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 in-

fiammatorio 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 lumenal 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 portali.

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

a. perdita di arteriole e arterie di piccola taglia (< 20) in oltre il 20% degli spazi portali,
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 portali 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 bioptico che comprenda un numero di spazi portali 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 >=50% of portal tracts
Terminal hepatic venules and zone 3 hepatocytes	Intimal/lumenal 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 lumenal compromise	Luminal narrowing by subintimal foam cells Fibrointimal proliferation
Large perihilar bile ducts	Inflammation damage and focal foam cell deposition	Mural fibrosis

Il documento è stato realizzato con il contributo del "Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie"
Astellas Pharma S.p.A., Bayer Schering Pharma, Bristol Myers-Squibb S.r.l.,
Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Grifols Italia S.p.A.,
I.B.I. - Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A., Kedrion S.p.A.,
Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.