

915



XXIV CONGRESSO NAZIONALE
della
Società Italiana di Chirurgia Pediatrica



INTERNATIONAL MEETING OF PEDIATRICS



VOLUMETTO ESTRATTO DA:

LE URGENZE IN ETÀ PEDIATRICA

Firenze, 6-8 ottobre 1988

Editors

ANGIOLINO PAMPALONI
ROBERTO MENCÌ

MONDUZZI EDITORE

Il trapianto di fegato in età pediatrica

I.R. MARINO, A. STIEBER, G.F. FERLA and T.E. STARZL

*Dept. of Surgery, Transplantation Division
Univ. Pittsburgh (USA)*

XXIV Congresso
Nazionale
della Società Italiana
di Chirurgia Pediatrica

International
Meeting of
Pediatrics

Firenze
6-8 ottobre 1988

SOMMARIO

La sopravvivenza dopo trapianto di fegato e' enormemente migliorata dopo l'introduzione clinica della ciclosporina A.

La maggior parte dei candidati pediatrici al trapianto di fegato e' affetta da atresia delle vie biliari o da errori congeniti del metabolismo.

La riabilitazione dopo trapianto di fegato in eta' pediatrica e' eccellente e la maggior parte dei bambini gode di uno stile di vita analogo a quello dei loro coetanei.

INTRODUZIONE

Le malattie epatiche dell'eta' pediatrica che possono costituire indicazione al trapianto di fegato (TF) sono riassumibili in quattro grandi categorie. Le malattie croniche a carattere colestatico, che costituiscono circa il 75% delle malattie trattate con TF. Gli errori congeniti di metabolismo, che a loro volta costituiscono il 20% delle indicazioni. Le cirrosi post-epatitiche ed, eccezionalmente, le neoplasie rappresentano gli ultimi due gruppi. Gli effetti di tali patologie sono devastanti per i piccoli pazienti. In particolare l'ipertensione portale ed il malassorbimento legato a colestasi determinano quadri clinici assai gravi. Un esempio tipico e' rappresentato dai quadri di rachitismo e

difetto di accrescimento dei bambini con atresia delle vie biliari, anche se operati con successo secondo Kasai (1).

Il TF in età pediatrica è una procedura chirurgica attualmente praticata in alcuni Centri nel Nord America ed in alcuni paesi Europei. Sulla base delle più recenti casistiche degli 8 programmi maggiori del mondo (2), è possibile affermare che la sopravvivenza dei riceventi pediatrici è oggi pari a circa l'80%.

Nel presente articolo viene esaminata l'esperienza nel TF pediatrico dell'Università di Pittsburgh, durante la cosiddetta era ciclosporinica.

PAZIENTI E METODI

Dal Marzo 1980 al Luglio 1987 334 pazienti pediatrici sono stati sottoposti a TF presso il Children's Hospital della Università di Pittsburgh. La Tabella 1 riporta le indicazioni al TF per questo gruppo di pazienti.

Aspetti Chirurgici

Donatore

Il principale fattore limitante l'estendersi del TF in età pediatrica è rappresentato dalla notevole difficoltà di reperimento in tempi adeguati di un donatore idoneo. Negli Stati Uniti solo il 15-20% dei

Tabella 1

INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO IN ETÀ PEDIATRICA

	N.
Atresia vie biliari	178 (53.3%)
Errori metabolici congeniti	63 (18.9%)
Cirrosi post-necrotica	40 (12.0%)
Colestasi familiare	15 (4.5%)
Epatite fulminante	13 (3.9%)
Fibrosi congenita	7 (2.1%)
Cirrosi biliare secondaria	7 (2.1%)
Tumori primitivi epatici	4 (1.2%)
Budd-Chiari	2 (0.6%)
Epatite neonatale	2 (0.6%)
Trauma	1 (0.3%)
Tumore pseudo-infiammatorio	1 (0.3%)
Colangite sclerosante	1 (0.3%)

potenziali donatori vengono utilizzati e questo è dovuto alla tuttora presente resistenza alla chirurgia dei trapianti sia nella classe medica, sia nella società in generale.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di non-funzione epatica post-trapianto la tecnica di prelievo ha subito negli ultimi anni diverse modifiche. Attualmente la procedura utilizzata a Pittsburgh si caratterizza per la perfusione fredda degli organi con tecnica rapida (3). Per quanto riguarda il problema del perfusato è stato di recente compiuto un notevole passo avanti con l'introduzione da parte di Belzer di una nuova soluzione a base di lactobionato che ha portato i tempi massimi di conservazione epatica dalle precedenti 6-8 ore a circa 24 ore (4). Tale soluzione, detta Wisconsin, è utilizzata clinicamente di routine a Pittsburgh dall'Ottobre 1987.

Al fine di allargare il più possibile il numero degli organi utilizzabili per il TF in età pediatrica, sono state studiate (5) ed utilizzate clinicamente (6) delle tecniche di prelievo di un emifegato, in modo da utilizzare un donatore adulto per un ricevente pediatrico. Tali tecniche vengono attualmente utilizzate anche a Pittsburgh, limitatamente ai casi che richiedano un trapianto urgente e per i quali non si riesca a reperire un organo di dimensioni adeguate.

Ricevente

Un bambino deve essere inserito in lista per un TF quando la sua malattia epatica invalidi seriamente la qualità di vita con manifestazioni quali le emorragie digestive da ipertensione portale, l'ascite, l'ipersplenismo, od un grave ritardo di crescita.

Il potenziale ricevente non dovrebbe essere sottoposto ad interventi chirurgici inutili o tali da aumentare il rischio operatorio del TF, quali ripetute revisioni di portoenterostomie o di shunt meso- e porto-cavali (7,8). L'esecuzione di uno shunt splenorenale sembra essere invece molto più accettabile, dal momento che non richiede dissezione dell'ilo epatico; tuttavia può facilitare la stenosi e/o la trombosi della vena porta, compromettendo la possibilità di un trapianto (9).

Dal punto di vista tecnico il TF in età pediatrica è in gran parte sovrapponibile al TF in età adulta (10). Esistono, tuttavia, alcune differenze tecniche che debbono essere ricordate.

Una è relativa all'uso del bypass durante la fase anepatica (11). Diversamente dagli adulti, molti bambini tollerano relativamente bene la fase anepatica, tuttavia questo non significa che l'uso del bypass sia superfluo. Infatti esso minimizza l'insulto intestinale e renale legato al clampaggio portale e cavale ed è inoltre di grande ausilio nel mantenimento dell'equilibrio emodinamico del paziente. Tuttavia nella nostra esperienza non è possibile utilizzare il bypass quando il peso del ricevente sia inferiore ai 15 Kg., per difficoltà di incannulamento venoso e di mantenimento di un flusso ematico adeguato.

Un'altra considerazione tecnica deve essere fatta in merito alla ricostruzione arteriosa. Essa richiede una esecuzione perfetta, in quanto ogni errore di tecnica

determinerà inevitabilmente la trombosi arteriosa che costituisce una delle più temibili complicanze del TF (12). I risultati migliori si ottengono realizzando una anastomosi termino-terminale tra asse celiaco del donatore ed arteria epatica comune o asse celiaco del ricevente (13). Inoltre è molto importante nel paziente pediatrico evitare gli stati di ipercoagulabilità post-operatori che possono determinare la trombosi arteriosa. A tal fine si è dimostrato utile nella nostra esperienza non somministrare durante il TF piastrine né plasma, se non strettamente necessari. Inoltre al termine dell'intervento viene iniziata terapia antiaggregante che viene proseguita per 5 giorni.

La anastomosi dell'asse portale presenta problemi importanti nei bambini che hanno subito numerosi tentativi di portoenterostomie o chirurgia derivativa porto-cavale. In tali casi può rendersi necessaria la ricostruzione portale mediante anastomosi alla giunzione spleno-mesenterica, previa sezione del tronco portale del ricevente. In alcuni casi si ha necessità di utilizzare una interposizione di vena iliaca del donatore per la brevità dell'asse portale del donatore che non consente di raggiungere la giunzione spleno-mesenterica (14).

La ricostruzione della via biliare nel paziente pediatrico viene normalmente effettuata mediante una coledoco-digiunostomia su ansa alla Roux per l'assenza o per il piccolo calibro della via biliare principale (15). Infatti, anche in presenza di una via biliare normale è, in genere, impossibile nel bambino molto piccolo ricostruirla con anastomosi termino-terminale anche perché non esistono attualmente tubi di Kerr di dimensioni inferiori ai 5 Fr. Nell'eseguire la anastomosi bilio-digestiva su ansa alla Roux si posiziona un tutore radiopaco che viene fissato all'anastomosi stessa con catgut cromico 6-0. Tale tutore viene di solito eliminato con le feci entro la quarta settimana.

Immunosoppressione

La terapia immunosoppressiva utilizzata a Pittsburgh dall'inizio della cosiddetta era ciclosporinica (Marzo 1980) consiste in ciclosporina A (CyA) ed in prednisone a basso dosaggio (16).

L'introduzione della CyA nella pratica clinica da parte del gruppo di Sir Calne (17) ha radicalmente cambiato i risultati della chirurgia dei trapianti ed in particolare la sopravvivenza nel TF è più che raddoppiata rispetto ai dati dell'era pre-ciclosporinica.

Il mantenimento della ciclosporinemia nei bambini richiede normalmente dosi/kg superiori a quelle somministrate agli adulti, in quanto i bambini metabolizzano tale farmaco più in fretta, spesso hanno problemi di malassorbimento ed talvolta assumono farmaci antiepilettici che interferiscono con il metabolismo della CyA (18). Le dosi più elevate sono comunque ben tollerate perché i bambini hanno in genere una funzione renale migliore degli adulti sottoposti a TF.

Il prednisone è utilizzato a Pittsburgh in

associazione alla CyA per la terapia di mantenimento. Tuttavia nel caso di rigetto moderato può essere utilizzato l'idrocortisone in bolo unico (0.5 g /e.v.). Nella circostanza di un rigetto grave non rispondente al bolo cortisonico è stato di recente introdotto l'uso dell'anticorpo monoclonale OKT3 (19). L'OKT3 si è dimostrato in grado di controllare gli episodi di rigetto nel TF in circa il 90% dei pazienti trattati. Di conseguenza ha determinato un aumento della sopravvivenza ed una diminuzione dell'incidenza di reimpianto.

RISULTATI

La sopravvivenza attuariale dell'intero gruppo di pazienti pediatrici, nell'era ciclosporinica, è del 72% ad 1 anno e del 66% a 5 anni (Fig.1). I risultati migliori si sono ottenuti nel gruppo di 29 bambini affetti da deficit di alfa-1-antitripsina, con una sopravvivenza a 5 anni superiore all'80%. I risultati peggiori, invece, sono da riferire ai pazienti affetti da sindrome di Alagille (20), sui quali si riferisce specificatamente in un altro articolo del presente volume.

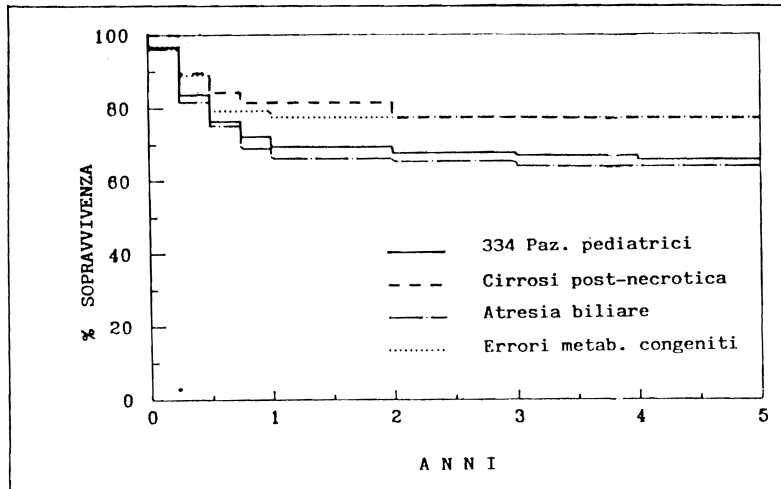


Figura 1: Il grafico illustra la relazione tra la diagnosi e la sopravvivenza attuariale nel trapianto di fegato in età pediatrica.

Rispetto all'età il gruppo con risultati peggiori è quello dei pazienti trapiantati al di sotto dell'anno di vita, con una sopravvivenza del 65% ad 1 anno e del 37% a 5 anni (Fig.2).

L'incidenza di reimpianto nei pazienti pediatrici è di circa il 25%. Le indicazioni al reimpianto sono state il rigetto (43.3%), le complicanze tecniche (43.3%), e la non-funzione dell'organo trapiantato (13.4%). Tra le complicanze tecniche la più frequente è stata la trombosi dell'arteria epatica.

La qualità di vita dei bambini sottoposti a TF è

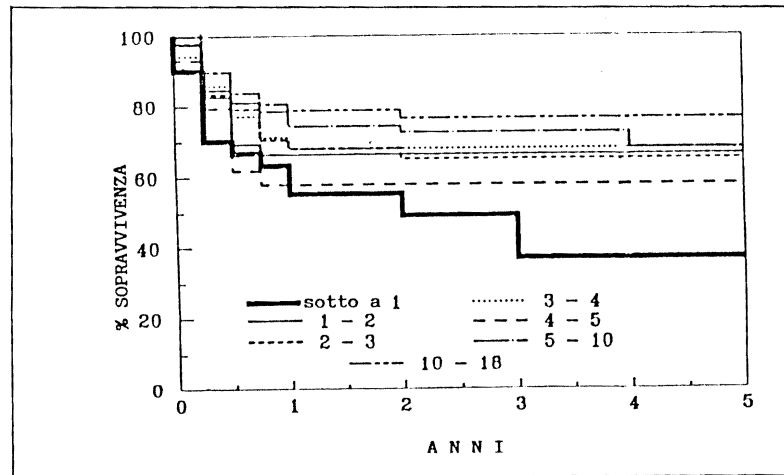


Figura 2: Il grafico illustra la relazione tra l'età al momento del trapianto e la sopravvivenza attuariale nel trapianto di fegato in età pediatrica.

spesso eccellente (16). I bambini dopo il TF riprendono prontamente l'interesse per il loro ambiente e dimostrano presto un aumento dell'appetito. I pazienti che giungono al TF in condizioni debilitate in breve tempo riprendono a camminare. Circa il 74% di questi bambini ha una buona crescita lineare dopo il TF e molti di essi superano il 50esimo percentile.

DISCUSSIONE

Le complicanze del TF per atresia delle vie biliari, che costituisce l'indicazione più frequente nell'età pediatrica, sono soprattutto legate alla presenza di precedente chirurgia dissettiva dell'ilo epatico, alla possibile concomitanza di ipertensione polmonare, alla precedente confezione di stomie. Tali stomie, realizzate da alcuni allo scopo di ridurre gli episodi di colangite, non solo non li riducono ma possono essere causa di sanguinamento e di contaminazione durante il TF. Pertanto dovrebbero essere rimosse nella fase di attesa per il TF.

Le patologie metaboliche che costituiscono possibili indicazioni al TF sono riassumibili in 3 gruppi. Le malattie metaboliche epatiche con danno epatocitario (deficit di alfa-1-antitripsina, tirosinemia, ecc.), le malattie metaboliche extraepatiche con danno epatocitario (fibrosi cistica) e le malattie metaboliche epatiche ma prive di danno epatocitario (alterazioni del ciclo dell'urea). Il maggior numero dei pazienti affetti da dismetabolismi della presente serie è rappresentato dal primo gruppo. Tali pazienti hanno dimostrato di avere dei risultati eccellenti. Come si è visto la cirrosi post-necrotica è una indicazione meno frequente nell'età pediatrica. La maggior parte di questi pazienti era affetta da epatite non-A non-B ed i risultati sono stati assai buoni.

Il TF in età pediatrica è gravato da una alta morbidità (21). Questo è spesso dovuto alla debilitazione a cui il bambino va incontro durante la lunga attesa per un organo di dimensioni adeguate. Come si è visto sono state sviluppate tecniche di resezione del fegato da trapiantare per ridurre il problema della scarsità di donatori pediatrici. Tuttavia questo rimane un problema non ancora risolto. La maggior parte delle morti dopo TF in età pediatrica avviene all'interno dei primi 6 mesi dal TF. Tuttavia se il paziente sopravvive a questa fase critica le sue possibilità a lungo termine sono eccellenti. La maggior parte di essi ha uno stile di vita normale e questo rappresenta un impagabile incentivo a proseguire l'impegno nell'assistere questi piccoli pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Burgess DB, Martin HP, Lilly JR: The development status of children undergoing Kasai procedure for biliary atresia. *Pediatrics* 70:624-629, 1982.
2. Otte JB, Starzl TE, Ascher N, Vacanti JP, Klintmalm G, Andrews W: Liver transplantation in children. *Transplant Proc* 19(4), 1987.
3. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L: An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 165:343-348, 1987.
4. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, Laravuso RB, Kalayoglu M, Southard JH, Belzer FO: Successful 24- to 30-hour preservation of the canine liver: a preliminary report. *Transplant Proc* 20(1)Suppl 1:945-947, 1988.
5. Marino IR, De Luca G, Santini E, Celli S, Bevilacqua P, Frena A, Di Pietro C, Cavicchioni C, Detweiler MB, De Francisci G, Gualtieri E, Perrelli L: Orthotopic transplantation of resected liver allografts. *Transplant Proc* 19(5):4381-4386, 1987.
6. de Hampton B, Salizzoni M, Tan KC, Otte JB: The technique of liver size reduction in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 20(1)Suppl 1:508-511, 1988.
7. Esquivel CO, Starzl TE: Liver transplantation for biliary atresia. In: *Biliary Surgery* (Ed. J Glassman) McGraw-Hill Book Company, New York, 1987.
8. Scantlebury VP, Zajko AB, Esquivel CO, Marino IR, Starzl TE: Successful reconstruction of late portal vein stenosis after hepatic transplantation. *Arch Surg*, in stampa.
9. Esquivel CO, Klintmalm G, Iwatsuki S, Makowka L, Gordon RD, Tzakis A, Starzl TE: Liver transplantation in patients with splenorenal shunts. *Surgery* 101:430-432, 1987.
10. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, Gordon RD, Shaw B Jr: Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Seminars in Liver Disease* 5:349-356, 1985.
11. Kam I, Lynch S, Todo S, DeWolf A, McSteen F, Jakob F, Ericzon BG, Takaya S, Starzl TE: Low flow venovenous bypasses in small dogs and pediatric patients undergoing replacement of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 163:33-36, 1986.
12. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE: Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 40:667-671, 1986.
13. Shaw BW Jr, Wood RP: Arterial thrombosis in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc*, in stampa.
14. Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Bron K, Starzl TE: Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 161:66-68, 1985.
15. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA: Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 2:614-636, 1982.
16. Esquivel CO, Marino IR, Iwatsuki S, Gordon RD, Van Thiel D, Starzl TE: Long term results of hepatic transplantation during the cyclosporine era: the Pittsburgh experience. *Transplantation and Clinical Immunology XIX*. Touraine JL et al. eds. Elsevier science Publishers, B.V., The Netherlands, 185-196, 1987.
17. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Mc Master P, Craddock GN, Aziz S, Evans DB, Dunn DC, Henderson RG, Lewis P: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34

recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.

18. Burckart GJ, Starzl TE, Venkataramanan R, Gartner C Jr, Zitelli B, Malatack J, Urbach A, Ptachcinski R, Shaw BW, Iwatsuki S: Cyclosporine absorption following orthotopic liver transplantation. *J Clin Pharmacology* 26:647-651, 1986.

19. Fung JJ, Demetris AJ, Prter KA, Iwatsuki, Gordon RD, Esquivel CO, Jaffe R, Shaw BW Jr, Starzl TE: Use of OKT3 with cyclosporine and steroids for reversal of acute kidney and liver allograft rejection. *Nephron* 96:19-33, 1987.

20. ChapChap P, Esquivel CO, Iwatsuki S, Carone E, Marino IR, Tzakis AG, Koneru B, Rowe MI, Starzl TE: Liver transplantation for arteriohepatic dysplasia (Alagille's Syndrome). *Surg Gynecol Obstet*, in stampa.

21. Esquivel CO, Koneru B, Karrer F, Todo S, Iwatsuki S, Gordon RD, Makowka L, Marsh WJ, Starzl TE: Liver transplantation under one year of age. *J Pediatrics* 110:545-548, 1987.

Stampato a cura della

MONDUZZI  EDITORE

VIA FERRARESE, 119/2 - 40128 BOLOGNA

TEL. (051) 370337 - TELEX 226265 MONDBO I