

1473

VINCENZO MAZZAFERRO - LEONARD MAKOWKA -  
ANDREI C. STIEBER - THOMAS E. STARZL

# FEGATO E VIE BILIARI

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Estratto dal secondo volume  
dell' « Aggiornamento I\*\* »

1991

USES EDIZIONI SCIENTIFICHE FIRENZE

zione quanto di eliminazione di frammenti residui, essendo disponibili solo solventi per calcoli di colesterolo.

Per quanto riguarda le altre caratteristiche dei calcoli, la litotrixxia trova indicazione nel trattamento dei calcoli singoli con diametro superiore a 5 mm e inferiore a 30 mm o dei calcoli multipli in numero non superiore a 3. In tali casi si ha un'elevata probabilità, specie con calcolo singolo, di ottenere frammenti di piccole dimensioni (inferiori a 5 mm) che possono essere disciolti in tempi brevi (6-8 mesi) con il trattamento con acidi biliari. Un numero più elevato di calcoli o un calcolo singolo di dimensioni maggiori rappresentano criteri di esclusione in quanto non danno luogo a frammenti sufficientemente piccoli nemmeno a seguito di ripetute sessioni di litotrixxia.

Vanno inoltre esclusi i pazienti con colica biliare o complicanze in atto (colecistite, pancreatite, ostruzione meccanica delle v. b.), quelli con epatopatia cronica e quelli con gravi difetti della coagulazione.

Il rispetto delle indicazioni sopra elencate porta a una drastica riduzione della popolazione con caratteristiche idonee al trattamento di litotrixxia. Sulla base dei dati emersi negli studi epidemiologici e della esperienza personale solo il 10-12% della popolazione dei calcolotici risponde ai criteri di selezione per questo trattamento.

### Efficacia e sicurezza della litotrixxia

Sulla base dei risultati ottenuti nei diversi centri, si può affermare che il trattamento combinato con litotrixxia e acidi biliari determina l'eliminazione del calcolo nel 60-70% dei casi in 9-12 mesi. L'efficacia è maggiore nei calcoli singoli di dimensione inferiore ai 20 mm, mentre percentuali di successo non superiori al 50% sono state ottenute con calcoli multipli.

Per quanto riguarda la sicurezza dopo il trattamento di litotrixxia va notato che le coliche biliari si sono presentate in circa il 25-30% dei pazienti prima della dissoluzione dei frammenti con la terapia medica. Vi è però da osservare che questi pazienti erano già sintomatici e che l'incidenza degli episodi dolorosi non sembra sia stata significativamente influenzata dalla litotrixxia. In ogni caso, risulta ormai acquisito che l'ostruzione del cistico o del coledoco in seguito al passaggio dei frammenti si verifica molto raramente, che solo nel 2% dei casi si verifica una pancreatite acuta (che generalmente si risolve con la terapia medica) e che solo in casi sporadici (circa 1%) è necessario l'intervento chirurgico con estrazione del frammento per via endoscopica.

La litotrixxia con onde d'urto si presenta, dunque, come una metodica di grande interesse, in grado di estendere l'applicazione e di potenziare l'efficacia della terapia con acidi biliari e quindi di offrire una valida alternativa alla chirurgia nel trattamento della calcolosi colecistica sintomatica in una frazione selezionata di pazienti. Tuttavia, anche in considerazione di alcune delusioni del passato, la cautela è d'obbligo e appare opportuno attendere una diffusione di questa metodica su scala più ampia valutando accuratamente le prestazioni di diversi strumenti oggi disponibili in commercio prima di ammetterla definitivamente, a pieno titolo, nella pratica terapeutica corrente.

### Bibliografia

- Chaussy C., *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*, 1982, Karger, Basel.  
 Ferrucci J. T., Delius M., Burhenne H. J., *Biliary Lithotripsy*, 1989, Year Book, Chicago.  
 Hood K., Keithley A., Dowling R. H. et al., *Lancet*, 1987, II, 155.  
 Lubock P., *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 37, 999.

- Podda M., Zuin M., Battezzati P. M. et al., *Gastroenterology*, 1989, 96, 222.  
 Ponchon T., Barkun A. N., Pujol B. et al., *Gastroenterology*, 1989, 97, 457.  
 Sauerbruch T., Delius M., Paumgartner G. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 818.  
 Sackmann M., Delius M., Sauerbruch T. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 393.

MAURO PODDA E MASSIMO ZUIN

## TRAPIANTO DEL FEGATO

### SOMMARIO

**Introduzione e cenni storici** (col. 3126). - **Valutazione del candidato al trapianto** (col. 3127). - **Indicazioni al trapianto di fegato** (col. 3130): *Cirrosi postnecrotiche*. - *Cirrosi biliare primitiva*. - *Colangite sclerosante*. - *Neoplasie epatiche*. - *Atresia biliare*. - *Errori congeniti del metabolismo*. - *Sindrome di Budd-Chiari*. - *Epatiti fulminanti*. - **Momento dell'intervento: criteri guida alla programmazione dell'intervento** (col. 3135). - **Controindicazioni** (col. 3136). - **Premessa sull'intervento chirurgico e sulla gestione intraoperatoria** (col. 3137). - **Donatore** (col. 3137): *Criteri di selezione del donatore*. - *Espianto multiorgano*. - *Epatectomia totale del donatore*. - **Tecnica modificata e tecnica classica di espianto** (col. 3140): *Incisione e fasi preliminari*. - *Mobilizzazione iniziale del fegato*. - *Dissezione dell'ilo epatico*. - *Incannulamento dell'aorta distale*. - *Preparazione dell'aorta sovraclivica*. - *Epatectomia*. - *Prelievo dei graft vascolari*. - **Tecnica rapida e tecnica di emergenza di espianto** (col. 3148): *Fasi iniziali, posizionamento delle cannule aortica e portale e cross-clamp*. - *Epatectomia*. - **Preservazione del fegato** (col. 3151). - **Aspetti generali di monitoraggio e anestesia del ricevente** (col. 3152). - **Intervento chirurgico sul ricevente** (col. 3155): *Fasi preliminari*. - *Bypass*. - *Epatectomia totale*. - *Emostasi e preparazione delle cuffs vascolari*. - *Anastomosi venose e riperfusione del fegato trapiantato*. - *Anastomosi arteriosa ed emostasi*. - *Ricostruzione biliare*. - **Principali complicanze** (col. 3163): *Insufficienza primaria del trapianto*. - *Rigetto*. - *Infezioni*. - *Trombosi dell'arteria epatica*. - **Risultati** (col. 3166). - **Prospettive future** (col. 3169).

### Introduzione e cenni storici

Il primo trapianto di f. nell'uomo è stato eseguito da Thomas E. Starzl il 1 marzo 1963. Sia il primo che i successivi sei tentativi non furono coronati da successo, sino al 1967, anno in cui sempre Starzl poté registrare la prima lunga sopravvivenza. Gli anni '70 sono stati testimoni di molte frustrazioni cliniche (con una sopravvivenza che oscillava intorno al 25-30%) ma anche di intenso lavoro preparatorio e di ricerca per il successivo decennio. L'introduzione della ciclosporina, la standardizzazione degli interventi sul donatore e sul ricevente e i progressi in tema di preservazione degli organi hanno infatti portato negli anni '80 a un mutamento impressionante nell'approccio ai trapianti sull'uomo, mutamento che non ha uguali nella storia della medicina moderna.

Il trapianto ortotopico di f. (*Orthotopic Liver Transplantation*: OLT) è oggi ampiamente uscito dalla sua fase sperimentale e, a partire dal 1983 (anno della deliberazione ufficiale dell'Istituto Nazionale per la Salute Pubblica Americana) è riconosciuto come un presidio terapeutico di elevatissima affidabilità, l'unico in grado di curare molte malattie terminali epatiche con ottime probabilità di sopravvivenza e di completa riabilitazione.

Grazie all'apporto delle scienze di base e della biochimica cellulare, nuove prospettive si sono aperte in tema di preservazione dei tessuti, rendendo possibile il reperimento e lo scambio di organi anche a livello intercontinentale, e sicuramente migliorando i problemi organizzativi che inesorabilmente si accompagnano a un intervento come questo; grazie ai prolungati tempi di preservazione, molti Centri oggi eseguono il trapianto di f. in semielezione e non più

TAB. VIII. VALUTAZIONE DELLA COMPROMISSIONE EPATICA NEI PAZIENTI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI FEGATO

- a) **Indici di necrosi epatocellulare:** aminotransferasi
- b) **Indici di colestasi:** fosfatasi alcalina, glutamiltanspeptidasi, bilirubina sierica ed urinaria
- c) **Indici di sintesi epatica:** albumina, tempo di protrombina, bromosulfonfaleina, clearance del verde di indocianina, clearance dell'antipirina-cafeina, capacità di eliminazione del galattoso, aminoacidogramma, ceruloplasmina
- d) **Indici di infiammazione e di regolazione immunitaria utili nella valutazione della compromissione epatica:** immunoglobuline, elettroforesi proteica, anticorpi antimitocondrio, anticorpi anti-muscolo liscio, alfa-fetoproteina, fattori del complemento, antigeni di istocompatibilità (HLA)
- e) **Indici nutrizionali:** peso/altezza e peso ideale, Vit. A (retinolo), *retinol binding protein*, Vit. E, prealbumina, transferrina, colesterolo/HDL, apolipoproteina A1 e apolipoproteina B, carnitina, zinco
- f) **Altri parametri:** sierologia dell'epatite B, sierologia dell'epatite C, antigene carcinoembrionale (CEA), livello e fenotipo dell' $\alpha$ -1-antitripsina, ammoniemia, ferritina sierica

in urgenza, con notevole risparmio di risorse umane e finanziarie.

#### Valutazione del candidato al trapianto

La maggioranza dei pazienti inviati ad un Centro abilitato al trapianto di f. è accompagnata da una ampia valutazione clinica e da una diagnosi precisa. Una stretta collaborazione con un epatologo sensibile alla problematica del trapianto è a questo proposito molto importante. Nonostante ciò, ogni paziente viene rivalutato attentamente, allo scopo di esprimere un giudizio complessivo epatologico-chirurgico sulla compromissione epatica e degli altri organi, emettendo quindi una valutazione sull'urgenza del trapianto. L'espressione dinamica del funzionamento di un Centro trapianti è infatti indicata dalla capacità di ricambio e di movimento della propria lista di attesa.

Un riassunto del protocollo di valutazione epatologica di un paziente candidato all'OLT è dato in tab. VIII.

L'approfondimento di ciascuno di questi parametri non rientra nello scopo di questa trattazione, e pertanto si rimanda a capitoli più specifici di epatologia. Per quanto attiene la valutazione dei candidati al trapianto, deve essere comunque enfatizzata più che mai la necessità di valutare a tutti i livelli funzionali ogni compromissione epatica, in stretta collaborazione con lo *staff* gastroenterologico.

Oltre alla valutazione più strettamente epatologica, il protocollo di valutazione del candidato al trapianto di f. comprende una serie di esami strumentali intesi a valutare la compromissione di altri apparati (tabb. IX e X) e a fornire importanti informazioni di ordine chirurgico allo scopo di programmare la strategia di intervento (tab. XI).

Val la pena di ricordare che le indagini previste dal protocollo di valutazione qui presentato, vengono periodicamente ripetute, ad intervalli variabili dipendenti dallo stato di compromissione generale e dalla natura della malattia di base (più frequentemente ad es. in caso di neoplasie o di scompenso epatico severo).

Dal punto di vista più strettamente chirurgico è molto importante determinare la pervietà della vena porta, dell'arteria epatica, della vena cava e delle vene sovraepatiche mediante ecografia-Doppler e/o arteriografia. La trombosi portale, classicamente considerata una controindicazione

TAB. IX. PROTOCOLLO DELLE VALUTAZIONI SPECIALISTICHE DEL CANDIDATO AL TRAPIANTO DI FEGATO

**Dati demografici:** età, sesso, diagnosi, gruppo sanguigno, altezza/peso

**Valutazione gastroenterologica:** esofagogastroduodenoscopia, coloscopia, pancreaticografia retrograda endoscopica e/o colangiografia transepatica percutanea (in caso di ostruzioni biliari), ecografia epatica e addominale, tomografia assiale e/o risonanza magnetica addominale, sangue occulto nelle feci, biopsia epatica, valutazione epatologica (tab. VIII)

**Valutazione endocrinologica:** funzionalità tiroidea ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH,  $FT_4$ ,  $rT_3$ ), funzionalità pancreatica, curva da carico del glicoso, radiografia dello scheletro (osteopatie metaboliche)

**Valutazione neurologica:** elettroencefalogramma, potenziali evocati, tomografia computerizzata dell'encefalo (segni di atrofia o di edema), esame neurologico, segni e stadiazione di un'eventuale encefalopatia portosistemica (v. sotto tab. X), valutazione neuropsichiatrica e psicologica del candidato

**Valutazione oculistica:** ricerca di possibili: anello di Kayser-Fleischer (malattia di Wilson), cheratocongiuntivite secca (sindrome o malattia di Sjögren e malattie a base autoimmune come colangite sclerosante e cirrosi biliari primitive), iriti (epatiti croniche attive su base autoimmune). Trattamenti preventivi della cecità

**Valutazione cardiologica e respiratoria:** determinazione della frazione di eiezione (*MUGA scan*) ed ecocardiogramma in tutti i pazienti oltre i 50 anni e dovunque indicato in pazienti più giovani, spirometria completa, radiografia del torace, emogasanalisi

**Valutazione infettivologica:** *Virus:* epatite A (IgM e IgG) e sierologia dell'epatite B e C, anticorpo delta, HIV-virus test, Epstein-Barr virus (IgG ed IgM), *herpes* e varicella-zoster, citomegalovirus (IgG e IgM), eventuale somministrazione di vaccinazioni. *Parassiti fecali:* *Strongyloides*, *Giardia* (esame delle feci). *Batteri:* screening di possibili focolai di infezione polmonare, delle vie urinarie e dell'addome (peritoniti batteriche spontanee), urinocolture, colture delle feci (*Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*), valutazione completa della cavità orale (gingiviti, carie dentarie, accessi apicali)

**Valutazione nefrologica:** creatininemia, azotemia, clearance delle creatinina, valutazione di possibile sindrome epatorenale, terapia dell'ipertensione arteriosa

#### Test di gravidanza (nella donna)

**Valutazione ematologica:** profilo emocoagulativo completo, fattori della coagulazione, piastrine, reticolociti. Correzione preoperatoria delle possibili alterazioni presenti

assoluta all'intervento, è da considerarsi oggi il più delle volte risolta intraoperativamente grazie alle tecniche di posizionamento di innesti (*graft*) venosi del donatore alla confluenza portale o «a ponte» dalla vena mesenterica superiore (v. sotto coll. 3145-3146, fig. 78, B).

I risultati della valutazione dei candidati al trapianto di f. vengono presentati e discussi settimanalmente in una «M&M (Morbidity and Mortality) Conference», alla presenza di tutti i chirurghi, gli specialisti, gli infermieri, i coordinatori, gli assistenti sociali, gli specializzandi e gli studenti interessati alle problematiche del trapianto di f. In questo *meeting* ad ogni candidato viene assegnato uno «status» (tab. XII) di urgenza all'intervento. Coloro che si trovano in una condizione di attesa urgente, rimangono in genere ospedalizzati sino al momento in cui si rende disponibile un donatore; per gli altri viene in genere consigliato un regime di *day-hospital* con visite periodiche di controllo. I pazienti in buone condizioni generali tornano invece nelle loro rispettive residenze mantenendo con il Centro trapianti una comunicazione stretta, tramite il proprio medico di riferimento.

**TAB. X. STADIAZIONE DELLA COMPROMISSIONE NEUROLOGICA DEI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI FEGATO**

---

**Stadio 1:** agitazione, lieve confusione, tremori  
**Stadio 2:** disorientamento, letargia, acufeni  
**Stadio 3:** delirio, sonnolenza, crisi di tipo epilettico, spasmi muscolari, riflessi iperattivi  
**Stadio 4a:** coma responsivo a stimoli dolorosi  
**Stadio 4b:** coma non responsivo a stimoli dolorosi

---

**TAB. XI. VALUTAZIONE CHIRURGICA DEL CANDIDATO AL TRAPIANTO DI FEGATO: ESAMI UTILI ALLA PIANIFICAZIONE DELL'INTERVENTO**

- 1) **Valutazione del volume epatico** (mediante calcolo computerizzato su sezioni seriate della tomografia assiale o della risonanza magnetica)
  - 2) **Valutazione dei vasi epatici** (eco-Doppler e arteriografia selettiva celiaca e mesenterica con fase venosa portale).  
*Vena porta e suoi rami:* diametro, eventuale trombosi (parziale o totale) ed estensione della stessa (al solo tronco portale, alla confluenza, alla vena splenica e/o mesenterica superiore), flusso (quantità e direzione), estensione delle principali collaterali.  
*Arteria epatica:* precisazione della situazione anatomica (arteria singola e/o tronchi accessori di destra o di sinistra), diametro e flusso, valutazione dell'aorta addominale (in caso di posizionamento di graft arteriosi)
  - 3) **Valutazione del grado di ipertensione portale**, di precedenti emorragie del tubo gastroenterico, di precedenti sedute di scleroterapia e dei loro risultati attuali
  - 4) **Precedenti interventi chirurgici di resezione epatica**, o in caso di fegato non precedentemente resecato, interventi sulla via biliare (colangiti sclerosanti, cirrosi biliari primitive, atresie biliari) sul sistema portale (derivazioni portosistemiche), sull'ilo epatico e in genere sull'addome superiore
  - 5) **Sede ed estensione precisa di masse neoplastiche** (numero, sede anatomica intraepatica, piani di clivaggio con il diaframma, il retroperitoneo, l'ilo; trombosi associate della vena porta o delle vene epatiche)
- 

**TAB. XII. CLASSIFICAZIONE DELLE CONDIZIONI DEI CANDIDATI AL TRAPIANTO DI FEGATO**

(Università di Pittsburgh)

---

**Status 1**  
 Adulti: in grado di lavorare normalmente  
 Bambini: in grado di studiare e di frequentare la scuola, crescita normale

**Status 2**  
 Adulti: parzialmente invalido ma completamente autonomo  
 Bambini: vive in casa la maggior parte del tempo, ritardo di crescita

**Status 3**  
 Adulti: costretto a casa con necessità di assistenza, incapace di attendere ad alcuna attività lavorativa  
 Bambini: costretto a casa e ad una assistenza professionale, incapace di frequentare la scuola, moderato-severo ritardo di crescita

**Status 4**  
 Adulti e bambini: paziente ospedalizzato

**Status 5**  
 Adulti e bambini: paziente costretto in terapia intensiva

**Status 6**  
 Adulti e bambini: paziente in terapia intensiva e in supporto vitale (respiratore)

---

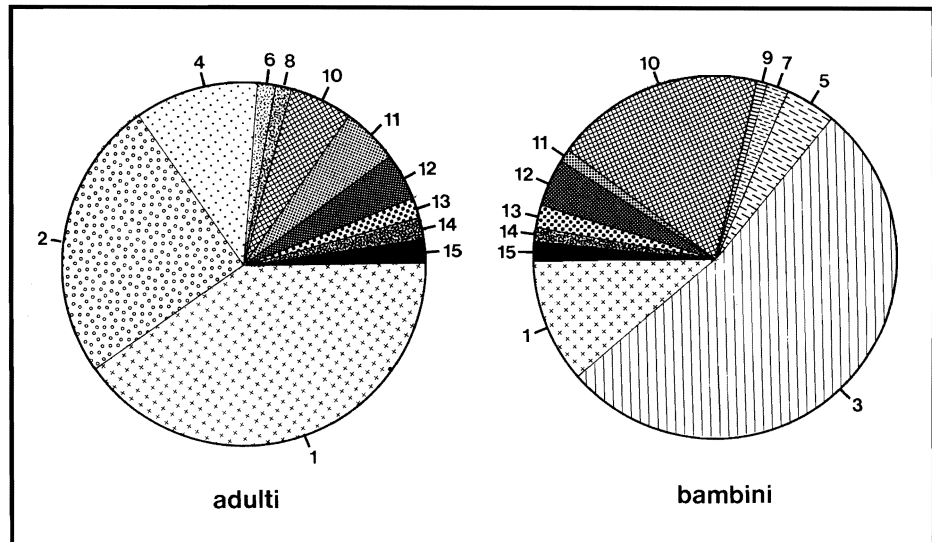
**Indicazioni al trapianto di fegato**

Attualmente, le più comuni indicazioni al trapianto di f. nell'adulto sono nell'ordine: le cirrosi postnecrotiche, la cirrosi biliare primitiva e la colangite sclerosante. Nei pazienti sotto i 18 anni di età, la più frequente indicazione è rappresentata invece dalle atresie biliari, seguite dalle malattie congenite del metabolismo e dalle altre forme di cirrosi.

Il quadro completo delle indicazioni e delle rispettive percentuali di incidenza nella popolazione dei pazienti trapiantati a Pittsburgh è dato in fig. 74.

La sopravvivenza attuariale ad uno e cinque anni dei primi mille pazienti sottoposti a trapianto di f. nella casistica di chi scrive è stata del 71,2% e del 62,6% rispettivamente; le diverse sopravvivenze, a seconda dell'originale

Fig. 74. Indicazioni e rispettive percentuali di incidenza nella popolazione dei pazienti trapiantati a Pittsburgh. La cirrosi ha rappresentato l'indicazione più frequente nei pazienti adulti. Nei pazienti pediatrici l'atresia biliare è stata la ragione del trapianto in più della metà dei casi. 1) Cirrosi postnecrotica. 2) Cirrosi biliare primitiva. 3) Atresia biliare. 4) Colangite sclerosante. 5) Sindrome colestatica familiare. 6) Tumori epatici secondari. 7) Fibrosi epatica congenita. 8) Tumori dei dotti biliari. 9) Epatite neonatale. 10) Errori congeniti del metabolismo. 11) Tumori epatici primitivi. 12) Epatiti fulminanti. 13) Cirrosi biliare secondaria. 14) Sindrome di Budd-Chiari. 15) Altre cause.



TAB. XIII. SOPRAVVIVENZA A UNO E CINQUE ANNI IN RELAZIONE ALLA DIVERSA DIAGNOSI INIZIALE

Diagnosi	1 anno	5 anni
Cirrosi HBsAg negative	77%	65%
Cirrosi HBsAg positive	48%	40%
Cirrosi biliare primitiva	76%	73%
Colangiti sclerosanti senza neoplasie associate	80% (*)	—
Colangiti sclerosanti associate a colangiocarcinoma	61% (*)	—
Atresie biliari	68%	65%
Errori congeniti del metabolismo	75%	75%
Tumori epatici	49%	20%
Epatocarcinoma fibrolamellare	74%	30%

Nota: I pazienti con cirrosi HBsAg negative, cirrosi biliari primitive, atresie biliari ed errori metabolici congeniti hanno la migliore prognosi.

(\*) La sopravvivenza a 5 anni delle colangiti sclerosanti non è ancora stabilita.

indicazione al trapianto, variano dal 20 all'80% e sono indicate in dettaglio in tab. XIII.

#### Cirrosi postnecrotiche

È la più comune indicazione al trapianto di f. La maggior parte dei pazienti ha una diagnosi istologica di epatite cronica attiva, altri di cirrosi criptogenetica; in sempre maggior numero sono coloro che arrivano all'intervento con cirrosi su base alcolica (di Laennec).

Le probabilità di recidiva dell'epatite nel f. trapiantato in pazienti HBsAg positivi sono molto alte; istologicamente a livello del 100%. Tuttavia le probabilità di un nuovo trapianto per cirrosi o insufficienza acuta del f. trapiantato sono molto inferiori. In sostanza la recidiva dell'epatite, pur essendo estremamente probabile nel nuovo f., è generalmente molto meno grave che nel primo organo.

Numerosi sforzi terapeutici sono indirizzati alla prevenzione di queste recidive mediante trattamento sia del paziente ricevente che del f. espantato dal donatore. In questo senso si inquadrano alcuni studi prospettici che fanno uso di interferone e soprattutto di nuove generazioni di anticorpi monoclonali anti-HBsAg. L'auspicabile prossimo abbassamento della percentuale di recidiva epatica grazie a questi trattamenti contribuirà in breve al miglioramento dei risultati a lungo termine e ad una ulteriore estensione delle indicazioni al trapianto.

La cirrosi alcolica è stata considerata nel passato una controindicazione al trapianto di f. per motivi sia etici che di storia naturale e di fisiopatologia della compromissione epatica e sistemica. Tali prevenzioni devono oggi essere completamente superate, essendo la sopravvivenza dei primi 60 pazienti trapiantati a Pittsburgh per cirrosi di Laennec sovrapponibile a quella della popolazione generale (ad un anno: 73,2%; a tre anni: 68%). Una forte motivazione psicologica all'astensione dall'alcol dopo trapianto viene sempre valutata preoperativamente dall'*équipe* di psicologi ed assistenti sociali, e attentamente seguita dopo l'intervento. Solo il 5% dei pazienti è infatti tornato a bere, a fronte di una ampia maggioranza di casi socialmente e psicologicamente riabilitati ad una vita normale.

#### Cirrosi biliare primitiva

Malattia rara probabilmente di tipo autoimmunitario (anticorpi anti-mitocondrio sono presenti nel 90% dei casi); si

manifesta con alta frequenza in pazienti di sesso femminile in genere di media età. Caratterizzata da ittero, prurito, epatomegalia, spiccata tendenza all'astenia, compromissione di vario grado del metabolismo osseo, si associa spesso a tiroiditi, lupus eritematoso, sclerodermia, acidosi tubulare renale e artrite reumatoide. I pazienti asintomatici hanno in genere un'ottima aspettativa di vita, e molti di essi non sviluppano mai segni di danno epatico irreversibile. Per quelli in cui viceversa si rende evidente un progressivo deterioramento del f., i molti tentativi di terapia medica (a base di D-penicillamina, clorambucile, colchicina, corticosteroidi, azatioprina e ciclosporina) hanno portato in genere a scarsi risultati in termini di arresto della storia naturale verso la fase terminale della malattia.

Di fatto, l'indicazione al trapianto di f. in pazienti sintomatici con ittero e ascite, è pressoché assoluta, e rappresenta l'unico trattamento di cura radicale. Nessun paziente della nostra serie ha manifestato infatti una recidiva di malattia, a fronte di un unico caso di recidiva segnalata nella casistica del gruppo di Calne (Cambridge-King's College). L'età avanzata, uno stato di debilitazione grave o la presenza di una vasta compromissione ossea sono tutti fattori che complicano la gestione del periodo postoperatorio e aggravano la prognosi. Per questi motivi l'indicazione al trapianto deve essere posta senza indugi, una volta accertata l'irreversibilità del danno epatico.

#### Colangite sclerosante

Più comune in giovani pazienti di sesso maschile, è associata nel 10% dei casi a un colangiocarcinoma soprattutto in presenza di alta bilirubinemia, recente deterioramento della funzione epatica, lunga storia clinica della malattia e alto CEA (antigene carcinoembrionale). Anche in assenza di tali segni concomitanti, ogni paziente con diagnosi di colangite sclerosante dovrebbe essere sottoposto a colangiografia transepatica con una biopsia per spazzolamento (*brush biopsy*) della v. b. I risultati del trapianto di f. per colangiocarcinoma sono infatti scarsi, anche se strettamente dipendenti dalle dimensioni della neoplasia. Di fatto molti dei pazienti con colangite sclerosante hanno una neoplasia associata di piccole dimensioni, addirittura di reperto occasionale all'indagine patologica postoperatoria sul f. espantato. In questi pazienti, la presenza di una neoplasia maligna non influisce grandemente sulla prognosi (tab. XIII).

La colangite o angiolite sclerosante è una malattia progressiva e incurabile. Molti dei pazienti hanno una storia di numerosi precedenti interventi chirurgici di derivazione biliare che rendono sistematicamente assai arduo l'approccio chirurgico alla dissezione del f. malato e al trapianto. Tali interventi dovrebbero essere evitati o almeno rigorosamente limitati a pazienti selezionati in cui la malattia si manifesta solo a carico della v. b. extraepatica.

V. ANGIOLITTI\*, *angiocoliti o colangite sclerosante*.

#### Neoplasie epatiche

In queste forme morbose, l'epatetomia totale con sostituzione completa dell'organo appare un passo naturale sulla strada della radicalità chirurgica in caso di lesioni epatiche non resecabili. La storia naturale della malattia neoplastica ridimensiona però il ruolo della chirurgia, per aggressiva che sia, e impone la ricerca di trattamenti integrati che controllino i focolai di diffusione sistemica e che siano in grado di far fronte alle necessità di immunosoppressione imposte dall'organo trapiantato.

Le lesioni benigne estese a tutto il f. con pressoché com-

pleta sostituzione del parenchima sono in genere ottime indicazioni al trapianto: rientrano fra queste le adenomatosi multiple, gli angiomi e i linfangiomi giganti. I tumori maligni primitivi trattati a Pittsburgh con trapianti di f. includono i carcinomi epatocellulari (HCC), la variante fibrolamellare degli epatocarcinomi, i colangiocarcinomi intraepatici e della confluenza biliare (*tumori di Klatzkin*), gli emangioendoteliomi, gli angiosarcomi ed altri sarcomi primitivi.

Il trapianto di f. per tumori metastatici è stato tentato raramente con deludenti risultati, con la sola eccezione delle neoplasie metastatiche di tipo endocrino (apudomi, carcinoidi) a origine dal tratto digerente (appendice, ileo) o dal pancreas. In questi tumori, la scarsa aggressività e la storia naturale che prevede raramente una diffusione sistemica extraepatica hanno permesso la sopravvivenza a tre anni di oltre il 50% dei pazienti sottoposti contemporaneamente a resezione del tumore primitivo e a trapianto di f. (pancreatotomia e/o resezione intestinale + OLT). Altri tipi di neoplasie metastatiche (colon, mammella) sono stati trattati in altri Centri con trapianto di f., irradiazione corporea totale, chemioterapia ad alte dosi e trapianto di midollo osseo; i deludenti risultati clinici hanno scoraggiato la prosecuzione di questo protocollo che peraltro mantiene inalterato il suo valore di stimolo alla ricerca di nuove forme di trattamento integrato.

I pazienti con tumore epatico primitivo sono in genere degli ottimi candidati al trapianto dal punto di vista chirurgico e anestesilogico a causa dell'ancora sufficiente riserva funzionale epatica, soprattutto emocoagulativa, e della scarsa o assente ipertensione portale. Un'accurata valutazione dell'estensione e dei rapporti della massa epatica deve essere eseguita in ogni caso. In particolare devono essere precisati: la pervietà della vena porta, della vena cava e delle vene sovraepatiche (trombosi neoplastiche), i piani di clivaggio eventualmente esistenti con il diaframma ed il retroperitoneo, il numero, la sede ed i rapporti di eventuali adenopatie, ed un completo *screening* che escluda la presenza di metastasi periferiche. Nonostante tale accurata valutazione, molto spesso la decisione finale sulla trapiantabilità dell'organo è solo intraoperatoria. Per questa ragione il paziente con neoplasia candidato al trapianto viene sottoposto a laparotomia esplorativa poche ore prima del trapianto stesso; in caso di inoperabilità il f. in arrivo viene assegnato a un secondo paziente «di copertura» (*back-up patient*) che deve essere sempre previsto dal servizio di coordinamento trapianti. Tale paziente di seconda linea non deve avere una patologia neoplastica, deve essere dello stesso gruppo sanguigno e di caratteristiche somatiche simili a quelle del primo candidato. Le laparotomie diagnostiche eseguite a distanza di più di 7-10 giorni, soprattutto se in altri Ospedali, non vengono da noi considerate criterio sufficiente a evitare la suddetta esplorazione chirurgica pretrapianto: va qui ricordato che l'intervento chirurgico e la manipolazione della massa sono di per sé cause dimostrate di accelerata crescita neoplastica. Alcune accortezze chirurgiche messe in atto durante l'intervento di trapianto in questi pazienti sono ricordate nel capitolo di tecnica chirurgica (v. sotto, col. 3140).

Come già affermato, la percentuale di recidiva neoplastica dei pazienti trapiantati per tumore è molto alta, e la sopravvivenza globale è del 40% a tre anni. Tuttavia, come in altri settori oncologici, lo stato di avanzamento della malattia rappresenta il più importante fattore prognostico: infatti la sopravvivenza al trapianto dei pazienti in cui una neoplasia maligna era stata occasionalmente reperita all'interno di f. espantati per altre ragioni (cirrosi, malattie metaboliche, colangiti sclerosanti) è del tutto sovrapponibile a

quella della malattia originaria, senza segni di recidiva neoplastica. Anche il tipo di neoplasia primitiva ha un'influenza prognostica: la variante fibrolamellare dell'HCC o l'emangioendotelioma epitelioido sono ad es. associati ad un comportamento meno aggressivo e ad una ottima prognosi a breve termine anche se poi la curva di sopravvivenza oltre i tre anni tende ad uniformarsi a quella degli altri tumori. L'importanza di una dissezione linfonodale periepatica completa al momento del trapianto non è stata ancora accertata in studi clinici controllati, anche se è di comune esecuzione; la presenza di un piccolo HCC su cirrosi appare invece, nell'esperienza inglese, associata ad una sopravvivenza migliore dopo trapianto se paragonata a masse insorte su f. non cirrotici, con una sopravvivenza a cinque anni del 38% per i primi e di meno dell'8% per i secondi.

L'esigenza di immunosoppressione dopo il trapianto è da sempre considerata un fattore favorente la comparsa di recidive locali o di metastasi. In realtà, l'intervallo libero da malattia dopo trapianto per neoplasia epatica si è allungato in era ciclosporinica, mentre la sopravvivenza generale dopo trapianto per tumore non appare diversa paragonando la precedente immunosoppressione con azatioprina a quella più recente con ciclosporina, e l'assenza di effetti negativi in termini di recidive neoplastiche o metastasi in animali trapiantati e immunosoppressi dopo essere stati curati per forme sperimentali di neoplasie epatiche. Inoltre manca ancora nella letteratura mondiale uno studio terapeutico controllato e prospettico sull'effetto di diversi trattamenti antineoplastici dopo trapianto di f. L'esigenza di un'integrazione tra un'immunosoppressione e una chemioterapia più selettive appare quindi la chiave terapeutica verso la quale indirizzare gli sforzi futuri per potere migliorare i risultati a lunga distanza.

Non secondario è peraltro l'effetto palliativo e di prolungamento della sopravvivenza dopo trapianto di f.; quasi tutti i pazienti con neoplasie epatiche hanno infatti una completa remissione dei sintomi, con notevole miglioramento della qualità di vita durante l'intervallo libero da malattia.

#### Atresia biliare

È l'indicazione più importante nei pazienti pediatrici, la gran parte dei quali arriva al trapianto dopo uno o più interventi di portoenterostomia (secondo Kasai). Tale intervento, così come altri sull'addome superiore, complica notevolmente la procedura di trapianto e aumenta la morbosità postoperatoria. Sebbene l'intervento di Kasai si sia dimostrato efficace in casi selezionati di atresia biliare e a tempi appropriati, la nostra raccomandazione è quella di ridurne più che di estenderne l'uso, specialmente nei casi in cui l'evento cirrotico è ormai un dato anatomopatologico assodato. Il trapianto di f. in questi casi è infatti il trattamento di elezione che può garantire la completa cura del paziente, con una sopravvivenza di circa il 70% a un anno e di quasi il 65% a cinque anni.

Come in altre indicazioni pediatriche, l'uso estensivo del trapianto è limitato dalla ridotta disponibilità di donatori pediatrici. Tale evento sta portando, soprattutto nell'esperienza di Otte (Bruxelles) e di altri Centri europei, al perfezionamento di tecniche di resezione *ex vivo* di f. di donatori adulti e al trapianto di segmenti di questi in riceventi pediatrici.

### *Errori congeniti del metabolismo*

In genere ottimi candidati al trapianto di f., i pazienti affetti da errori congeniti del metabolismo godono di un buono *status* e spesso non sono stati sottoposti a precedenti interventi chirurgici sull'addome superiore. I più frequenti tra questi difetti, in genere di tipo enzimatico, sono i seguenti:

a) deficit di alfa-1 antitripsina: associato a cirrosi e a malattia ostruttiva polmonare (v. ALFA-1 ANTITRIPSINA\*; CIRROSI EPATICA\*);

b) malattia di Wilson: associata nella sua forma cronica a ridotta escrezione di rame, a causa della mancanza di ceruloplasmina (basso livello sierico), con depositi patologici di rame a livello cerebrale (deficit neurologici) ed epatico (cirrosi);

c) tirosinemia ereditaria: associata a cirrosi e a un'alta incidenza di carcinoma epatocellulare;

d) glicogenosi (tipo IV), ipercolesterolemia familiare, emocromatosi.

La sopravvivenza ad un anno di questi pazienti, altrimenti condannati ad un incurabile decadimento, è eccellente (> 75%), e pressoché nessun malato è stato perso dopo tale periodo.

### *Sindrome di Budd-Chiari*

Si manifesta in genere in due distinti gruppi di pazienti: giovani donne con o senza segni di malattie mieloproliferative e maschi adulti di media età con policitemia rubra vera o altre malattie di tipo mieloproliferativo. Si tratta di candidati che spesso arrivano all'intervento di trapianto di f. in condizioni molto deteriorate e in semiurgenza, con gravi segni di scompenso epatico e circolatorio. Molti di essi richiedono intraoperatoriamente una estesa trombectomia della vena porta e/o della vena cava. La recidiva della patologia dopo il trapianto è praticamente la regola, a meno che non venga instaurato un trattamento trombolitico permanente a partire dal primissimo periodo postoperatorio. Se tale terapia viene interrotta, anche solo per brevi periodi, si possono verificare recidive trombotiche acute e spesso fatali.

### *Epatiti fulminanti*

Le epatiti fulminanti da cause virali, tossiche o indeterminate (presumibilmente epatiti non-A, non-B) sono spesso indicazione al trapianto di f. La gran parte di questi pazienti giunge all'intervento in stadio 3 o 4 (v. tab. X), con l'esigenza di intensivo supporto vitale (respiratore). La sopravvivenza dopo trapianto in questi pazienti si aggira intorno al 55% a un anno, risultato di notevole valore se paragonato al massimo 20% riportato in caso di solo trattamento medico conservativo.

### **Momento dell'intervento: criteri guida alla programmazione dell'intervento**

La decisione sul momento più adatto al trapianto, sebbene molto importante, è purtroppo non sempre ovvia. In genere i risultati sono tanto migliori quanto più vicine alla normalità sono le condizioni generali del candidato. È però spesso difficile decidere di sottoporre a trapianto di f. pazienti in apparente buono stato di compenso, anche se la storia naturale della malattia epatica che ha portato all'indicazione al trapianto è inesorabilmente progressiva. Di non trascurabile importanza sul peso della decisione è inoltre la scarsa disponibilità di organi; tanto che è di fatto molto frequente dover trapiantare in urgenza pazienti con compromissione epatica molto avanzata, dilazionando for-

zatamente casi molto più idonei ad una chirurgia di elezione.

Nonostante non esista tuttora una reale codificazione dell'argomento, si possono ricordare qui alcuni criteri-guida alla decisione del momento più adatto al trapianto.

In caso di *malattie epatiche croniche* si tende a trapiantare il candidato:

a) prima dell'insorgenza di intrattabili emorragie da varici esofagee;

b) prima dell'insorgenza di una grave sindrome epatorenale;

c) prima dell'insorgenza di uno stato cachettico o catabolico grave, in generale incompatibile con la sopravvivenza postoperatoria;

d) prima dell'insorgenza di severe osteodistrofie su base dismetabolica e/o da insufficienza epatica;

e) in presenza di bilirubinemia > 20 mg/100 ml;

f) in presenza di albuminemia < 1,8 g/100 ml;

g) prima dell'insorgenza di grave coagulopatia, sempre difficile da controllare;

h) prima dell'insorgenza di danno cerebrale irreversibile conseguente a depositi patologici e/o severa encefalopatia porto-sistemica;

i) prima dell'insorgenza di instabilità cardiovascolare, con ascite massiva, anasarca, versamenti pleurici, squilibri idroelettrolitici intrattabili, peritoniti batteriche spontanee.

In caso di *malattie epatiche acute e/o fulminanti* il trapianto deve essere eseguito:

a) prima che il paziente raggiunga uno stadio di coma 4 (cfr. tab. X);

b) in caso di forme fulminanti di malattia di Wilson;

c) solo se il paziente viene trasportato rapidamente presso un Centro trapianti di alta competenza, che riconosca anche esso l'indicazione al trapianto.

In caso di *malattia epatica subacuta*, si riconoscono come criteri di urgenza al trapianto:

a) una bilirubinemia > 25 mg/100 ml;

b) la presenza di segni di grave insufficienza epatica come emorragie da varici, coma epatico, sindrome epatorenale, peritoniti batteriche spontanee, etc.

### **Controindicazioni**

*Controindicazioni assolute* al trapianto di f. possono essere considerate al momento:

sepsi estese al di fuori del sistema epatobiliare;

malattia metastatica (escluse le metastasi da tumori endocrini);

grave ipossiemia secondaria a *shunt* destro-sinistro;

grave compromissione cardiovascolare;

AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita) in fase attiva;

incomprensione del tipo di intervento e delle implicazioni terapeutiche (come l'esigenza di una immunosoppressione continuativa), precedenti e seguenti al trapianto;

malattia alcolica in fase attiva, con scarsa o assente motivazione a smettere di bere.

Come già menzionato altrove, alcune condizioni pretrapianto hanno una valenza peggiorativa sulla prognosi, e possono quindi essere menzionate come *controindicazioni relative*. Nessuna di esse, peraltro, impedisce di per sé la esecuzione del trapianto; ogni gruppo di lavoro in questo settore deve però essere conscio delle difficoltà tecniche di alcune (e delle variazioni di tecnica operatoria da mettere in atto) e delle limitazioni nella curabilità medica di altre. Possono rientrare in questa categoria:

l'epatite cronica di tipo B;

la trombosi della vena porta;



la precedente estesa chirurgia addominale;  
la malattia alcolica severa;  
le neoplasie epatobiliari non metastatiche;  
i pazienti HIV positivi e asintomatici;  
la presenza di un'insufficienza renale grave;  
l'età superiore ai 65 anni.

Maggiori informazioni su ciascuna di queste condizioni sono date nei capitoli dedicati alle indicazioni e alla valutazione del candidato (v. sopra, coll. 3127; 3130). Vale qui ricordare che alcune di esse sono diventate condizioni di impedimento relativo al trapianto solo negli ultimi anni, appartenendo in precedenza alla categoria delle controindicazioni assolute; è il caso della presenza di grave insufficienza renale (reversibile dopo trapianto a patto di un'accurata gestione in collaborazione con l'internista), della trombosi della vena porta (superabile intraoperatoriamente con la tecnica dei *graft* venosi e a patto della pervietà almeno della vena mesenterica superiore), dell'alcolismo cronico e dell'età superiore ai 60 anni.

Vanno infine considerate *condizioni ritardanti il trapianto*:

le infezioni (batteriche, virali, fungine);  
la malattia miocardica ischemica e alcune cardiomiopatie;  
le malattie acute polmonari.

Ciascuna di queste condizioni dovrebbe essere risolta dal punto di vista terapeutico prima dell'intervento di trapianto di f.

#### Premessa sull'intervento chirurgico e sulla gestione intraoperatoria

Il trapianto di f. è costituito da due operazioni distinte e nello stesso tempo indivisibili. La prima è costituita dallo *espianto dell'organo dal donatore*, e la seconda dall'intervento sul paziente ricevente, dedicato a sua volta prima alla *rimozione del f. malato*, poi al *reimpianto del nuovo organo*. L'intervento sul donatore, sebbene tecnicamente più semplice, è per ovvie ragioni quasi più decisivo di quello sul ricevente ai fini del risultato finale: senza un organo perfetto da reimpiantare infatti il trapianto di f. diventa solo un esercizio di stile.

#### Donatore

##### Criteri di selezione del donatore

I parametri clinici e organizzativi regolarmente registrati per i donatori di f. del Centro trapianti dell'Università di Pittsburgh sono riassunti in tab. XIV. Dall'analisi retrospettiva di questi parametri, nessuno di essi è risultato decisivo nel predire la funzionalità dell'organo una volta trapiantato.

L'impressione, confermata del resto da studi di biologia di base, è che il f. sia un organo particolarmente resistente a insulti sia ischemici che metabolici. È probabile inoltre che esso sia di per sé un organo poco sensibile ai processi di invecchiamento; sembra infatti confermarsi il fatto che la sopravvivenza di f. prelevati da buoni donatori oltre i 45 anni è pressoché sovrapponibile a quella di donatori più giovani. Notevoli progressi si aspettano nei prossimi anni a proposito della possibilità di predire *ex vivo*, la funzionalità di un f. da trapiantare. Già numerose indicazioni emergono dalle ricerche sperimentali sulle variazioni del contenuto energetico intracellulare (ATP e ADP) durante ischemia, dallo sviluppo di ancora migliori soluzioni di preservazione e di farmaci protettori delle membrane, in particolare dell'endotelio vascolare e biliare con conseguente riduzione del danno da riperfusione; sono inoltre in fase di avanzato studio, tecniche di valutazione della vitalità del f. che fanno uso della risonanza magnetica nucleare.

TAB. XIV. SCHEDA COLLEZIONAMENTO DATI DI PAZIENTI DONATORI PER TRAPIANTO DI FEGATO

(Università di Pittsburgh)

#### Dati clinici

Data . . . / . . . / . . . Gruppo sanguigno . . .  
Età . . . Sesso . . . Razza . . . Peso . . . Altezza . . .  
Presenza di arresto cardiaco . . . . .  
Durata e tipo delle manovre rianimatorie messe in atto . . . . .  
Data del ricovero in Ospedale . . . / . . . / . . .  
Numero di giorni in terapia intensiva . . . . .  
Decorso intraospedaliero . . . . .  
Causa di morte . . . . .  
Storia clinica (anamnesi patologica prossima e remota) . . . . .  
Esami di funzionalità epatica e renale (*dall'ammissione in ospedale all'ultimo test disponibile, con indicazione quindi del trend funzionale dell'organo in funzione del tempo*): SGOT, SGPT, PT, PTT, bilirubina (tot/dir),  $\gamma$ -GT, Hb, Ht, piastrine, globuli bianchi, creatinina, azotemia,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ .  
Emogasanalisi: pH,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{FiO}_2$ , saturazione, PEEP.  
Uso di vasopressori (con indicazione delle dosi): dopamina, dobutamina, pitressina, altri . . . . .  
Pressione arteriosa . . / . . . Pressione venosa centrale . . . . .  
Diuresi/ora . . . . . Trasfusioni (quantità e tipo) . . . . .  
Sierologia per: epatite A e B . . . . ; citomegalovirus . . . . ; AIDS (HIV) . . . . ; Epstein-Barr virus . . . . ; Colture di: sangue, urine, escreti . . . . .

#### Dati organizzativi

Coordinatore di riferimento . . . . Indirizzo e telefono . . . .  
Ospedale donatore (indirizzo e telefono) . . . . .  
chiedere di . . . . .  
Aeroporto/Eliporto più vicino (telefono) . . . . .  
Durata del trasferimento (aereo/elicottero/auto) . . . . .  
Orario stabilito di inizio intervento di espianto . . . . .  
Altri *team* presenti: Cuore . . . . Fegato . . . . Reni . . . .  
Polmoni . . . . Pancreas . . . . Cuore-polmoni . . . .  
Altro . . . . .  
Chirurgo assegnato all'espianto . . . . .  
Verificare presenza di: 1. Diagnosi di morte cerebrale . . . . .  
2. Consenso all'espianto. . . . . 3. Copia della cartella clinica . . . . .  
Nome del donatore . . . . .

Sebbene quindi dal punto di vista strettamente clinico non esistano ancora dei parametri assoluti di selezione del donatore, alcuni criteri-guida fanno parte del bagaglio di esperienza di ogni Centro e devono essere qui ricordati.

In genere un «buon donatore» è di età compresa tra 1 e 45 anni, è ancora stabile dal punto di vista dell'emodinamica cardiovascolare con un lieve o assente supporto di farmaci vasopressori, è degente in terapia intensiva da non più di 1-4 giorni, non ha gravi lesioni addominali o storia precedente di malattie epatiche, non è settico ed è sierologicamente negativo per epatite e HIV.

In realtà, monitoraggio e terapia di mantenimento del donatore rappresentano requisiti essenziali ad un buon espianto e devono essere impostati e seguiti da rianimatori esperti, in costante collegamento con il Centro di coordinamento trapianti. In particolare, speciale attenzione deve essere riservata al mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico; in questi malati in cui si stabilisce uno stato di morte cerebrale, è ad es. frequente l'insorgenza di diabete insipido, con la conseguente necessità di un ripristino più che accurato delle perdite di acqua e sali. Allo stesso modo deve essere evitato uno stato di sovraccarico idrico, spesso visibilmente notato durante l'espianto come un esagerato rigonfiamento del f. Il monitoraggio della pressione venosa centrale e della sodiemia è quindi fondamentale. L'uso di dopamina a dosi superiori a quelle «renali» (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), deve essere valutato con cura al momento dello espianto, al fine di appurare ogni possibile danno ischemico della carica del f. Allo stesso modo l'uso di pitressina (in particolare della sua forma liposolubile per inoculazione sottocutanea) dovrebbe essere evitato, a causa dell'effetto di vasocostrizione splancnica,



## FEGATO E VIE BILIARI

con possibile compromissione della qualità degli organi intraddominali.

Nessuna influenza della causa di morte del donatore sulla qualità dell'organo è stata sinora dimostrata; le lesioni cerebrali interne conseguenti a traumi (incidenti della strada soprattutto) sono le più frequenti tra le cause di morte, seguite dalle emorragie subaracnoidee o intracerebrali (da rottura di aneurismi).

Molta attenzione deve essere riservata ad una corretta valutazione tra la taglia corporea del donatore e del ricevente; se infatti è in genere possibile impiantare un f. piccolo in un paziente ricevente di grandi dimensioni, è invece molto difficile ed a volte impossibile il contrario. Si ricordi a questo proposito che il f. nell'individuo adulto rappresenta circa il 2% del peso corporeo, e che 1 cm<sup>3</sup> di f. pesa circa 1 g.

Valori di funzionalità epatica 2-3 volte superiori a quelli normali vengono in genere accettati dal *team* di espianto, in assenza di lesioni intraddominali o di malattie epatiche.

I valori di bilirubina, se alterati devono essere valutati alla luce di eventuali trasfusioni somministrate al donatore. Transaminasi elevate anche 10-15 volte più del normale sono abbastanza frequenti dopo arresto cardiaco e/o respiratorio; ma la loro progressiva e rapida discesa dopo il ripristino di normali condizioni circolatorie ha valore prognostico positivo sulla qualità dell'organo.

Di grande importanza è infine la valutazione del chirurgo espiantatore: si considera «good liver» un organo che appare normale in consistenza e colore al momento dell'espianto, privo di aree alterate, e in grado di produrre bile di consistenza e colore normali. Un buon organo si perfolde rapidamente al momento del clampaggio aortico e della perfusione fredda mantenendo in ogni momento consistenza soffice e colorito omogeneo. Il rapido ripristino delle condizioni di normalità dopo la somministrazione di farmaci (ad es. diuretici, in organi congesti al momento della apertura dell'addome) depone inoltre per buone riserve funzionali dell'organo.

### Espianto multiorgano

La maggioranza dei prelievi di f. è ormai parte di procedure di espianto multiorgano, in cui generalmente anche i reni ed uno o più organi addominali e/o toracici vengono prelevati con un ordine di priorità che è in sostanza cranico-caudale (prima il cuore e/o cuore polmoni, poi f. e/o pancreas, ed infine reni).

La dissezione contemporanea dei reni prima dell'espianto multiorgano è purtroppo una pratica ancora diffusa che deve essere fortemente osteggiata per le seguenti ragioni:

a) la durata della dissezione dei reni non è mai inferiore ad un'ora ed è causa di perdite ematiche sempre superiori alle aspettative e di inquinamento generale dell'intero campo operatorio. La dissezione dei reni comporta una estensiva mobilizzazione dell'intestino, con conseguente squilibrio e compromissione del flusso portale al f.; ogni chirurgo deve ricordare che un f. compromesso significa in genere complicanze spesso letali per il ricevente.

b) La dissezione dei reni, intrapresa con lo scopo di «identificare la situazione anatomica dell'organo e dei suoi vasi» costituisce in realtà un grave fattore di rischio di lesioni vascolari (soprattutto arterie polari inferiori) per di più precedenti al clampaggio aortico. Inoltre la dissezione vascolare provoca spasmo della parete arteriosa, con conseguente successiva riduzione della perfusione fredda e alto rischio di necrosi tubulare acuta postoperatoria.

c) L'espianto dei reni è estremamente facilitato dalla precedente asportazione del f. dalla cavità addominale, e può essere eseguito a quel punto senza rischi in un tempo certamente inferiore ai 10 min. A organi perfusi, prelevati in blocco, freddi e immersi in liquido di preservazione a 4 °C, la dissezione dei vasi e la asportazione del tessuto di contorno diventano una procedura da banco, da eseguire con una calma e attenzione di molto superiori a quelle ottenibili al tavolo operatorio.

In sostanza la predisposizione dei reni fornisce solo false certezze sugli organi da espantare e ne mette a repentaglio la qualità.

### Epatectomia totale del donatore

In questi ultimi anni lo spettro delle possibili tecniche di espianto di f. si è andato notevolmente ampliando, al punto

che oggi esiste di fatto la possibilità di adattare la tecnica del prelievo alle condizioni del donatore (stabilità emodinamica, situazione anatomica) e ad altri fattori come la presenza di diverse urgenze negli altri *team* di espianto. I due estremi di questo «spettro» di interventi sono rappresentati dalla tecnica cosiddetta «classica» che prevede una completa dissezione di tutti gli elementi vascolari e legamentosi, e dalla tecnica «di emergenza» dove non è prevista alcuna dissezione preparatoria e per la quale è richiesto l'incannulamento della sola aorta distale. Momenti intermedi di questa logica di adattamento alle condizioni del donatore e all'esperienza del chirurgo sono rappresentati dalla tecnica «modificata» e da quella «rapida». Ognuna di esse deve essere bagaglio del chirurgo espiantatore il quale deve poterne fare uso in qualsiasi momento; al di là delle capacità tecniche gli si richiedono per questo, senso della strategia chirurgica, nervi saldi e doti di diplomazia.

### Tecnica modificata e tecnica classica di espianto

#### Incisione e fasi preliminari

Ogni tecnica di espianto prevede una iniziale accurata disinfezione della cute e la preparazione del campo operatorio seguite da una ampia incisione giugulopubica (fig. 75). Lo sterno viene diviso con la apposita sega elettrica o con uno sternotomo a martello; nel caso di donatori pediatrici un paio di forcipi robuste è spesso sufficiente. Durante tale manovra l'anestesista provvede a tenere deflati i polmoni. Cura deve essere posta a sezionare le sole superfici ossee

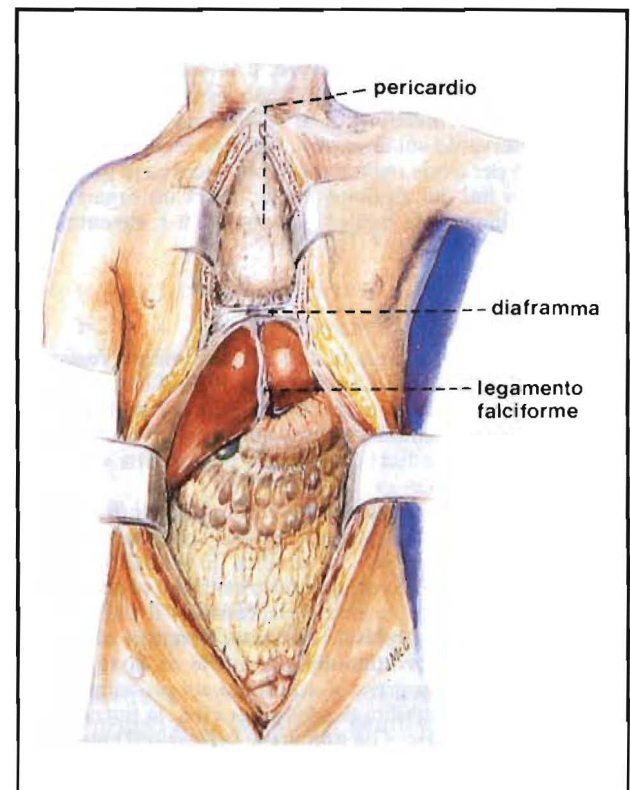


Fig. 75. Incisione usata nel donatore multiorgano. L'incisione giugulopubica con sternotomia mediana permette un adeguato accesso agli organi toracici ed addominali. La legatura del legamento ombelicale e falciforme costituisce, come indicato, il primo tempo dell'intervento. (Da «Care of the Surgical Patient», Scientific American «Medicine», 1987, New York, p. 5).

dello sterno, senza approfondirsi eccessivamente verso i grossi vasi dello stretto toracico superiore, in particolare a sinistra verso la vena anonima. L'emostasi delle superfici di sezione sternale viene eseguita con elettrobisturi e con cera da osso.

Due robusti divaricatori vengono quindi posizionati per il torace (tipo Finocchietto) e per l'addome (tipo Balfour, con valve profonde e raggio di apertura molto ampio): grazie a tale esposizione vengono evitate le incisioni crociate addominali che sono assolutamente da proscrivere in quanto causa di malposizione della matassa intestinale e di trazione sul mesentere ed i suoi vasi.

Il *team di espanto cardiocirurgico* provvede alla dissezione del cuore aprendo prima il pericardio e poi isolando la vena cava superiore, l'arco aortico, l'arteria e a volte anche le vene polmonari. Ognuno di questi vasi viene preparato su una fettuccia. Per i *team* che si avvalgono di soluzione cardioplegica, segue il posizionamento della cannula da cardioplegia a livello dell'aorta ascendente. A questo punto in genere il chirurgo espantatore del cuore è pronto al clampaggio aortico (*cross-clamp*), in attesa della preparazione del f.

#### *Mobilizzazione iniziale del fegato*

Dopo un generico controllo delle condizioni dell'organo si procede alla sezione mediante elettrobisturi dei legamenti falciforme e triangolare di sinistra. Segue quindi la esposizione del legamento gastroepatico (piccolo omento) all'interno del quale, nella sua parte craniale, al di sopra della parte esposta del lobo caudato, va accuratamente verificata la possibile presenza di una arteria epatica accessoria proveniente dalla gastrica di sinistra. Tale arteria, deve essere accuratamente preservata durante l'espanto, in continuità con l'arteria coronaria, o gastrica sinistra e l'asse celiaco. La definizione di possibili tronchi accessori di destra, originati in genere dalla arteria mesenterica superiore (tronco epatomesenterico) richiede più esperienza ed è affidata alla palpazione accurata dell'ilo, in particolare della parete posteriore della vena porta, dove in genere decorre.

#### *Dissezione dell'ilo epatico*

Viene condotta incidendo il peritoneo a un livello subito più craniale al margine superiore del duodeno, in una posizione quindi circa due centimetri più bassa di quanto avvenga nell'intervento sul ricevente. È infatti scopo primario dell'intervento di espanto ottenere strutture ilari più lunghe possibile.

Una volta identificata la posizione dell'arteria epatica comune e dell'epatica propria si procede all'isolamento e alla legatura delle arterie gastroduodenale e gastrica destra poco distalmente alla loro origine dalla arteria epatica comune. Il coledoco (v. b.) viene quindi sezionato e legato *solo distalmente* a livello del margine superiore del duodeno, subito prima del suo ingresso nel pancreas. La presenza di una normale produzione di bile osservata così durante il resto dell'intervento è, come già ricordato, un indice di buona funzionalità del f. La colecisti viene quindi aperta a livello del fondo e attraverso di essa viene irrigata con soluzione fisiologica l'intera v. b., prevenendo in tal modo l'autolisi dell'epitelio biliare stesso durante il periodo di preservazione dell'organo.

La dissezione procede quindi aprendo il peritoneo che ricopre la doccia sovrapancreatica, tra il margine superiore appunto del pancreas ed il gruppo di linfonodi che sempre circonda a questo livello l'arteria epatica comune. Tale dissezione procede prossimalmente per un paio di centimetri, identificando il percorso dell'arteria epatica e quello della vena coronaria stomacica. Se nessuna arteria anomala di

sinistra è stata identificata in precedenza, viene in genere legata a questo punto l'arteria gastrica di sinistra a livello della sua biforcazione, vicino alla piccola curva gastrica.

Nella *tecnica modificata* la dissezione arteriosa si ferma a questo punto, mentre nella *tecnica classica* si procede alla completa identificazione dell'asse celiaco, delle arterie splenica e gastrica sinistra (queste due ultime vengono inoltre legate e divise). Nella tecnica modificata non viene intrapreso alcun tentativo di isolamento di eventuali tronchi epatomesenterici, cosa che invece è prevista dalla tecnica classica fino alla loro origine dall'arteria mesenterica superiore, che viene a sua volta divisa. Estrema cura deve essere posta nel non lesionare alcuna delle arterie renali, che originano generalmente dall'aorta su un piano subito posteriore a quello della mesenterica superiore. Da ricordare inoltre è il fatto che nella tecnica modificata si perfonde con soluzione fredda l'intero intestino attraverso la mesenterica superiore. L'intestino è invece escluso dalla perfusione nella tecnica classica.

Segue infine in ambedue le tecniche, l'identificazione della vena porta, che decorre invariabilmente su un piano più profondo a quello della arteria gastroduodenale identificata in precedenza. La vena porta viene seguita e dissecata prossimalmente sino all'identificazione della confluenza tra vena mesenterica superiore e vena splenica. Si tratta di un tempo questo particolarmente delicato, in cui si rende necessaria una ottima esposizione del campo (di solito aiutata da retrattori venosi applicati ai margini del pancreas), con la incisione del tessuto cellulare periportale e la legatura di alcuni rami a provenienza pancreatica o linfonodale e a volte della stessa vena coronaria stomacica. La vena splenica viene quindi circondata, legata prossimalmente e subito dopo incannulata per la perfusione portale. La tecnica modificata non prevede a questo punto alcuna perfusione fredda (*pre-cooling*) che invece è lentamente intrapresa secondo i canoni della tecnica classica.

È chiaro che molte sono le variazioni nella strategia chirurgica della dissezione ilare. A volte è più semplice isolare la vena splenica a livello del margine inferiore del pancreas o incannularla attraverso la vena mesenterica inferiore come nella tecnica rapida. Altre volte è necessario dividere il collo pancreatico anteriormente alla vena mesenterica superiore e alla confluenza portale. Altre volte infine, l'esigenza di preservare numerose arterie anomale (f. a «triplo» o «quadriplo» supporto arterioso) impone una ridotta dissezione ilare allo scopo di non compromettere la perfusione del f., rimandando alla chirurgia di banco il riconoscimento e la ricostruzione del suo albero arterioso.

#### *Incannulamento dell'aorta distale*

L'aorta sottorenale viene esposta disponendo la matassa intestinale alla destra del donatore, ed il mesocolon trasverso verso l'alto. Il tessuto retroperitoneale viene inciso e diviso con l'elettrobisturi. L'arteria mesenterica inferiore viene identificata e divisa, evitando così dispersione del perfusato nel colon discendente e migliorando l'accesso all'aorta. La dissezione dell'aorta quindi deve procedere distalmente sino al riconoscimento della sua biforcazione nelle due arterie iliache comuni. Durante tali manovre, particolare attenzione deve essere posta a non lesionare una possibile arteria renale polare inferiore.

L'aorta viene quindi caricata su due robuste fettucce (*ernia tapes*) subito al di sopra della biforcazione iliaca. A questo punto al donatore viene somministrata una dose di eparina di circa 30 U./kg. Almeno due minuti dopo la somministrazione di eparina, la fettuccia inferiore viene legata subito al di sopra della biforcazione iliaca, occludendo ogni flusso distale; la fettuccia superiore viene passata invece



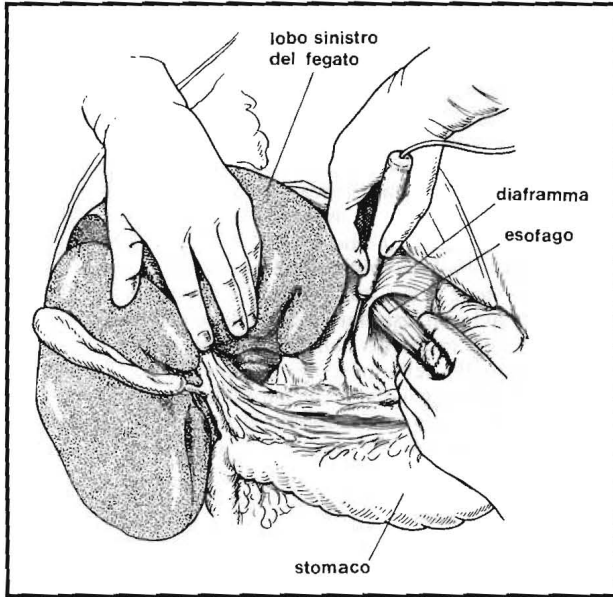


Fig. 76. Accesso all'aorta sovraceliaca durante il prelievo di f. Il lobo sinistro dell'organo viene sollevato verso destra così che possa essere inciso il pilastro diaframmatico tra l'esofago e la vena cava. (Da «Care of the Surgical Patient», Scientific American "Medicine", 1987, New York, p. 5; ridisegnata e modificata).

prossimalmente al pollice e l'indice della mano sinistra dell'operatore chiusi a pinzare l'aorta durante l'incannulamento. Ottenuto così il controllo del vaso, si procede alla apertura dello stesso e all'inserimento della cannula aortica. Con le dita dell'operatore sempre strette intorno all'aorta ed alla cannula in essa inserita, il primo assistente lega con forza la fettuccia superiore intorno alla cannula, che deve essere avanzata non più di un paio di centimetri allo scopo di non «superare» l'origine delle arterie renali. In caso di arterie polari inferiori ad origine particolarmente bassa, può rendersi necessario l'incannulamento, anziché della aorta, di una delle arterie iliache comuni.

Le manovre di incannulamento aortico ora descritte sono comuni a tutte le tecniche di prelievo.

*Preparazione dell'aorta sovraceliaca*

Questo tempo può anche precedere quello della dissezione dell'aorta distale. Viene qui descritta perché normalmente eseguita a questo punto dalla maggior parte dei chirurghi espuntatori del nostro Centro, in presenza di donatore stabile.

I pilastri diaframmatici alla destra dell'esofago addominale e del cardias vengono sezionati longitudinalmente (fig. 76) sino a raggiungere la fascia preaortica che viene anch'essa incisa. L'aorta viene quindi circondata e caricata su una fettuccia robusta. A questo punto il team di espianto epatico è pronto al clampaggio aortico e all'inizio della perfusione fredda.

Un quadro schematico della preparazione del f. subito prima del cross-clamp è illustrato in fig. 77.

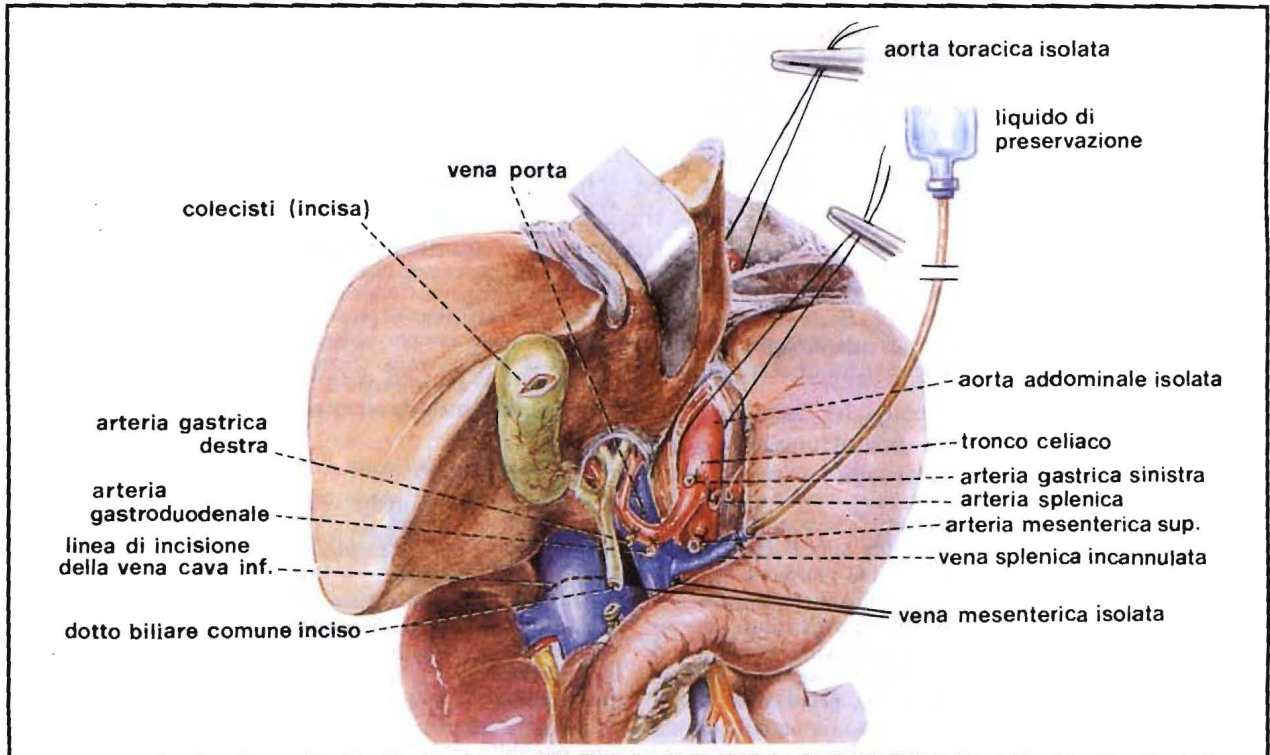


Fig. 77. Tecnica classica e modificata: situazione anatomica del f. subito prima del clampaggio aortico. La figura presenta in realtà il risultato della dissezione eseguita secondo la tecnica classica. Nella tecnica modificata l'arteria epatica ed i suoi rami vengono solo identificati ma non scheletrizzati, in particolare solo le arterie gastrica destra e gastroduodenale vengono isolate e divise, l'arteria mesenterica superiore non viene viceversa isolata così come il tronco celiaco ed i suoi rami. La cannula di perfusione del sistema portale è inserita nella vena splenica. La v. b. è stata divisa più vicino possibile al duodeno e la colecisti lavata con soluzione fisiologica attraverso una apertura praticata nel fondo. Un filo robusto o una fettuccia circonda l'aorta sovraceliaca nella sede del cross-clamp. (Da «Surgery, Gynecology & Obstetrics», 1984, 158, 5, modificata).



*Epatectomia*

Prima del *cross-clamp* aortico (fig. 78, A) il *team* di espianto cardiaco lega o seziona con una pinza automatica (*stapler*) la vena cava superiore, avendo cura di retrarre da essa ogni linea venosa centrale (giugulare o succlavia). Subito dopo inizia la cardioplegia, immediatamente seguita dal *clamping* aortico che avviene quindi contemporaneamente a livello dell'arco aortico (*team* di espianto cardiaco) e a livello dell'aorta sovraceliaca isolata in precedenza (*team* di espianto epatico e renale). Nello stesso momento vengono aperte completamente le due cannule (aortica e portale), connesse in precedenza alle sacche contenenti la perfusione fredda. L'ora esatta del *cross-clamp* viene registrata e utilizzata come punto di partenza per il calcolo della durata dell'ischemia degli organi espiantati.

Il sistema di perfusione epatica deve essere subito dopo decompresso, al fine di permettere la continua perfusione dell'organo stesso: ciò avviene mediante la completa sezione della vena cava inferiore nel suo tratto intrapericardico.

È purtroppo ancora presente da parte dei *team* cardiocirurgici meno esperti la riluttanza ad eseguire questa manovra, spesso addirittura sostituita dal posizionamento di una pinza vascolare che occlude la cava inferiore: un'abitudine dettata dalla paura di un esagerato afflusso di sangue e liquido di perfusione dal distretto addominale durante l'espianto cardiaco. Tale inconveniente può essere facilmente superato utilizzando almeno due efficaci aspira-

tori posizionati nel torace durante l'espianto cardiaco, che può così avvenire in un campo pressoché esangue; il chirurgo epatico ha per questo il dovere di assistere i cardiocirurgi, mostrando loro l'inconsistenza delle loro preoccupazioni.

In ogni caso, la decisione sulla sezione della cava intrapericardica deve essere presa in anticipo, evitando frenetiche discussioni dopo il *cross-clamp*, con il f. ed i reni sottoposti ad un sovraccarico di perfusato e ad un pericolosissimo rigonfiamento. La decompressione degli organi addominali mediante apertura della cava intrapericardica è il sistema più fisiologico di scarico del perfusato freddo che così segue le normali vie di deflusso venoso, non ostacolando affatto l'espianto cardiaco e riversandosi nella cavità toracica da dove può essere facilmente aspirato, senza ostacolare le manovre di espianto epatico e renale.

In caso di ostinazione da parte del *team* cardiocirurgico, il chirurgo espiantatore del f. è costretto a sezionare la vena cava sottorenale avendo cura di istituire un buon sistema di aspirazione, ed evitando l'ostacolo al deflusso da parte di un possibile malposizionamento della matassa intestinale. Tale sistema di decompressione è certo meno efficace del precedente e provoca sempre rigonfiamento del f., che va al più presto alleviato rimuovendo la *clamp* sulla vena cava intrapericardica subito dopo l'espianto cardiaco.

Ormai abbandonato è l'incannulamento della cava inferiore sottorenale con conseguente convogliamento di sangue e perfusato ai piedi del tavolo operatorio, troppi essendo i problemi meccanici di deflusso generati da tale metodo.

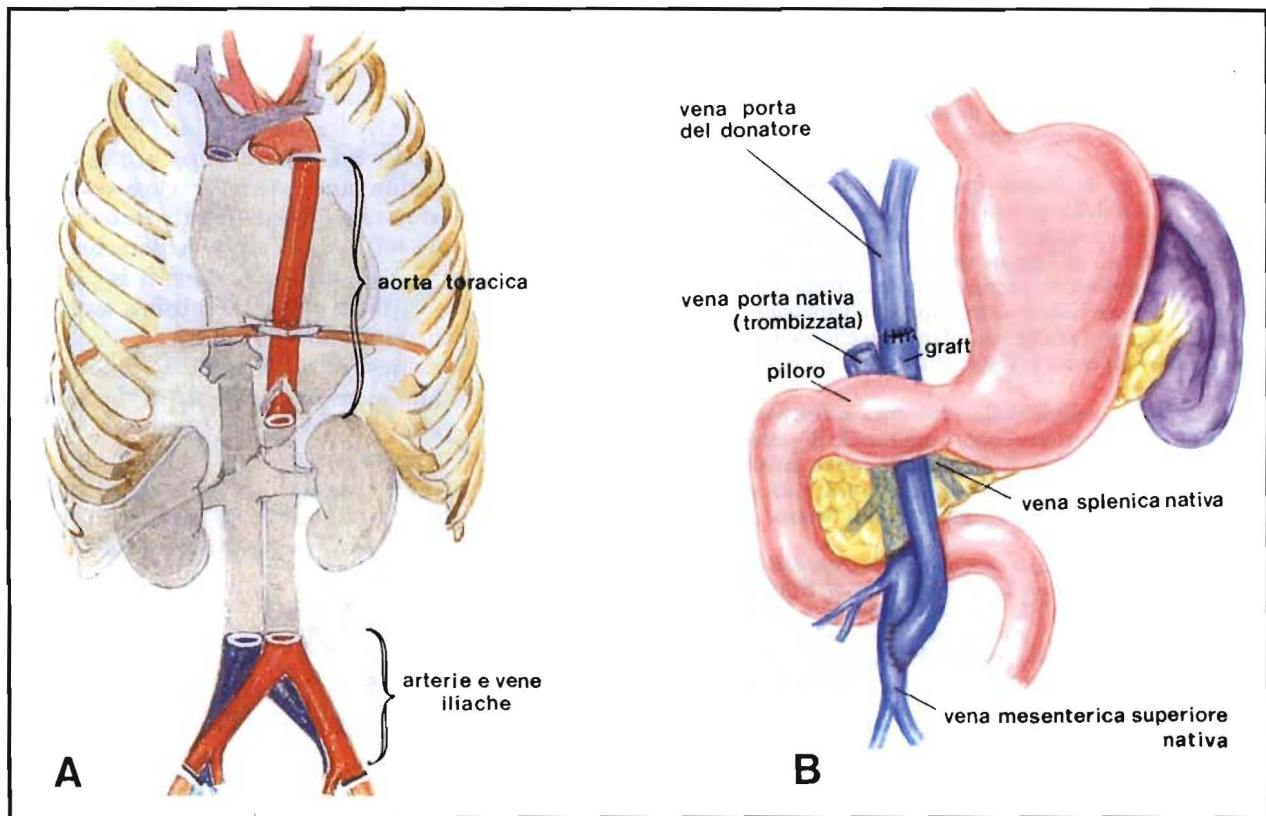


Fig. 78. A) Prelievo di *graft* vascolari. La rimozione della biforcazione aortica e della confluenza cavale con i rispettivi rami tributari segue l'espianto di tutti gli organi parenchimali. Anche l'aorta toracica e le carotidi (in casi pediatrici) possono essere prelevate a questo scopo. I *graft* vascolari possono essere utilizzati in caso di ricostruzioni complesse nel paziente ricevente. B) È schematizzato l'uso di uno di tali *graft* venosi in caso di trombosi del tronco comune e della confluenza della vena porta nel paziente ricevente. Il *graft* è posizionato «a ponte» tra la vena mesenterica superiore e l'ilo epatico ed ha un decorso transmesocolico, pre-pancreatico e retro-pilorico. (A: da «Surgery, Gynecology & Obstetrics», 1984, 158, 5, modificata).

Una volta instaurato un adeguato sistema di perfusione, il chirurgo espiantatore attende per un periodo di 3-5 min sino al completo raffreddamento dell'organo, circondando di ghiaccio triturato sterile sia il f. che i reni. Durante tale periodo il cuore viene rimosso.

L'epatectomia vera e propria prosegue quindi nella tecnica modificata con il reperimento della arteria splenica, più distalmente possibile, a livello del bordo superiore del pancreas. Tale arteria, così come la gastrica sinistra, viene sospesa e seguita sino alla sua origine dal tronco celiaco. Si ricordi che tutti i rami arteriosi (compresa la mesenterica superiore) nella tecnica classica vengono isolati e sezionati prima del *cross-clamp*.

Subito dopo, avendo cura di trazionare senza lesionare le diverse strutture, la vena splenica viene sezionata distalmente al punto di inserzione della cannula portale. Anche la vena mesenterica superiore viene legata al suo ingresso nella porta e quindi divisa. A questo punto la perfusione portale viene fermata. Parte della cannula portale rimane però inserita nella vena splenica, essendo utilizzata successivamente per la perfusione al banco e per il *flushing* durante l'intervento sul ricevente. La liberazione della porta all'ilo permette alla mano sinistra dell'operatore il caricamento della radice del mesentere, all'interno del quale viene palpata l'arteria mesenterica superiore, isolata il più distalmente possibile e quindi seguita in modo retrogrado verso l'aorta.

La liberazione della mesenterica superiore dai gangli nervosi perivascolari, dai linfonodi e dal tessuto pancreatico deve avvenire sulla sua parete sinistra, avendo cura di non lesionare un eventuale ramo accessorio per il f., originante sempre sul suo lato destro. In caso di presenza di tale branca accessoria, l'intera mesenterica distale all'origine del vaso anomalo viene prelevata in continuità con la sua origine dall'aorta, in un unico *patch* che comprenda anche l'origine del tronco celiaco.

L'assenza di un tronco epatomesenterico permette invece l'apertura dell'aorta subito al di sopra della emergenza della mesenterica superiore ed il prelievo di un ampio *Carrel-patch* intorno all'origine dell'asse celiaco. Durante tale manovra la perfusione aortica viene interrotta temporaneamente, per essere subito dopo ripresa a vantaggio dei reni, posizionando una *clamp* vascolare a livello della soluzione di continuo sull'aorta e riaprendo quindi il circuito di perfusione fredda.

Segue poi la sezione della vena cava sottoepatica subito al di sopra dell'ingresso della vena renale di sinistra in genere più alto di quello di destra. Il f. viene infine rimosso con un ampio *patch* di diaframma intorno alla vena cava intrapericardica e all'area nuda del lobo destro.

Tutta la perfusione sino a questo punto è consistita di circa due litri di soluzione di Belzer U.W. (*University of Wisconsin preservation solution* [tab. XV]) per via portale. Il f. rimosso viene quindi perfuso al banco sempre con soluzione di preservazione U.W. attraverso la cannula portale ed il tronco celiaco in genere in proporzione di 4 : 1 (per un f. di adulto 1000-1500 ml per via portale e 250-300 ml per via arteriosa).

Il f. così immerso nel suo perfusato viene chiuso all'interno di una doppia busta di plastica sterile, chiusa ermeticamente e posizionata all'interno di un contenitore da trasporto riempito di ghiaccio in cubetti.

#### Prelievo dei graft vascolari

Sia la biforcazione aortica che cavale, con i vasi iliaci comuni ed esterni, vengono quindi prelevate separatamente, a seguire lo spianto dei reni. I *graft* vascolari possono essere così conservati in soluzione di Terasaki sino ad un limite di 6-7 giorni, per essere

eventualmente utilizzati in caso di ricostruzioni vascolari sia arteriose (arteria epatica) che venose (vena porta) durante l'intervento sul ricevente (fig. 78, B).

#### Tecnica rapida e tecnica di emergenza di spianto

La prima di queste tecniche (detta appunto rapida) è diretta derivazione della seconda (di emergenza) che è utilizzata da lungo tempo in caso di donatori estremamente instabili per i quali sono richiesti un *cross-clamp* aortico e una perfusione epatica la più veloce possibile.

Tale tecnica, detta appunto «di emergenza» consiste in sostanza nel rapido incannulamento solo della aorta distale senza altra dissezione vascolare, e nel *cross-clamp* della aorta sovraceliaca o direttamente intratoracica. La rapida perfusione dalla cannula aortica assicura comunque anche il raffreddamento del f. per via portale, attraverso il liquido di perfusione refluo dal distretto mesenterico (fig. 79) tramite la vena mesenterica superiore. Il f., una volta perfuso e raffreddato, viene espantato rapidamente, senza legare alcuna collaterale arteriosa e venosa, insieme ad ampi margini di tessuto periepatico e perivascolare, rimossi poi con calma durante la chirurgia di banco. La tecnica di emergenza è di fatto impiegata in caso di donatori in cui sopravviene arresto cardiaco o crollo pressorio.

La tecnica rapida, come si è detto ricalca questa impostazione di «no touch» dei vasi epatici, prevedendo però, a differenza della tecnica di emergenza, anche il posiziona-

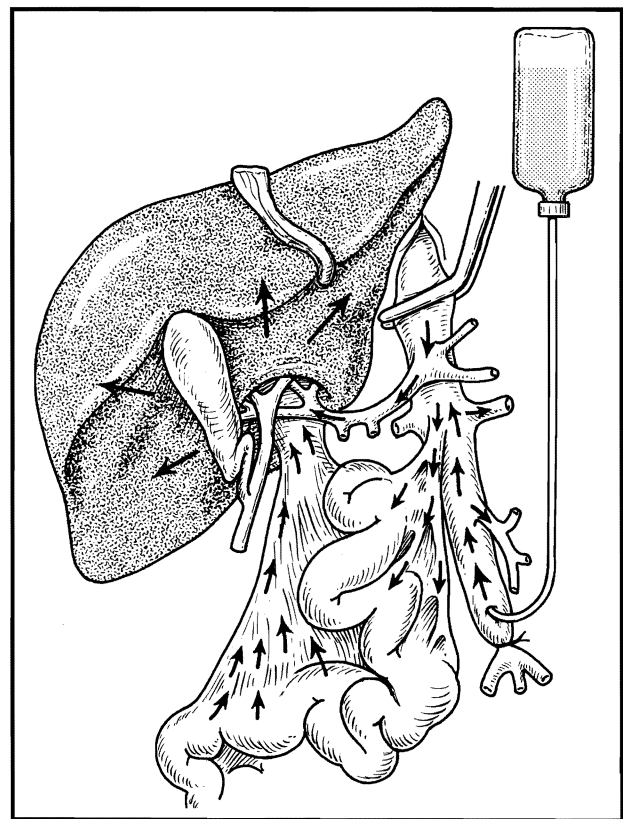


Fig. 79. Tecnica di perfusione in emergenza (donatori molto instabili). La perfusione dell'organo viene ottenuta con la sola perfusione aortica. Il flusso portale (frecce) è garantito dal liquido di perfusione fredda refluo dall'intestino. La tecnica viene impiegata in caso di estrema instabilità cardiaca e pressoria del donatore. (Da «Surgery of the Liver and Biliary Tract» [E. Blumgart ed.] 1988, Lippincott, Philadelphia, p. 1540; modificata e ridisegnata).

mento di una cannula portale attraverso la vena mesenterica inferiore. La successione dei tempi tecnici della tecnica rapida viene qui di seguito riassunta.

*Fasi iniziali, posizionamento delle cannule aortica e portale e cross-clamp*

Incisione ed ispezione del f. sono le stesse descritte a proposito delle tecniche classica e modificata. L'ilo epatico non viene preparato, ma solo palpato, alla ricerca di possibili branche anomale. Lo stesso avviene con l'ispezione del legamento gastroepatico. Il coledoco viene sezionato come nella tecnica modificata e la v. b. irrigata attraverso una incisione sul fondo della colecisti.

Trazionando lievemente verso l'alto il mesocolon trasverso, subito a sinistra del legamento del Treitz, si identifica il segmento terminale della vena mesenterica inferiore, che viene quindi incannulata. Attraverso la mesenterica inferiore, che è spesso più piccola della vena splenica, viene introdotta una cannula di calibro frequentemente inferiore a quello utilizzato nella tecnica modificata. La cannula viene fatta avanzare dalla mesenterica inferiore nella vena splenica e quindi nel tronco principale della vena porta (fig. 80), dove deve essere sempre palpata, assicurandosi della sua posizione finale prima del *cross-clamp*.

L'aorta distale e quella sovraceliaca vengono quindi esposte come già descritto: la prima viene incannulata e la seconda caricata su una fettuccia, pronta al *cross-clamp*.

Il clampaggio aortico e la decompressione tramite la sezione della vena cava inferiore intrapericardica seguono gli stessi criteri descritti in precedenza. Nei seguenti 3-5 min il chirurgo osserva la perfusione dell'organo, ed aspetta il completamento dell'espianto cardiaco. In questa fase il f. *non deve essere manipolato*, agevolando una perfusione il più possibile fisiologica ed accertandosi solamente del mantenimento di una costante sofficità.

*Epatectomia*

Con una lieve trazione del secondo assistente sul legamento duodenoepatico si espone l'ilo del f. Viene inciso quindi il peritoneo che lo ricopre, subito al di sopra del duodeno. Si identificano e si legano quindi solo nel loro versante epatico in successione da destra a sinistra: l'arteria gastrica destra, la gastroduodenale, l'arteria splenica e la gastrica di sinistra. In caso di *left branch*, questa viene preservata in continuità con la gastrica sinistra da cui origina, dividendo il legamento gastroepatico molto vicino alla parete gastrica. Durante tale dissezione si osserva in genere una perdita diffusa di perfusato dalle branche arteriose e dalle piccole collaterali non legate. La vena porta viene quindi esposta allo stesso modo che nella tecnica modificata, subito inferiormente alla arteria gastroduodenale, viene seguita prossimalmente sino alla confluenza, trazionando ed eventualmente dividendo il pancreas. Sia la vena splenica che quella mesenterica superiore vengono legate (per evitare una eccessiva dispersione di perfusato nel campo operatorio) e divise (fig. 81, A). L'isolamento della arteria mesenterica superiore mediante caricamento della radice del mesentere, e la preservazione di un possibile tronco epatomesenterico seguono poi, secondo gli stessi passaggi descritti nella tecnica modificata. Gli stessi criteri vengono inoltre seguiti per la sezione dell'aorta e il prelievo del *Carrel-patch* intorno all'ostio dell'asse celiaco ed eventualmente della mesenterica superiore (fig. 81, B).

Seguono quindi la sezione della vena cava sottoepatica (e sovrenale) e l'escissione di un largo *patch* di diaframma (fig. 81, C), intorno alla cava superiore e all'area nuda, con

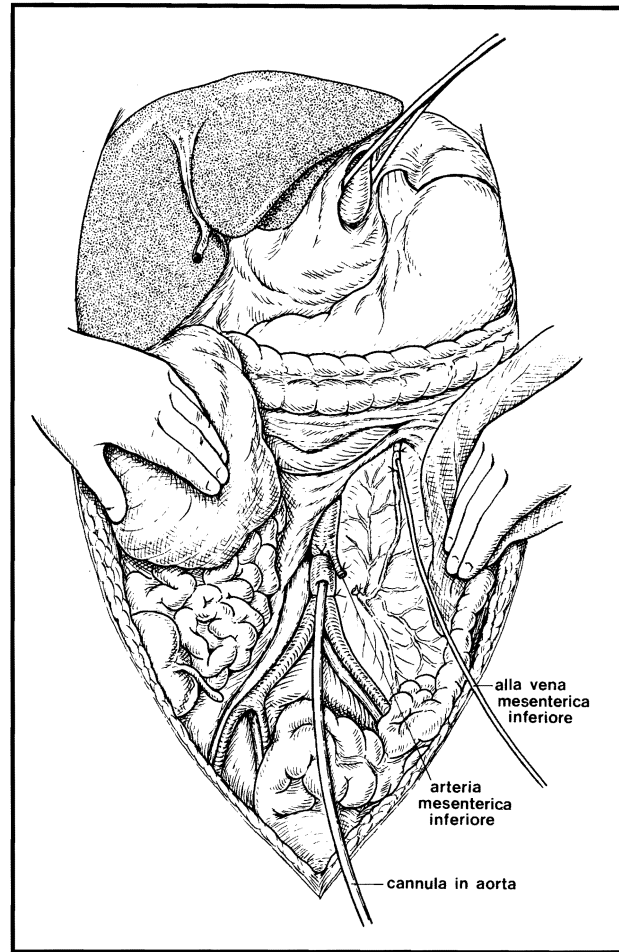


Fig. 80. Tecnica rapida: situazione anatomica sottomesocolica subito prima del clampaggio aortico. L'aorta è stata incannulata al di sopra della biforcazione dopo legatura dell'arteria mesenterica inferiore (evitando così una eccessiva dispersione di liquido di perfusione nel colon). Il sistema portale, a differenza della tecnica classica e modificata, è incannulato attraverso la vena mesenterica inferiore isolata subito alla sinistra del legamento del Treitz. L'ilo epatico è integro mentre una fettuccia circonda l'aorta sovraceliaca nella sede di *cross-clamp*. (Da «Care of the Surgical Patient», Scientific American "Medicine", 1987, New York; modificata e ridisegnata).

liberazione definitiva del f., subito trasportato in una bacinella con acqua e ghiaccio sterili e perfuso con soluzione di preservazione, pronto al trasporto in contenitori sterili come già descritto.

La tecnica rapida, in mani esperte, è in grado di procurare organi validi allo stesso modo di quelli ottenuti con la tecnica modificata. Può essere impiegata sia in donatori stabili che instabili emodinamicamente e ha il notevole vantaggio di non compromettere la perfusione epatica prima del *cross-clamp* aortico rimandando ogni dissezione a organo ormai perfuso e raffreddato. La tecnica rapida è un metodo di espianto veloce (45 min-1 h per l'intera procedura, contro le circa 2 h necessarie all'espianto con tecnica modificata) e questo indubbiamente può favorire i rapporti di collaborazione con gli altri *team* di prelievo, in particolare con quello cardiocirurgico.

Allo stesso tempo però la tecnica rapida, a causa della assente dissezione dell'ilo prima del *cross-clamp*, è gravata

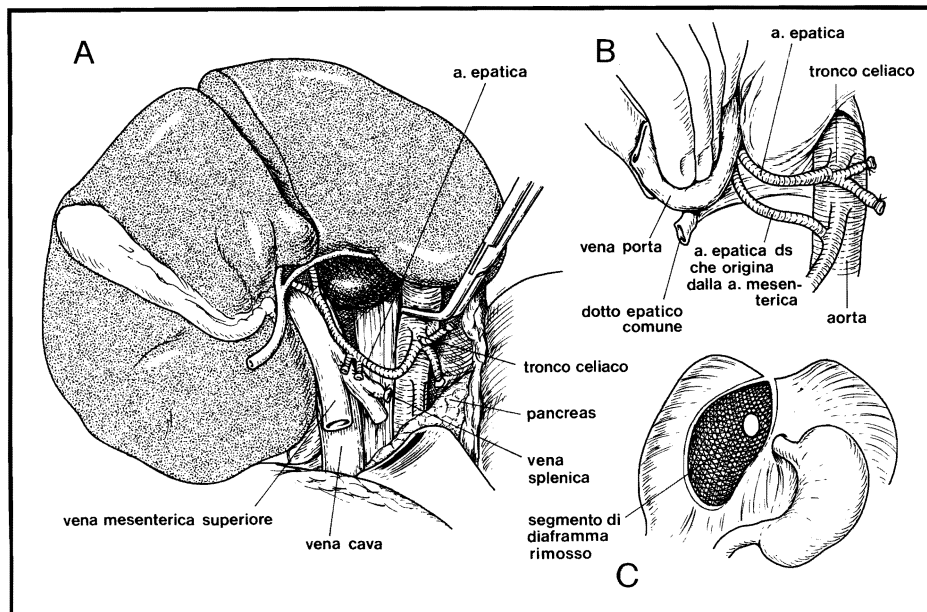


Fig. 81. Completamento della sezione delle strutture ilari dopo il clampaggio aortico. A) La confluenza portale è stata separata nelle sue due componenti (mesenterica e splenica) separatamente. B) Con delicata trazione su questi elementi si procede alla identificazione dei rami arteriosi ed al loro prelievo «en bloc» con un ampio patch aortico che ne circonda l'origine. Attenzione ai tronchi anomali (ad es. l'arteria epatica accessoria proveniente dalla gastrica di sinistra, o l'arteria epatica che origina dall'arteria mesenterica superiore). C) Un ampio lembo di diaframma che circonda la vena cava inferiore viene rimosso con il f. Esso sarà poi eliminato durante le procedure *ex vivo* di preparazione al banco dell'organo (*bench procedure* o *back table*). (Da «Care of the Surgical Patient», Scientific American «Medicine», 1987, New York; modificata e ridisegnata).

da un rischio maggiore di lesioni involontarie ai vasi e alle altre strutture periepatiche. A causa della sua brevità può non permettere un efficace riaggiustamento dei parametri emodinamici nel donatore stabile, in caso ad es. di organi congesti per problemi di sovraccarico idrico.

#### Preservazione del fegato

Nel settembre 1987, Jamieson ed altri ricercatori dell'Università del Wisconsin (U.W.) hanno reso noto i risultati della sperimentazione di una nuova soluzione di preservazione del f. in grado di prolungare grandemente i tempi di ischemia dell'organo espantato. Tali ottimi risultati sperimentali sono stati confermati pochi mesi dopo dal primo *trial* clinico sull'uomo.

F. umani a scopo di trapianto possono essere oggi conservati in *U.W. solution* sino a 24 h, con risultati in termini di funzionalità post-trapianto statisticamente superiori ai f. precedentemente conservati in *Euro-Collins* per non più di 5 h. Con la *U.W. solution* si è inoltre ridotta l'incidenza di *primary-non-function* (v. sotto, col. 3163), di trombosi dell'arteria epatica e quindi di ritrapianti.

La *U.W. solution*, la cui composizione è data in tab. XV, viene impiegata sia durante la perfusione nel donatore, che dopo l'espanto, al banco, prima del trasporto (v. sopra, coll. 3147-3148).

TAB. XV. COMPOSIZIONE DELLA UNIVERSITY OF WISCONSIN (U.W.) PRESERVATION SOLUTION

pH: 7,4
Lattobionato di potassio: 100 mM
NaKH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 25 mM
Adenosina: 5 mM
MgSO <sub>4</sub> : 5 mM
Glutazione: 3 mM
Raffinoso: 30 mM
Allopurinolo: 1 mM
Insulina: 100 U./l
Cotrimossazolo: 0,5 ml/l
Amido idrossietilico: 5 g%
Na <sup>+</sup> : 30 mM
K <sup>+</sup> : 120 mM
Osmolarità: 320-330 mOsm/l

La *U.W. solution* sta già di fatto rivoluzionando l'approccio al trapianto di f. in termini di urgenza; grazie a tale soluzione l'intervento sul ricevente può essere programmato in semielezione, qualsiasi sia il momento dell'espanto e a patto di aver lavorato su un buon donatore.

Estremamente promettenti sono inoltre le prospettive offerte da un tale prolungamento dei tempi di ischemia in termini di miglioramenti organizzativi e di scambio di organi tra diversi Centri.

#### Aspetti generali di monitoraggio e anestesia del ricevente

L'intervento sul ricevente, nonostante i molti miglioramenti tecnici verificatisi negli ultimi anni, costituisce ancor oggi uno degli sforzi chirurgici, anestesologici ed organizzativi di maggiore impegno. Si può anzi affermare che, nonostante la sistematizzazione che già ha raggiunto, il trapianto di f., a più di 25 anni dalla sua nascita rimane un «prodotto non finito» della chirurgia moderna per il quale le possibili applicazioni cominciano solo oggi ad essere concretamente esplorate.

I pazienti con malattia terminale epatica arrivano all'intervento in condizioni molto simili a quelle di uno shock settico, con alta gittata cardiaca e basse resistenze periferiche. Sono inoltre spesso presenti serie anomalie della coagulazione (alto PT e PTT, bassi valori di piastrine e fibrinogeno), e insufficienza renale di vario grado. La concomitante ipoalbuminemia è spesso causa di problemi di «terzo spazio», inoltre le perdite di sangue durante l'intervento possono assumere proporzioni davvero rilevanti. Una volta rimosso il f. nativo, la circolazione dell'intero distretto sottodiaframmatico (cavale e portale) viene convogliata in una delle vene ascellari grazie ad un *bypass* venovenoso extracorporeo. La fase anepatica così assistita emodinamicamente è seguita dalla apertura delle anastomosi vascolari e dalla rivascularizzazione del nuovo f., che può essere causa di varie complicanze acute come l'iperkaliemia (con conseguente arresto cardiaco), l'embolia gassosa (da aria rimasta nella microcircolazione epatica), il sovraccarico metabolico da prodotti del metabolismo anaerobio intestinale. Il ritardo nella ripresa funzionale del nuovo f. può provocare lunghi periodi di fibrinolisi che richiedono un sofisticato monitoraggio emocoagulativo e una conseguente complessa terapia di ripristino della normale coagu-



TAB. XVI. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE RICEVENTE

Parametri	Tipo di monitoraggio
ECG, pressione arteriosa (radiale e/o femorale), pressione venosa centrale (PVC), pressione arteria polmonare (PAP). Saturazione d'ossigeno nel sangue venoso misto, temperatura (esofagea, rettale, centrale, del sangue e dei liquidi infusi)	Continuo
Diuresi, peso specifico urinario, emogasanalisi completa con lattato, equilibrio acido-base, emoglobina, ematocrito, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca ionizzato, glicemia, osmolarità	Ogni ora o più spesso se richiesto
Tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina attivata parziale (aPTT), piastrine, tempo di trombina, fattori: I, II e VIII, prodotti di degradazione della fibrina (FSP), tempo di coagulolisi, test al gel di etanolo	Ogni 2-4 h o più spesso se richiesto
Tromboelastogramma	Frequente

lazione. La notevole quantità di liquidi somministrata durante l'intervento può portare a edema polmonare e a difficile mantenimento dei parametri di ventilazione. Sempre possibili sono le complicanze legate all'ipotermia.

Il *team* anestesiológico, che consiste sempre di 2-4 persone in rotazione e al quale è affidato il monitoraggio del paziente, è evidentemente uno dei fattori essenziali alla riuscita dell'intervento.

In tab. XVI sono riassunti i parametri monitorati durante il trapianto, necessari a un intervento di routine.

Attrezzature specifiche per l'intervento di trapianto di f. sono però: il sistema di infusione rapida (SIR) che è in grado di infondere 2-3 l/min di sangue riscaldato, il materassino riscaldabile, il monitor di controllo multicanale con possibilità di registrazione in continua e il tromboelastografo (l'elenco è solo orientativo e ampiamente modificabile a seconda delle abitudini e dell'esperienza del *team* anestesiológico). La locale Banca del Sangue deve poter fornire in qualsiasi momento almeno 100 unità di sangue, 100 di plasma e grandi quantità di piastrine e altri fattori della coagulazione. Il Laboratorio Centrale dell'Ospedale deve essere in grado di esaminare campioni di sangue in qualsiasi momento, 24 h al giorno.

Prima dell'inizio dell'intervento vero e proprio tutti i punti di potenziale pressione sul corpo del paziente vengono protetti o avvolti in fogli di plastica soffiata (braccia, caviglie e piedi, spalla destra in corrispondenza dell'inserzione al lettino operatorio della barra verticale della valva di Rochard, cuscino sotto le ginocchia). Tali protezioni riducono inoltre le perdite di calore durante l'intervento. Gli elettrodi per l'ECG vengono posizionati sul dorso del paziente permettendo al chirurgo un accesso più ampio possibile alla parete anteriore e laterale dell'addome. Vengono inoltre posizionati un catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi e sonde per la temperatura rettale e intraesofagea.

Le linee intravascolari di monitoraggio e/o infusione vengono quindi posizionate come segue:

due linee arteriose (ambedue radiali oppure una radiale e l'altra femorale) usate per il monitoraggio pressorio (la prima) e per il prelievo di campioni di sangue (la seconda); una via venosa periferica di largo diametro posizionata in genere nella vena cubitale del braccio opposto a quello del *bypass*;

una via venosa centrale di largo diametro (nella giugulare esterna o interna). Ambedue le vie venose sono fornite di una via di inserzione per lo Swan-Ganz (di solito inserito nella giugulare);

catetere di Swan-Ganz per l'ossimetria in continua del sangue venoso misto, per il calcolo delle pressioni polmonari e della gittata.

Per quanto concerne più propriamente l'anestesia, dopo adeguata preossigenazione, la pressione arteriosa media del candidato serve da guida per la scelta della sequenza di induzione. Nel caso di malati critici provenienti dalla terapia intensiva il calcolo della portata cardiaca è di ancora maggiore utilità. La letteratura descrive classicamente la combinazione ketamina-succinilcolina per pazienti con grave ipertensione portale e ampi *shunts* arterovenosi, e quella tiopentale sodico-succinilcolina per pazienti emodinamicamente più stabili.

Dopo intubazione orotracheale il mantenimento dell'anestesia è in genere affidato all'isoflurano in miscela di ossigeno e aria ad un regime di ventilazione di 10-15 ml/kg<sup>-1</sup>, raggiungendo idealmente una percentuale di CO<sub>2</sub> a fine-espiazione del 4-4,5% e una PaCO<sub>2</sub> di 35-40 mmHg. La FiO<sub>2</sub> è regolata in genere tra il 50 e il 70% con una PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) di 5-10 cm H<sub>2</sub>O. Il protossido di azoto non viene in genere usato in quanto causa di distensione intestinale e di aumento di dimensione degli emboli gassosi.

L'anestesia inalatoria, in quanto immediatamente spendibile in caso di ipotensione, è in genere preferita a quella che faccia uso di farmaci iniettabili. Soprattutto in casi di importante impegno trasfusione va inoltre considerata la difficoltà di prevedere le dosi dei vari farmaci in dipendenza del rimpiazzo del volume circolante. L'isoflurano è di solito preferito a causa dell'assenza di effetti epatotossici. In condizioni di notevole instabilità emodinamica che richieda lunghe sospensioni dell'uso di isoflurano è possibile utilizzare benzodiazepine (lorazepam) per facilitare lo stato amnesico. I narcotici per via e. v. (es. fentanile) sono usati a dosaggi medi di 20-30 µg/kg.

Il paziente non viene in genere estubato prima di 12-36 h dopo l'intervento; la paralisi prolungata ottenuta con agenti non-depolarizzanti è infatti di facile gestione nell'ambito di un'attenta terapia intensiva.

L'intervento di trapianto di f. nel ricevente viene diviso in tre fasi anestesiológicas. *Stadio I*: dall'inizio dell'intervento all'entrata in *bypass* (o comunque al completamento della epatectomia totale in casi in cui il *bypass* non venga usato). *Stadio II*: dalla entrata in *bypass* al completamento delle anastomosi vascolari (fase anepatica). *Stadio III*: dalla riperfusione del nuovo f. alla fine dell'intervento.

*Stadio I*: è caratterizzato da un'alta gittata cardiaca e da possibili alte perdite ematiche, che sono spesso causa di problemi ipovolemici. Il trattamento consiste in genere nel ripristino del volume, nella somministrazione di CaCl<sub>2</sub> e di dopamina. La coagulazione è in genere poco valida (eccetto il caso di malattie metaboliche o di tumori) e deve essere corretta con fattori della coagulazione o altri prodotti ematici sulla base del tromboelastogramma, lo strumento di analisi complessiva della situazione emocoagulatoria che ha rimpiazzato in sala operatoria ogni altra valutazione dei singoli fattori.

In stadio I la funzione polmonare è piuttosto buona e facile da controllare, mentre possono verificarsi anche larghissime perdite di liquidi e di elettroliti con un progressivo abbassamento della temperatura come conseguenza dell'apertura dell'addome e delle perdite ematiche. Liquidi, elettroliti, riscaldamento degli stessi e del sangue infuso con attivazione del materasso termico costituiscono i comuni rimedi adottati in questi casi.

*Stadio II*: è profondamente cambiato dal punto di vista della gestione intraoperatoria grazie all'uso del *bypass* veno-veno (fig. 83). In era *pre-bypass* era infatti comune osservare un basso ritorno venoso, una maggiore perdita ematica a causa dell'aumentata ipertensione portale, un pericoloso edema intestinale, una peggiorata funzione renale; tutti eventi ancora osservabili in caso di mancato uso del *bypass* e parzialmente corretti con un ripristino

più generoso di liquidi e sangue. In caso di uso del *bypass* senza uso di eparinizzazione sistemica lo stadio II è invece gestibile più facilmente, essendo garantita una emodinamica molto più fisiologica. L'uso del *bypass* venovenoso viene considerato il primo grande avanzamento tecnologico che ha permesso la sistematizzazione del trapianto di f. Con la sola parziale eccezione della Scuola inglese è usato oggi in tutti i Centri di trapianto.

La compromissione dell'equilibrio coagulativo (coagulopatia) può ulteriormente peggiorare durante la fase anepatica. Attenzione deve essere esercitata ad evitare ogni sovraccorrezione di tali difetti coagulativi con conseguenti possibili gravi episodi tromboembolici. Anche in questa fase le perdite di sangue e liquidi possono essere severe. La potassiemia deve essere mantenuta ai limiti inferiori della normalità, al fine di evitare una iperkaliemia postiperfusione. Il controllo della temperatura è affidato alle stesse misure menzionate poco sopra.

**Stadio III:** la riperfusione del nuovo f. è accompagnata da una liberazione di  $K^+$  e di altri prodotti del catabolismo accumulati sia nel f. impiantato che nel circolo intestinale. Questi e altri fattori conseguenti al riarrangiamento emodinamico postiperfusione (uscita dal *bypass* e rapido rovesciamento dei gradienti pressori caratteristici dell'ipertensione portale pretrapianto) provocano spesso ipotensione, bradicardia e dissociazione elettromeccanica. Spesso presenti sono anche ipertensione polmonare, bassa saturazione di  $O_2$  nel sangue venoso misto e alta pressione venosa centrale. Tale *sindrome post-riperfusione* di etiologia non del tutto chiara, e comunque attribuibile a metaboliti provenienti sia dal nuovo f. che dal distretto portale, è in genere corretta con un adeguato ripristino di massa, calcio cloruro ad alte dosi, atropina, adrenalina, dopamina, vasopressori, etc.

Sempre nella prima parte dello stadio III anche i parametri coagulativi subiscono l'impatto della iniziale lenta neosintesi epatica, in forma di fibrinolisi di vario grado. In presenza di un buon organo, questa fase è tuttavia breve; ciò nonostante può ancora una volta essere necessario somministrare sangue, prodotti della coagulazione ed a volte anche ac. epsilon-aminocaproico (Amicar®; Caprolisin®). Per effetto di tutte queste correzioni è possibile osservare l'insorgenza di edema polmonare, in genere molto difficile da trattare (aumento della PEEP e del volume/minuto e possibilmente contemporanea riduzione del volume di liquidi infusi). Molto comune in stadio III è anche l'ipotermia, che va trattata aggressivamente riscaldando tutti i liquidi infusi ed irrigando la cavità addominale con soluzione fisiologica molto calda. Come si è detto, in presenza di un buon f. tutte le suddette alterazioni tendono a normalizzarsi. I prodotti del metabolismo anaerobio si riducono (diminuzione del livello dei lattati), la coagulazione migliora (formazione di coaguli nel campo operatorio e riduzione dell'*oozing* e del sanguinamento a nappo), la diuresi si ripristina a livelli normali così come i parametri emodinamici polmonari, la PVC ed i parametri ventilatori.

Solo in caso di interventi molto brevi e senza alcun altro problema il paziente può anche essere estubato al termine dell'intervento; in tutti gli altri casi ciò avviene in terapia intensiva entro le seguenti 24-36 h.

### Intervento chirurgico sul ricevente

L'intervento sul paziente ricevente rappresenta l'evento decisivo dell'intera procedura di trapianto; Nonostante le codificazioni pure notevoli degli ultimi anni, questa chirurgia si compone di fasi molto dissimili tra loro che sfuggono ad un unico tentativo di trattazione.

Lo spettro di difficoltà tecniche ed emozionali ad esso connesse spazia infatti da fasi estremamente concitate ed aggressive (ad es. durante l'epatectomia del f. nativo) a momenti di estrema cura chirurgica (durante le anastomosi vascolari); senza contare inoltre la prova di resistenza fisica che spesso tale intervento comporta, e la costante possibilità di incorrere in gravissimi incidenti come conseguenza di banali errori tecnici.

#### Fasi preliminari

L'intervento inizia di solito con l'isolamento della vena ascellare e della safena di sinistra utilizzate più avanti per l'inserimento delle cannule del *bypass* venovenoso. Il

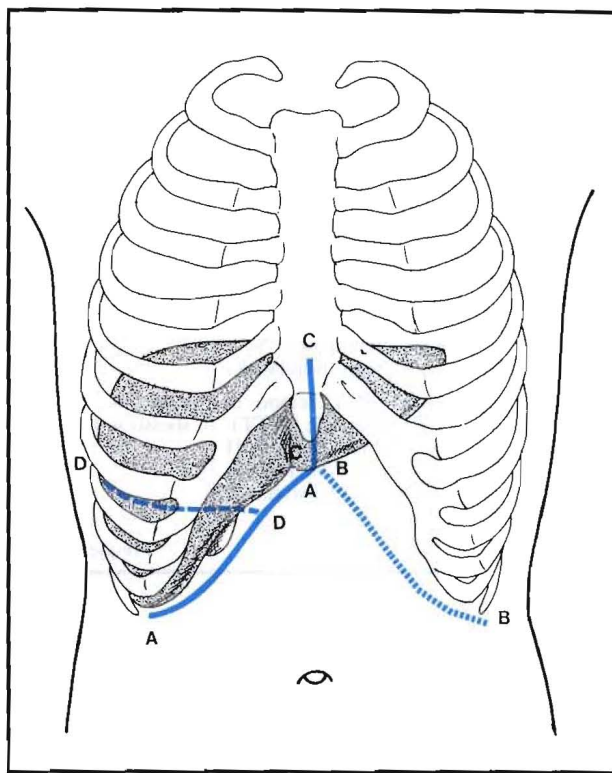


Fig. 82. Linee di incisione utilizzate nel paziente ricevente. La più comune è rappresentata dalla combinazione di A-A, B-B e C-C. (Da «Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1975, 141, 429; modificata e ridisegnata».)

plesso brachiale che circonda l'ascellare deve ovviamente essere preservato con cura al fine di evitare invalidanti lesioni postoperatorie dell'arto superiore sinistro. La safena viene di solito legata al termine della fase di *bypass*; viceversa l'ascellare (a meno che non sia doppia) viene ricostruita con una sutura continua di materiale non riassorbibile (ad es.: Prolene® 6-0).

L'incisione addominale sottocostale bilaterale con prolungamento mediano sino alla xifoide (incisione «tipo Mercedes») è di fatto la più usata nel paziente adulto. L'escissione della xifoide viene spesso aggiunta per fornire una ulteriore estensione del campo operatorio (fig. 82).

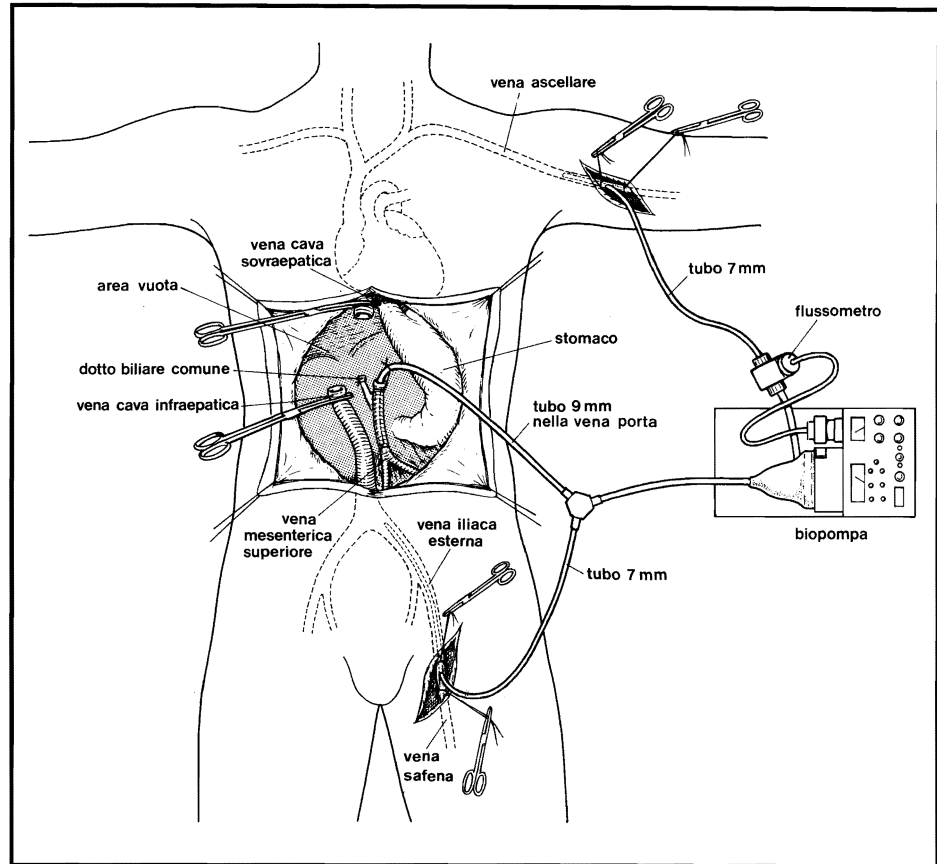
L'emostasi, la più accurata e meticolosa possibile, deve essere perseguita sin dal primo momento e per tutta la durata dell'intervento. Allo stesso modo è indispensabile perseguire di continuo la migliore esposizione possibile del campo operatorio.

Una volta aggredita la cavità addominale, è compito dell'operatore stabilire una strategia generale per il prosieguito dell'epatectomia. Come principio generale si può affermare che il primo passo consiste nella dissezione dell'ilo epatico, isolando i suoi elementi vascolari e biliari, legando l'arteria epatica ed instaurando rapidamente la fase di *bypass*. A f. precocemente devascularizzato corrisponde infatti una inferiore perdita ematica; da proscriversi sono quindi tutti i tentativi di mobilizzare il f. prima della sottrazione del suo supporto vascolare.

#### Bypass

Introdotta nella pratica clinica a Pittsburgh nel 1983, è ormai considerato elemento indispensabile e di routine du-

Fig. 83. *Bypass* veno-veno utilizzato durante la fase anepatica. I tubi utilizzati per il *bypass* (*Gott tubing*) sono eparinizzati internamente ed evitano così l'eparinizzazione sistemica del paziente ricevente. L'uscita dal sistema avviene dalla cannula cavale inferiore (introdotta nella vena safena) e dalla cannula portale. La biopompa spinge quindi il sangue di ritorno dal distretto sottodiaframmatico nella vena ascellare. (Da «*Surgical Treatment of Digestive Disease*» [Moody F. G., Carey L. C., Jones R. S. eds.], 1986, Year Book, Chicago, p. 438; modificata e ridisegnata).



rante la fase anepatica (fig. 83). Consiste in sostanza nella decompressione del distretto cavale inferiore (tramite una cannula introdotta nella vena safena e fatta avanzare nella vena cava attraverso la vena femorale ed iliaca) e del distretto portale (tramite una seconda cannula introdotta nel tronco comune della vena porta, una volta che essa sia stata divisa il più possibile vicino all'ilo epatico). Sia il distretto cavale che portale devono infatti essere necessariamente interrotti durante la rimozione del f. nativo.

Il flusso in uscita dalle cannule cavale e portale viene convogliato esternamente ad una pompa elettromagnetica a campana (Bio-Pump: Bio-Medicus®) che automaticamente lo spinge nella vena ascellare, permettendo il ritorno al cuore del sangue del distretto sottodiaframmatico (fig. 83). Tutte le tre cannule componenti il *bypass* (in un paziente adulto: «Gott shunt» n. 7 per la cava e l'ascellare e n. 9 per la porta) sono internamente eparinizzate e permettono così di evitare le pericolose complicanze legate alla scoagulazione del paziente ricevente. Il flusso medio attraverso il *bypass* in un paziente adulto varia da 1 a 2 l/min. Flussi inferiori ai 500 ml/min non sono invece esenti da rischi di coagulazione, di formazione di coaguli e di conseguente embolia.

L'uso del *bypass* è indispensabile durante il completamento dell'epatotomia e nella fase delle anastomosi vascolari venose. Anche se il 95% dei pazienti può sopravvivere al clampaggio completo della vena cava inferiore e della vena porta, il *bypass* fornisce nell'esperienza del chirurgo trapiantatore alcuni indiscussi vantaggi.

In pazienti con epatite fulminante o con grosse masse tumorali non associate a cirrosi, non esistono preesistenti collaterali venose

in grado di convogliare ai grandi vasi del torace parte della massa ematica sottodiaframmatica. Questa situazione, in assenza di *bypass* al momento del clampaggio portocavale precedente la rimozione del f. nativo, può esitare in uno shock da riduzione acuta del ritorno venoso.

Mediante il *bypass* viene evitata la stasi intestinale e cavale, con conseguente prevenzione dell'edema intestinale a volte massivo che si accompagna all'occlusione portale. Si evita così il rilascio da questi settori di prodotti del metabolismo anaerobio, si riducono le perdite ematiche dovute all'ipertensione portale e si riduce l'incidenza di insufficienza renale post-riperfusion.

L'ottenimento di una situazione emodinamica più stabile, e chirurgicamente più gestibile, permette un'emostasi più accurata ed una fase anepatica più lunga. Poiché il *bypass* può essere mantenuto anche per 4-5 h si rende possibile anche la correzione chirurgica di eventuali complicanze createsi nelle fasi precedenti e altrimenti non gestibili se non con gravi rischi legati appunto al prolungamento della stasi durante la fase anepatica.

#### *Epatotomia totale*

A f. devascularizzato, vengono aggrediti e divisi tra legature in seta i legamenti epatici (triangolare di sinistra, falciforme e triangolare destro nel suo aspetto mediale). Diventa così possibile mobilizzare l'intero organo, circondare e quindi clampare con una pinza vascolare di Pott la vena cava sottoepatica nella sua porzione sovra renale. La cava sovraepatica (e sottodiaframmatica) viene invece aggredita da sinistra a destra aprendosi uno spazio che segua subito cranialmente il limite superiore del lobo di Spigelio. Una speciale *clamp* vascolare da cava (*German clamp*) a perfetta tenuta viene utilizzata per il clampaggio completo di questo vaso, avendo cura di non lesionare il nervo frenico di destra (causa di paralisi postoperatoria dell'emidia-



framma corrispondente). A questo punto il f. può essere rimosso in blocco.

Eccetto nel caso di neoplasie, questo si ottiene lasciando *in situ* almeno la parete posteriore della cava retroepatica ed evitando così lesioni alle strutture retroperitoneali, in particolare alla vena surrenale di destra. Lo sbocco di quest'ultima può viceversa essere identificato e legato facilmente sulla parete posteriore della cava lasciata in sede. L'asportazione della cava retroepatica in caso di neoplasie risponde invece a criteri di radicalità oncologica.

La sezione della vena cava deve essere idealmente preceduta dalla sezione delle vene sovraepatiche nella loro porzione intraepatica. Tale manovra, insieme alla conservazione della cava retroepatica, offre ampi lembi vascolari per il successivo confezionamento di una comoda anastomosi.

*Emostasi e preparazione delle cuffs vascolari*

Una volta completata l'epatectomia e legata la vena surrenale destra, l'intera «area nuda» diaframmatica viene suturata a scopo emostatico con almeno due suture continue in Prolene® 2-0. L'assenza del f. permette inoltre una formidabile esposizione dell'intera loggia sovramesocolica con conseguente facile legatura di ogni fonte di emorragia, in particolare del retroperitoneo e del tessuto pericavale.

Grazie agli attuali tempi di preservazione è inoltre possibile eseguire a questo punto la dissezione dell'arteria epatica. Essa procede prossimalmente verso l'identificazione dell'epatica comune e dell'origine della gastroduodenale. Nella maggioranza dei casi l'anastomosi arteriosa con il graft viene eseguita a questo livello; è però possibile proseguire nella dissezione verso il tronco celiaco, al fine di trovare una sede adatta all'anastomosi, o per il calibro dei vasi o per la lunghezza dei monconi arteriosi.

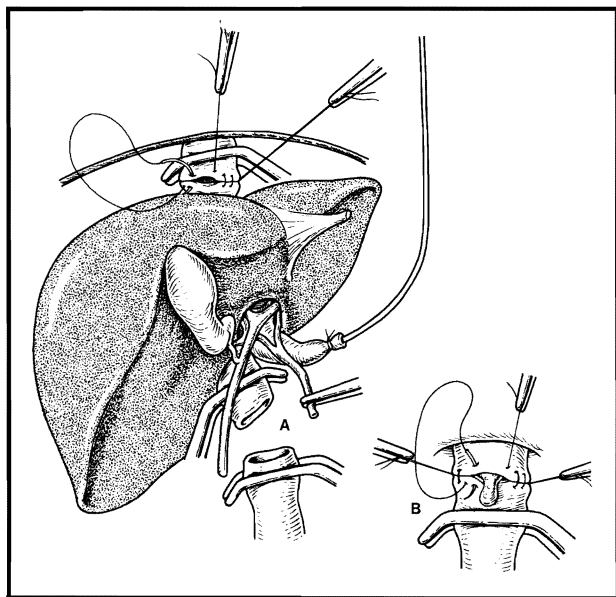


Fig. 84. Anastomosi vascolari della vena cava sovra- e sottoepatica (prime due anastomosi). A) Anastomosi della cava sovraepatica, e B) della cava sottoepatica. Durante quest'ultima anastomosi un'infusione di Ringer-lattato freddo perfonde il f. attraverso la cannula portale; in questo modo sia eventuali residui d'aria rimasta intrappolata nel graft che il liquido di perfusione ricco di potassio vengono lavati fuori dall'organo. (Da «Surgery of the Liver and Biliary Tract» [E. Blumgart ed.] 1988, Lippincott, Philadelphia, p. 1540; modificata e ridisegnata).

Vengono quindi preparate le cuffs di vena cava, in particolare di quella superiore, interconnettendo gli ingressi delle vene sovraepatiche a formare un ampio tunnel comune. Particolare attenzione deve essere pertanto posta a non lasciare cuffs troppo lunghe che possono angolarsi dopo l'unclamp, provocando acutamente una fatale sindrome tipo Budd-Chiari.

*Anastomosi venose e riperfusione del fegato trapiantato*

A questo punto il nuovo f. viene estratto dalla soluzione fredda di preservazione (in cui era stato conservato sino ad ora) e portato al tavolo operatorio per la fase di impianto vera e propria. Da questo momento il graft è sottoposto ad una «ischemia calda» che si conclude al momento della riperfusione. Il tempo di esecuzione delle anastomosi venose viene perciò registrato come tempo di ischemia calda e considerato nel computo generale della valutazione post-trapianto.

Le anastomosi vascolari vengono in genere eseguite nel seguente ordine: 1) cava superiore; 2) cava inferiore; 3) vena porta e dopo (4) la riperfusione con il solo flusso portale; 5) arteria epatica.

Tutte le anastomosi venose sono eseguite con la stessa tecnica di sutura continua illustrata in fig. 84, non dissimile generalmente da quanto classicamente descritto per le anastomosi termino-terminali. Sui vasi di medio o piccolo calibro (come ad es. la vena porta) viene in genere lasciato un cosiddetto «fattore di crescita» (*growth factor*) che consiste nella legatura «lassa» dei due capi della sutura continua a una distanza dalla parete del vaso di circa un diametro (fig. 85). In tal modo l'eccesso di lunghezza nel filo di sutura si ridistribuisce lungo il perimetro del vaso, una volta che questo venga riabilitato dal flusso ematico. Il «fattore di crescita» è indispensabile nell'anastomosi portale al fine di evitare pericolose stenosi «a clessidra». Un più piccolo «growth factor» (meno di 1/2 diametro) è a volte necessario per l'anastomosi cavale inferiore; dato l'ampio diametro, non è invece quasi mai impiegato sulla cava sovraepatica.

Nella maggioranza dei casi l'anastomosi cavale superiore è eseguita in Prolene® 3-0, quella cavale inferiore in Prolene® 4-0 e la portale in 6-0.

Durante l'esecuzione dell'anastomosi cavale inferiore il f. viene perfuso con 100-500 ml di Ringer-lattato (freddo a 4 °C) attraverso la cannula portale lasciata in sede dal team di espianto. In tal modo viene eliminata tutta l'aria eventualmente intrappolata nel graft e l'eccesso di potassio presente nella soluzione di preservazione (fig. 84).

Una volta completate le anastomosi, vengono rimosse le clamp vascolari sulla vena porta, sulla cava sottoepatica ed infine sulla cava sovraepatica. Il f. si riperfonde secondo lo schema di eventi descritto in precedenza mentre l'operatore ispeziona rapidamente la tenuta delle anastomosi preoccupandosi della riparazione di eventuali perdite.

*Anastomosi arteriosa ed emostasi*

Segue quindi l'anastomosi arteriosa, eseguita anch'essa con sutura continua in Prolene® 6-0 o 7-0 (con o senza *growth factor* a seconda della presenza o meno di un sufficiente *Carrel-patch* di aorta del donatore). La riarterializzazione del f. è indicata dalla caratteristica ripresa del colore normale dell'organo, dopo il colorito più scuro fornitogli dal solo sangue portale.

Vale la pena di sottolineare la assoluta importanza della qualità tecnica dell'anastomosi arteriosa. Il f. trapiantato, a differenza del f. normale è del tutto deconnesso (e quindi devascularizzato) dalle

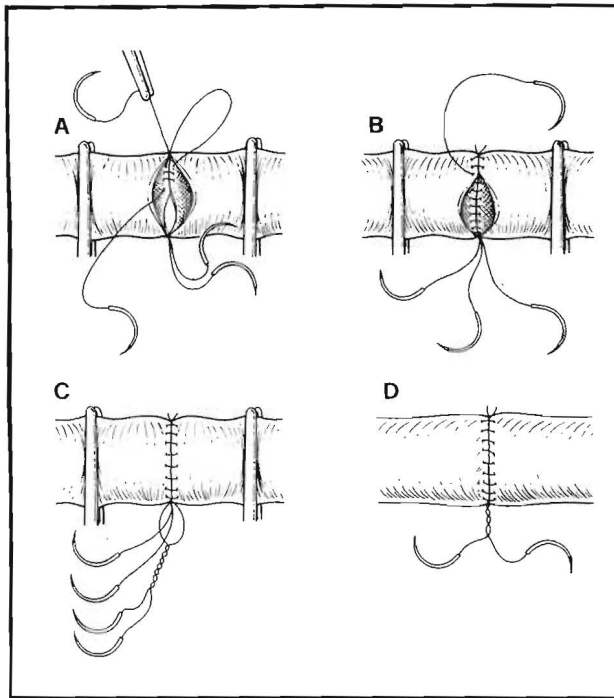


Fig. 85. «Fattore di crescita» (*growth factor*) delle anastomosi venose di medio-piccolo calibro. Dopo posizionamento dei due punti angolari (A), due suture continue approssimano in successione la parete posteriore e poi l'anteriore (B). Il nodo finale di chiusura delle due suture viene posizionato a distanza dalla parete del vaso stesso (C) permettendo alla pressione seguente alla riapertura del flusso sanguigno la dilatazione completa del vaso (D). Durante il trapianto di f. il *growth factor* è di routine impiegato nell'anastomosi portale (= 1 diametro) e nell'anastomosi arteriosa [se costruita termino-terminale senza *patch* aortico (= 1/2 diametro)]. (Da «Surgery of the Liver and Biliary Tract» [E. Blumgart, ed.], 1988, Lippincott, Philadelphia; ridisegnata).

sue strutture legamentose ed è del tutto dipendente dai suoi vasi ilari. Di conseguenza esso non è assolutamente in grado di sopportare un basso flusso arterioso o peggio una occlusione dello stesso. La trombosi dell'arteria epatica è di fatto una delle più pericolose e temute complicanze post-trapianto, gravata da un'altissima percentuale di morbosità e mortalità.

La qualità dell'organo e le difficoltà incontrate in precedenza durante l'epatectomia totale del f. nativo sono i maggiori determinanti della lunghezza della seguente fase di emostasi. Essa può infatti variare da un tempo pressoché nullo a molte e molte ore di paziente e tedioso lavoro di suture, elettrocoagulazioni (con elettrobisturi elettrico o ad infrarossi o a raggi argon) ed utilizzazione dei più vari agenti emostatici.

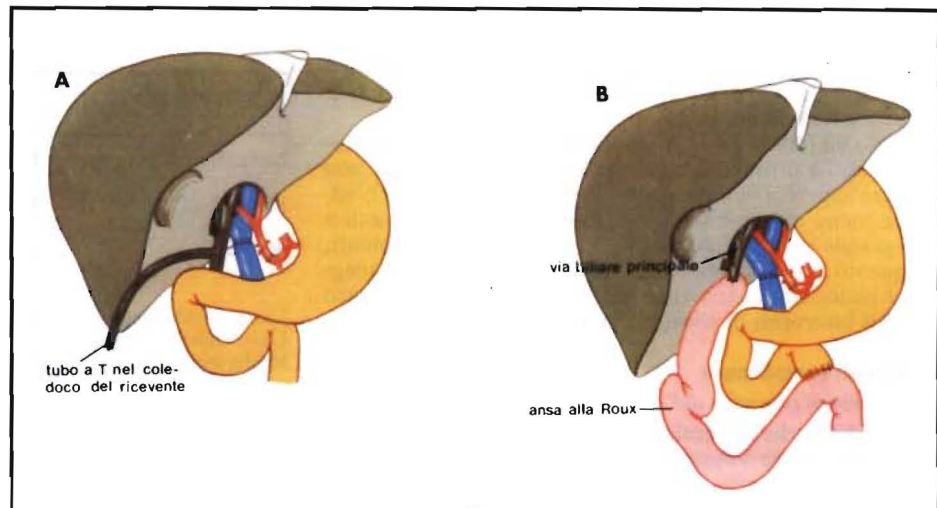
*Ricostruzione biliare*

Molte sono state le tecniche di ricostruzione biliare adottate sino ad oggi. Le due più frequentemente impiegate consistono nella coledoco-coledocostomia (*duct-to-duct anastomosis*) e nella coledoco-digiunostomia su ansa alla Roux (*Roux-en-Y anastomosis*).

La fattibilità della *duct-to-duct anastomosis* (fig. 86, A) viene sempre verificata per prima, essendo la più fisiologica tra le possibili ricostruzioni. Essa viene in genere eseguita con un monofilamento tipo PDS® o Maxon® 5-0.

Dopo adeguata preparazione dei due monconi il braccio lungo di un tubo di Kehr a «T» da 8 o da 10 French viene fatto passare nel coledoco del ricevente e fatto uscire dallo stesso a circa 2-3 cm dalla sede di anastomosi. Tale manovra deve essere eseguita con l'ausilio di una sonda biliare metallica (*probe*) e/o di un piccolo bisturi; da proscriversi è l'uso di strumenti quali l'elettrobisturi che possono dare necrosi della parete della v. b. e conseguente fistola postoperatoria. Uno dei due bracci corti del tubo a T viene quindi introdotto nel coledoco del ricevente controllando che il drenaggio stesso rimanga in posizione senza angolazioni o tensioni. Con il tubo di Kehr in sede e con il suo braccio più corto protrudente dal coledoco del ricevente viene infine confezionata l'anastomosi vera e propria. Essa può essere eseguita sia in sutura continua che a punti staccati, essendo quest'ultimo metodo in realtà il preferito nella maggior parte dei casi. Il braccio superiore del drenaggio di Kehr viene introdotto nel coledoco del donatore dopo il completamento della parete posteriore dell'anastomosi avendo cura che rimanga interamente contenuto nella v. b. comune, senza imboccare uno dei due dotti epatici. Ad anastomosi terminata viene comunque sempre eseguita una colangiografia intraoperatoria attraverso il tubo di Kehr, alla ricerca di eventuali perdite di tenuta dell'anastomosi chirurgica.

Fig. 86. Tecniche di ricostruzione biliare. L'anastomosi coledoco-coledoco termino-terminale su tubo a T di Kehr (A), e la coledoco-digiuno anastomosi su ansa alla Roux (B) sono di fatto le due più frequenti tecniche di ricostruzione della continuità della v. b. dopo trapianto di f.



## FEGATO E VIE BILIARI

L'incidenza di complicanze dopo coledoco-coledoco anastomosi è di circa il 18%, consistendo in genere in una dilatazione diffusa del coledoco, sia del donatore che del ricevente (causata da una disfunzione dello sfintere di Oddi), o in una fistola biliare (sia a livello anastomosi che a livello di uscita del braccio lungo del tubo a T), o in una stenosi (accompagnata o meno da stenosi multiple della v. b. intraepatica, in genere dovute a non sufficiente apporto arterioso al f.). La gran parte di queste complicanze viene gestita tramite la ricostruzione della v. b. su ansa alla Roux.

La coledoco-digiuno anastomosi su ansa intestinale alla Roux (fig. 86, B) è eseguita in elezione nei bambini (v. b. molto piccola o assenza della stessa in caso di atresia) e in pazienti adulti quando sussista una larga discrepanza di calibro tra coledoco del donatore e del ricevente, in caso di neoplasia (per radicalità oncologica) o in caso di alterazioni primitive della v. b. (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante, malattia di Caroli).

L'ansa a Y (*Roux-en-Y*) deve essere lunga almeno 40 cm e viene molto spesso preparata manualmente anche se ovviamente può essere eseguita con l'ausilio delle suturatrici meccaniche (*staplers*). L'uso della sutura manuale ha lo scopo di prevenire i sanguinamenti dalla linea anastomotica digiuno-digiunale, indubbiamente più frequenti in questi pazienti con precedente storia di ipertensione portale.

L'anastomosi coledoco-digiunale viene quindi eseguita a punti staccati utilizzando lo stesso materiale di sutura indicato per l'anastomosi *duct-to-duct*. Una guida in Silastic® da 8-10 French in cui vengono praticati alcuni fori, viene quindi inserita a protezione della pervietà dell'anastomosi nel primo periodo postoperatorio. Essa deve avere una discreta mobilità e quindi viene fissata lassamente con catgut o altro materiale riassorbibile. La verifica della tenuta della coledoco-digiuno anastomosi può essere ottenuta con una colangiografia intraoperatoria eseguita con un catetere inserito nel cistico del donatore (nel caso ovviamente che questo confluisca nel coledoco ad un livello superiore a quello dell'anastomosi).

Le complicanze della *Roux-en-Y* possono essere: la fistola biliare (generalmente dalla parete anteriore, trattata sia con revisione dell'anastomosi o, in caso di deiscenza, con un drenaggio biliare esterno), la stenosi (possibilmente trattata con ripetute sedute di dilatazione), l'ostruzione dovuta a ritenzione del drenaggio in Silastic® (in genere risolta da estrazione o progressione provocata nell'ansa intestinale con colangiografia percutanea), la colangite (rara) e la sindrome dell'ansa cieca (per la quale è richiesta terapia antibiotica a base di tetracicline).

Alla fine dell'anastomosi biliare si procede all'ultimo tempo dell'intervento che consiste nella rimozione della colecisti tramite elettrobisturi, procedendo dal fondo verso il collo della stessa. L'arteria cistica ed il dotto cistico vengono accuratamente legati.

Dopo un'ultima revisione dell'emostasi vengono posizionati due o tre drenaggi intorno al f. avendo cura di non lasciare superfici di attrito con i vasi e la anastomosi. L'addome viene chiuso a strati, con suture non riassorbibili e con grande cura, considerando il fatto che questi pazienti, in quanto immunosoppressi, vanno incontro a una maggiore incidenza di deiscenze della ferita chirurgica rispetto ad altri interventi di chirurgia generale.

### Principali complicanze

#### *Insufficienza primaria del trapianto*

È un evento che si verifica oggi in meno del 5% dei casi, grazie alle nuove soluzioni di preservazione (in particolare la *U.W. preservation solution*). La *primary non-function* (PNF) viene spesso sospettata già al tavolo operatorio os-

servando la scarsa o nulla produzione di bile e la persistenza di una grave coagulopatia post-riperfusion. Il paziente postoperativamente rimane molto agitato e comatoso, la funzione renale inesorabilmente peggiora mentre i valori enzimatici del f. e quelli di bilirubina si elevano rapidamente. In caso di mancata ripresa della funzione epatica entro 24-48 h, l'unica *chance* di sopravvivenza è rappresentata dal ritrapianto in urgenza.

L'insufficienza primitiva del trapianto è gravata da una mortalità post-ritrapianto molto vicina al 50%; essa rappresenta quindi la più grave complicanza post-trapianto di f. L'accurata selezione del donatore, l'esecuzione di un «perfect harvest» dal punto di vista tecnico e la riduzione dei tempi di ischemia sono gli obiettivi più importanti da perseguire al fine di ridurre l'incidenza di questa grave complicanza.

### Rigetto

Può manifestarsi sia in forma iperacuta (come evento drammatico e molto simile dal punto di vista clinico ad una *primary non-function*), sia in forma acuta che cronica a lunga distanza dal trapianto.

Il rigetto iperacuto di f. è un evento controverso nel suo substrato immunologico e sicuramente molto raro. Viene spesso sospettato solo per esclusione di altri più frequenti motivi di insufficienza, specialmente quando si assiste al non funzionamento di 2 o 3 f. trapiantati nello stesso paziente in rapida successione.

Il rigetto acuto di f., d'altra parte si verifica prima o poi nel corso della convalescenza del paziente trapiantato in oltre il 90% dei casi, con un picco di massima incidenza tipica dei primi 5-10 giorni. Il rigetto di f. si caratterizza classicamente con anomalie degli indici funzionali epatici, specialmente bilirubina ed enzimi «biliari» (fosfatasi alcalina e  $\gamma$ -GT). La bile stessa assume una consistenza inferiore (bile leggera) e un colore più chiaro. Anche se la diagnosi è spesso ben indirizzata dal dato clinico, solo la biopsia epatica è in grado di confermare il sospetto di rigetto. Una schematizzazione dell'approccio terapeutico al rigetto acuto di f. viene indicata in tab. XVII.

Il rigetto cronico, a volte anche denominato *vanishing bile duct syndrome*, è caratterizzato dalla progressiva distruzione non suppurativa dei dotti biliari interlobari, sino appunto alla loro definitiva scomparsa. La colestasi cellulare e canalicolare è elemento pressoché costante, così come una progressiva degenerazione endoteliale e una infiltrazione

TAB. XVII. TRATTAMENTO DEL RIGETTO ACUTO DI FEGATO

Tipo di rigetto	Trattamento
Lieve, lieve/moderato	Bolo di steroidi (1 g di metilprednisolone)
Moderato	Bolo di steroidi e riciclo (5 g di steroidi e. v. a dosi scalari)
Severo	Anticorpo monoclonale OKT3 (con 1 g di idrocortisone il 1° giorno e 0,5 g il 2°, prima dell'infusione)
Lieve (recidivante)	Bolo con o senza riciclo
Lieve steroidi-resistente	OKT3
Moderato/severo (recidivo)	
Lieve persistente	Azatioprina 0,5-1,5 mg/kg/die

Nota: il trattamento immunosoppressivo di base con ciclosporina (v.\*) viene comunque mantenuto anche e soprattutto durante il trattamento del rigetto.

dei rami portali ed arteriosi. La lesione immunologica a carico dell'epitelio biliare è, in caso di rigetto cronico, molto simile a quella osservata nella cirrosi biliare primitiva, malattia per la quale è infatti riconosciuto un substrato autoimmune. Il rigetto cronico di f., a dispetto di un anche lungo controllo farmacologico, è una delle indicazioni al ritrapianto tardivo.

### Infezioni

Quello delle infezioni è uno dei problemi più frequenti nei pazienti immunosoppressi, dove spesso si verificano come risultato di complicanze tecniche (trombosi arteriosa, fistola biliare, deiscenza o perforazione intestinale, infezione dei cateteri venosi o arteriosi). La ricerca del/dei microrganismi coinvolti tramite colture ed antibiogramma è essenziale alla pianificazione del successivo trattamento. In un paziente trapiantato l'evento infettivo deve essere sempre sospettato e trattato con grande aggressività. A questo scopo non bisogna esitare nell'eseguire ogni tipo di indagine anche invasiva (ecografia, T.A.C. e/o RMN, broncoscopia con lavaggio broncoalveolare, puntura lombare, drenaggio di cavità ascessuali, laparotomia esplorativa, etc.) alla ricerca dell'agente etiologico di una infezione.

L'incidenza e la severità delle infezioni post-trapianto di f. sono determinate: dalle condizioni preoperatorie del paziente e del donatore, dalla riuscita tecnica dell'intervento sul ricevente (pervietà delle anastomosi vascolari, tenuta dell'anastomosi biliare, etc.), dal tipo ed intensità dell'immunosoppressione postoperatoria, dalle condizioni metaboliche (ittero, uremia, iperglicemia) e neutropeniche *in vivo*, e dal tipo di esposizione ambientale.

La trattazione di tutte le possibili cause infettive e della loro terapia esula ampiamente dagli scopi di questa presentazione. Viene qui solo ricordato che il primo mese dopo l'intervento rappresenta il periodo più pericoloso per la virulentazione di organismi già presenti nel ricevente prima dell'intervento (epatite, *Strongyloides stercoralis*, tubercolosi, batteri saprofiti). È inoltre possibile che il nuovo organo trapiantato trasferisca nel ricevente patologie infettive presenti nel donatore (epatite, sindrome da immunodeficienza acquisita da virus HIV, infezioni acute di tipo batterico, da *Candida*). Dopo il primo mese e fino a circa 6 mesi dopo il trapianto il paziente immunosoppresso è esposto soprattutto a infezioni di tipo virale (virus della epatite B e non-A non-B, citomegalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV], *Herpes simplex*, papillomavirus, virus *varicella-zoster*, adenovirus), e a infezioni opportunistiche da *Aspergillus*, *Nocardia asteroides*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*.

L'esigenza di immunosoppressione a lungo termine nei pazienti trapiantati di f. può inoltre cronicizzare eventi infettivi già manifestatisi nei primi 6 mesi dopo l'intervento (ad es. CMV, EBV ed epatiti croniche che sono condizioni favorevoli rispettivamente corioretiniti progressive da CMV, malattie linfoproliferative di origine B-cellulare, cirrosi e/o epatocarcinomi). I pazienti che dopo i 6 mesi mantengono una buona funzione epatica con scarsa immunosoppressione hanno un basso rischio di contrarre infezioni opportunistiche, ma rimangono ad alto rischio infettivo per infezioni come l'influenza o la polmonite da pneumococco. Coloro invece con storia di rigetto cronico e di pesante immunosoppressione rimangono ad alto rischio di infezioni opportunistiche equivalenti a quelle ricordate per i primi 6 mesi.

### Trombosi dell'arteria epatica

La trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto di f. è un evento estremamente grave, associato a un'alta incidenza

di perdita dell'organo, di sepsi e di mortalità. La sua frequenza generale è di circa 7-8%, con valori intorno al 4-5% nella popolazione adulta e di 15-30% nei pazienti pediatrici, in dipendenza della taglia corporea. L'evento trombotico acuto è in genere tipico delle prime tre settimane post-trapianto e si manifesta clinicamente in tre forme principali: a) necrosi epatica fulminante (infarto massivo); b) deiscenza della anastomosi biliare e c) febbre e batteriemia ricorrenti. Una trombosi della arteria epatica può anche verificarsi a distanza di diversi mesi dal trapianto (trombosi tardiva) ed è in genere associata a stenosi multiple della v. b. intra- ed extraepatica e a sepsi ricorrenti. Nelle trombosi tardive tuttavia la funzione epatica può rimanere normale grazie al parziale compenso arterioso instauratosi attraverso vie collaterali di nuova formazione.

Fattori tecnico-chirurgici e più strettamente medici sono stati correlati all'evento trombotico. Innanzitutto il diametro dell'arteria epatica da anastomizzare (in qualsiasi vaso la resistenza al flusso è inversamente proporzionale alla sua superficie di sezione), il tipo di ricostruzione e il numero di anastomosi occorse al chirurgo per ottenere un risultato intraoperatoriamente soddisfacente. Il numero di unità di plasma fresco congelato somministrate durante l'intervento, la assenza di protocolli di trattamento anticoagulante postoperatorio e il tipo di preservazione (*Euro Collins* piuttosto che *U.W. solution*) sono altri fattori messi in correlazione con l'occorrenza della trombosi arteriosa.

La trombosi dell'arteria epatica viene sospettata in presenza di qualsiasi deterioramento della funzione del f., ed è diagnosticata in genere grazie alle nuove tecniche di ecografia-Doppler, che hanno il vantaggio di essere sensibili e non invasive. In casi in cui tale indagine non risulta risolutiva, l'arteriografia rappresenta la più efficace alternativa diagnostica.

In caso di necrosi epatica acuta, il ritrapianto in urgenza costituisce la scelta terapeutica obbligata. Le complicanze biliari di tipo ischemico possono essere invece trattate con un atteggiamento più conservativo (drenaggio biliare percutaneo, terapia antibiotica cronica) in cui il ritrapianto rappresenta tuttavia l'alternativa terapeutica più frequentemente praticata.

### Risultati

Dal 1963 al 1979, tutti i pazienti sottoposti a trapianto di f. furono immunosoppressi con vari regimi a base di azatioprina e steroidi. La sopravvivenza a un anno era di poco

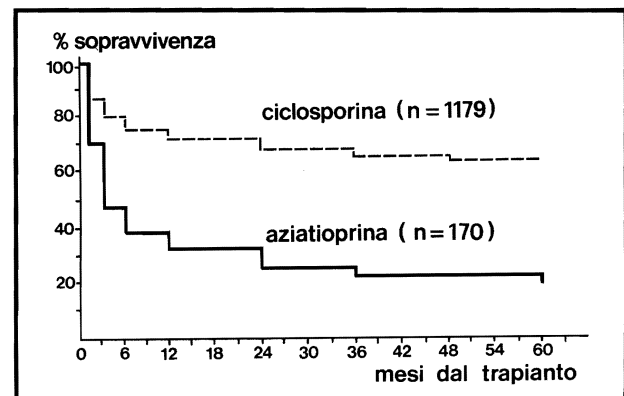


Fig. 87. Effetto della ciclosporina sul miglioramento della sopravvivenza attuariale dopo trapianto di f. Una sopravvivenza generale ad un anno del 75% e a cinque anni del 66% dopo trapianto di f. è oggi possibile grazie all'immunosoppressione con ciclosporina. (Da « *Transplant. Proc.* », febbraio, 1989; ridisegnata).



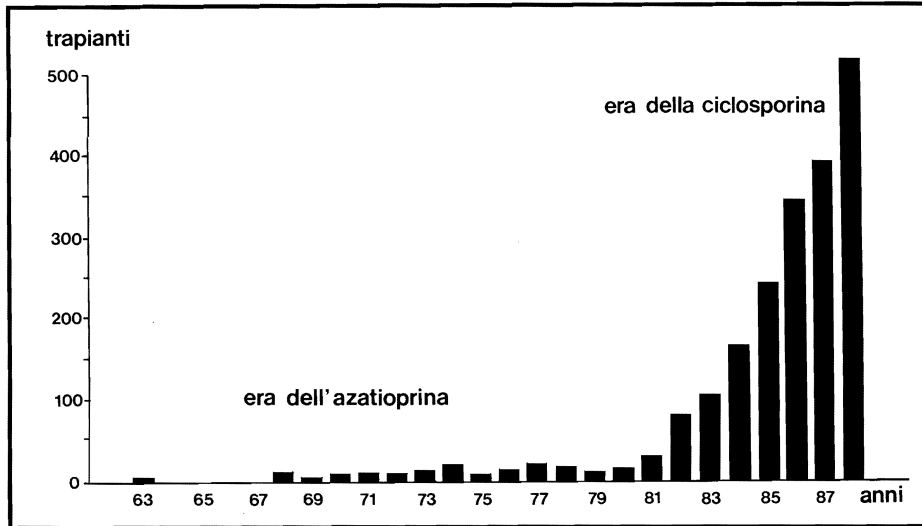


Fig. 88. Incremento del numero di trapianti eseguiti per anno presso l'università di Pittsburgh, dopo l'entrata nella pratica clinica della ciclosporina, avvenuta nel 1980. (Da «Transplant. Proc.», febbraio 1989; modificata e ridisegnata).

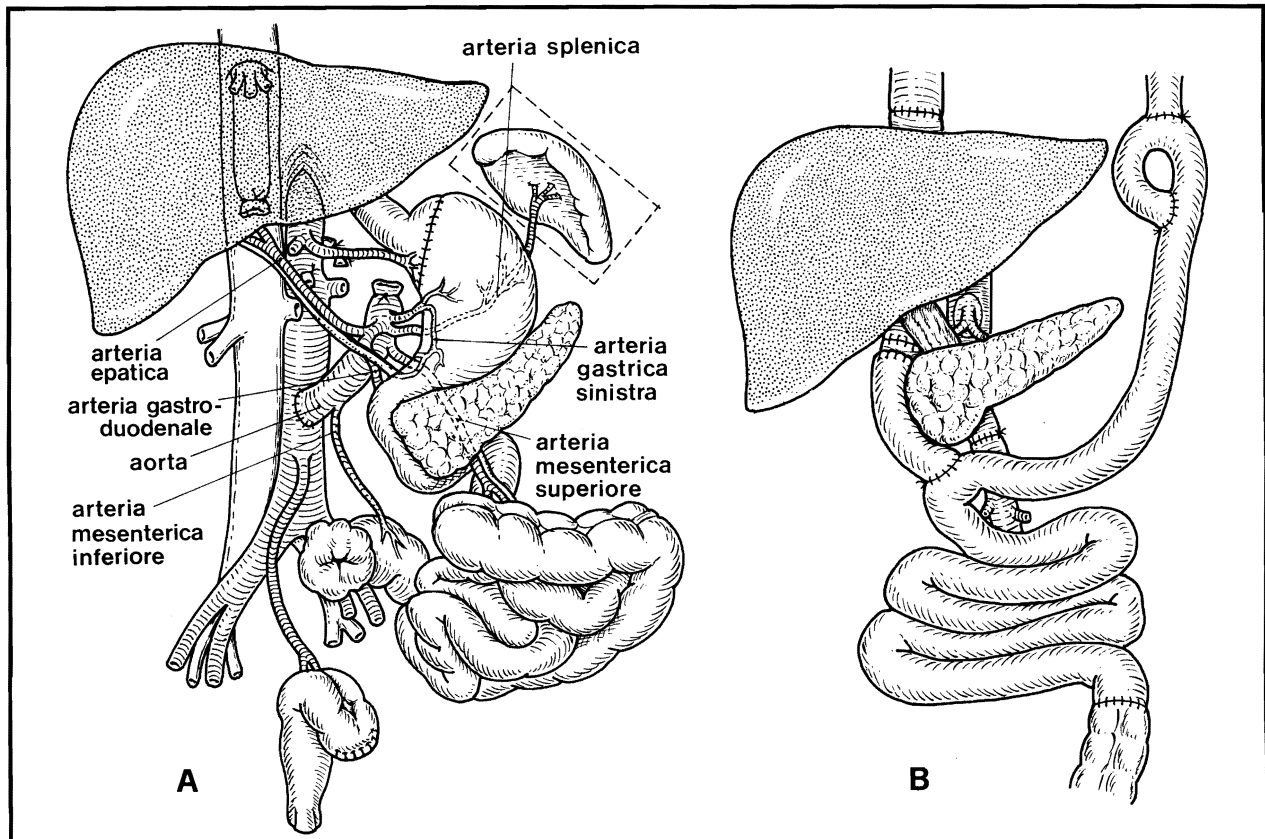


Fig. 89. Trapianto multiviscerale completo e trapianto del blocco f.-pancreas-duodeno. I trapianti multiviscerali completi (A) o a «blocchi», quali appunto il trapianto di f.-pancreas-duodeno (B), rappresentano di fatto il futuro della trapiantologia degli organi addominali, come risultato dell'esperienza maturata nei trapianti dei singoli organi. Nelle illustrazioni sono schematizzati due casi di questo tipo, operati di recente. Nel caso di trapianto multiviscerale completo (A) l'intervento è stato eseguito su una bambina di 3 anni e mezzo affetta dalla nascita da sindrome dell'intestino corto e da cirrosi epatica con insufficienza pancreatica conseguente a nutrizione parenterale cronica. Tutti gli organi trapiantati hanno mantenuto la loro funzionalità ed integrità morfologica per 193 giorni dopo il trapianto. La bambina è quindi deceduta per una malattia linfoproliferativa senza segni di rigetto o di reazione *grafi-versus-host*. Il trapianto del blocco f.-pancreas-duodeno (B) è invece stato eseguito su pazienti con tumori maligni della testa pancreatica metastatizzati al f., per colangiocarcinomi della confluenza biliare e per neoplasie endocrine coinvolgenti sia il f. che il pancreas. Questo tipo di interventi apre di fatto nuove strade alla radicalità oncologica per queste neoplasie, sinora inoperabili per i criteri della chirurgia convenzionale. Per questi pazienti in cui la sopravvivenza ad un anno è altrimenti pressoché nulla, questo intervento apre strade concrete di trattamento e possibilità diverse di impiego di terapie integrate. (A: Starzl T. E. et al., JAMA, 1989; B: Starzl T. E. et al., Transplant. Proc., 1989; modificate e ridisegnate).

superiore al 30%. A partire dal marzo 1980 la ciclosporina A (CsA) è entrata a far parte della pratica clinica, e la sopravvivenza attuariale per trapianto di f. nella serie di Denver-Pittsburgh è oggi del 75% a un anno e del 66% a 5 anni. L'andamento statistico di questo notevole miglioramento dei risultati è indicato in fig. 87. A questo indiscutibile risultato è dovuta la enorme diffusione della pratica dei trapianti di f. in tutto il mondo. L'incremento di casi operati ogni anno nella sola Università di Pittsburgh è illustrato in fig. 88.

Nei pazienti adulti, la sopravvivenza dopo trapianto in dipendenza della diversa diagnosi primitiva non è statisticamente diversa per le tre più comuni indicazioni (cirrosi, cirrosi biliare primitiva e colangite sclerosante). Informazioni aggiuntive sono date a questo proposito in tab. XIII. Allo stesso modo la sopravvivenza di bambini trapiantati per atresia biliare non è statisticamente diversa da quella ottenuta dopo trapianto per malattie metaboliche o cirrosi postnecrotica o criptogenetica. Tuttavia l'atresia biliare è spesso causa di numerose complicanze intra- e perioperatorie legate a precedenti interventi chirurgici (portoenterostomia secondo Kasai) sul f. Tali interventi dovrebbero essere ridotti a casi selezionati dove la malformazione ha preservato almeno parzialmente le v. b. extraepatiche.

La sopravvivenza al trapianto dei pazienti HBsAg positivi è significativamente inferiore a quella dei casi HBsAg negativi. Per i primi essa è (da 1 a 5 anni rispettivamente) del 57, 48, 40, 40 e 40% mentre per i secondi è del 78, 77, 74, 71 e 71%. La recidiva dell'epatite, come si è già detto, è in pratica la regola; le nuove prospettive di cura con anticorpi monoclonali anti-HBsAg promettono di elevare queste sopravvivenze, e sono al momento in fase di sperimentazione clinica. È inoltre di comune pratica il riscontro di una alta morbosità e mortalità perioperatoria dei pazienti HBsAg positivi, non dovuta a diretta recidiva della malattia virale: per questo evento sicuramente svolge un ruolo importante l'alterato equilibrio immunologico del paziente portatore cronico di HBsAg.

Indicazioni sui risultati ottenuti nelle neoplasie del f. sono state date nel capitolo dedicato alle indicazioni al trapianto (v. sopra, col. 3132).

### Prospettive future

Le vaste conoscenze tecniche e cliniche acquisite con la pratica del trapianto di f. aprono oggi la strada a nuove, ancor più complesse prospettive.

È già parte della pratica comune di alcuni Centri il trapianto di soli *segmenti epatici*, nel tentativo di compensare la carenza di donatori pediatrici, così acuta soprattutto in Europa.

Nuovi farmaci immunosoppressori sono oggi in fase di avanzata sperimentazione. In particolare l'FK-56 (v.\*), farmaco riportato in letteratura per la prima volta nel 1987, è ormai uscito dalla fase sperimentale, dando, nel primo *trial* clinico su trapianto di f., risultati anche superiori a quelli ottenuti con la ciclosporina (v.\*). Se tali risultati verranno confermati, l'FK-56 e le molecole analoghe (ad es. la rapamicina) si avviano a segnare i progressi dell'immunosoppressione clinica degli anni a venire.

Oltre alla prolungata preservazione degli organi e alla prevenzione della recidiva di epatite nei pazienti HBsAg positivi, si è andata infine precisando in questi ultimi tempi anche la possibilità di *trapianti multiviscerali* e/o di *blocchi* come ad es. f.-pancreas-duodeno. Il multiviscerale completo (dallo stomaco al sigma) ha trovato indicazione in pazienti affetti da malattie congenite o traumatiche che hanno portato a perdita dell'intestino con successiva insufficienza epatica e pancreatica. Il trapianto del «blocco f.-

pancreas-duodeno» (*organ cluster*) è stato eseguito in pazienti oncologici affetti da neoplasie del pancreas metastatizzate al f., da neoplasie primitive dell'ilo epatico e da tumori endocrini, ampliando i criteri di radicalità chirurgica ottenibili con il solo trapianto di f.

In fig. 89 sono riportati due di questi casi, da considerarsi al momento solo sperimentali, ma per i quali certo è aperto un futuro di ampi miglioramenti.

### Bibliografia

- Calne R. Y. ed., *Liver Transplantation: The Cambridge-King's College Hospital Experience*, 1988, 2 ed., Grune & Stratton, London.
- Griffith B. P., Shaw B. W. jr., Hardersty R. L., Iwatsuki S., Bahnon H. T., Starzl T. E., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1985, **160**, 270-272.
- NIH Consensus Development Conference: Liver Transplantation, June 20, 1983, *Hepatology*, 1984, **4** (Suppl.), 1S-110S.
- Starzl T. E., Putnam C. W., *Experience in Hepatic Transplantation*, 1969, Saunders, Philadelphia.
- Starzl T. E., Porter K. A., Francavilla A., *Curr. Probl. Surg.*, 1983, **20** (11), 687-752.
- Starzl T. E., Hakala T. R., Shaw B. W. jr. et al., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1984, **158**, 223-230.
- Starzl T. E., Iwatsuki S., Shaw B. W. jr., *Techniques of Liver Transplantation*, in Blumgart L. H. ed., *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 1988, Churchill Livingstone, London, pp. 1537-1552.
- Starzl T. E., Demetris A. J., Van Thiel D., *N. Engl. J. Med.*, 1989, **321**, 1014; 1092.
- Starzl T. E., Rowe M. I., Todo S. et al., *JAMA*, 1989, **261**, 1449.
- Starzl T. E., Todo S., Tzakis A. G. et al., *Transplant. Proc.*, 1989, **21**, 2197.
- Starzl T. E., Demetris A. J., *Curr. Probl. Surg.* (Liver Transplantation: a 31-year Perspective), 1990, **54**, 240.
- Starzl T. E. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1989, **321**, 1014 (parte I); 1092 (parte II).
- Starzl T. E. et al., *Transplant. Proc.*, 1990, **1**, 299.

VINCENZO MAZZAFERRO, LEONARD MAKOWKA,  
ANDREI C. STIEBER E THOMAS E. STARZL

### FENCICLIDINA

F. *phencyclidine*. - I. *phencyclidine*. - T. *Phencycliden*. - S. *fenciclidana*.

La fenciclidina (PCP), sintetizzata negli anni '50, fu inizialmente usata in veterinaria come anestetico, poi nell'uomo in anestesia generale, ma fu ben presto eliminata dai farmaci di corrente uso terapeutico a causa dei suoi numerosi effetti collaterali, quali: agitazione, allucinazioni, convulsioni e delirio al risveglio.

Negli anni '60, la PCP, che è sintetizzata abbastanza facilmente, cominciò a essere usata come farmaco di abuso e assunta per via inalatoria. Negli ultimi 20 anni, è apparsa sotto differenti nomi: *peace pill*, *killer weed*, *PCP*, *polvere degli angeli*, *hog*, *horse*, *rocket fuel*, *supergrass* e altri. Spesso si trova in commercio come polvere cristallina, solubile in etanolo e acqua, ma si può trovare sotto forma di polveri di vari colori, pillole o capsule.

Chimicamente correlata alla ketamina, la PCP è una arilcicloesilamina e ha una attività stimolante sul S.N.C., allucinogena e analgesica; fa parte dei farmaci che inducono «anestesia dissociativa». Piccole dosi provocano nell'uomo: atassia, disartria, nistagmo e torpore alle estremità. Causa inoltre sudorazione, sguardo assente, rigidità muscolare catatonica e, a volte, alterazione soggettiva dell'immagine corporea, disorganizzazione del pensiero, sonnolenza e apatia. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono elevate; si osservano inoltre ipersalivazione, febbre, movimenti ripetitivi, rigidità muscolare alla stimolazione. Gli effetti gratificanti sono: aumento della sensibilità agli stimoli esterni, elevazione dell'umore e un senso di ebbrezza. Con l'aumentare della dose c'è analgesia e possono aversi anestesia, stupore e coma.

La PCP è assorbita rapidamente sia dall'apparato respiratorio sia per via orale. Una dose moderata, assunta per via inalatoria, produce effetti stimolatori che si esauriscono in 4-6 h, seguiti da un lungo periodo di depressione. Usata in gravidanza, passa la placenta rapidamente. Dopo somministrazione orale o endovenosa, è metabolizzata nel fegato per mezzo di una idrossilazione degli anelli cicloesano e piperidina e, quindi, coniugata. L'emivita è di 17 h e l'escrezione avviene principalmente con le urine.

Essendo la PCP una base debole, l'acidificazione delle urine con cloruro di ammonio ne accelera l'escrezione; anche la diminuzione del pH plasmatico fa diminuire la concentrazione del farmaco nel liquor, riducendo così i segni di intossicazione. Vi è una notevole ricircolazione gastroenterica, quindi, nel sovradosaggio, può essere utile l'aspirazione gastrica continua. In caso di sovradosaggio, il tempo di dimezzamento della PCP è di circa 3 giorni, ma si può ridurre a 1 giorno a seguito di aspirazione gastrica continua e acidificazione delle urine.

La PCP inibisce la ricaptazione presinaptica della dopamina, della 5-HT e della noradrenalina. Inoltre riduce la conduttanza per gli ioni K<sup>+</sup>, antagonizzando in notevole misura e selettivamente una varietà di risposte agli aminoacidi eccitatori, agendo in maniera non competitiva a livello dei recettori dell'NMDA (N-metil-D-aspartato) (v.\*).

La PCP non provoca dipendenza fisica, ma è stata descritta tolleranza. Gli effetti comportamentali possono prolungarsi per mesi a seguito di intossicazione acuta. In una intossicazione lieve il soggetto appare euforico, confuso, agitato. Possono apparire sintomi quali diminuita percezione del dolore, pupille miotiche, ipersalivazione, nistagmo nonché illusione di invulnerabilità e di forza sovrumana. Sono stati riportati comportamenti autodistruttivi e morti accidentali. A volte è difficile distinguere l'intossicazione da PCP dalla schizofrenia o dall'intossicazione da sostanze allucinogene. A dosi superiori ai 25 mg, con livelli sierici maggiori di 300 ng/ml, ha luogo un'intossicazione più severa, caratterizzata da coma, apnea, ipertensione, emorragia intracranica, stato epilettico, iperpiressia, rabdomiolisi.

La psicosi acuta indotta dalla PCP è caratterizzata da paranoia, confusione e violenza. Il suo trattamento richiede che il soggetto sia tenuto in un ambiente isolato da stimoli esterni e comprende la somministrazione di benzodiazepine per sedare la notevole agitazione. Se la psicosi persiste si ricorre ai farmaci neurolettici. Qualora il paziente, dopo una settimana di dosi adeguate di farmaci neurolettici, non presenti una diminuzione della psicosi, può essere presa in considerazione la terapia elettroconvulsiva.

Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico ed è indirizzato a sedare il paziente e a sostenere le funzioni vitali. L'aspirazione gastrica continua e l'acidificazione dell'urina, al fine di abbreviare il tempo di dimezzamento della PCP, aumentano il rischio di insufficienza renale in presenza di rabdomiolisi e mioglobinuria. La depressione respiratoria e l'iperpiressia richiedono un adeguato trattamento.

Le crisi convulsive e l'ipertensione possono essere trattate con diazepam e idralazina.

#### Bibliografia

Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs*, Annual 8, 1984; Annual 9, 1985; Annual 10, 1986; Annual 11, 1987; Elsevier, Amsterdam. *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7 ed., 1985, Macmillan, New York. Meltzer H. Y., *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*, 1987, Raven Press, New York. Paroli E., *Farmacologia Clinica, Tossicologia*, 1985, SEU, Roma.

MARIA CATERINA GRASSI

#### FENILPROPANOLAMINA

F. *phénylpropanolamine*. - I. *phenylpropanolamine*. - T. *Phenyl-propanol-amine*. - S. *fenilpropanolamine*.

La fenilpropanolamina (PPA, norefedrina, propadrina), è una sostanza simile, sia per struttura sia per meccanismo di azione, alla anfetamina, ma non sottoposta, come quest'ultima, a regolamentazione farmaceutica. Negli U.S.A. è anche nota come *pill look alike*, in quanto faceva parte di preparazioni farmaceutiche messe in commercio e pubblicizzate come simili alla anfetamina o ad altre droghe che necessitavano di prescrizione farmaceutica. Usata da molto tempo come costituente di farmaci impiegati nella terapia sintomatica del raffreddore quale decongestionante nasale, negli ultimi anni la PPA è diventata popolare anche come anoressizzante, costituente di pillole dimagranti.

La PPA produce effetti collaterali sia locali che sistemici. La vasocostrizione locale, infatti, è, a volte, seguita da vasodilatazione ed edema «di rimbalzo», al quale il paziente trova rimedio con una ulteriore somministrazione del farmaco. Si possono, quindi, instaurare riniti croniche resistenti al trattamento farmacologico. A livello sistemico il più importante effetto collaterale è l'ipertensione, particolarmente in pazienti che assumano inibitori delle monoamminossidasi. Si possono verificare, inoltre: tachicardia, aritmie, tachipnea, tremore, emicrania, insonnia. In casi estremi si hanno convulsioni a esito letale. Sono stati riportati casi di pazienti in cui si sono instaurati sintomi neuropsichiatrici, in particolare allucinazioni uditive e visive, ansia, confusione e disorientamento.

Molti AA., ultimamente, hanno messo in discussione l'uso di farmaci contenenti PPA sia a causa del suo rischio documentato, sia per l'analogia chimica e farmacologica con l'anfetamina, sostanza controllata dalla legislazione farmaceutica. Alcuni AA. l'hanno definita «un danno per il pubblico» e hanno suggerito una certa restrizione nella prescrizione del farmaco e un'informazione sia ai medici sia ai pazienti dei potenziali effetti dannosi a livello neuropsichiatrico.

L'uso di specialità farmaceutiche che contengono più di 50 mg/dose di PPA, per il raffreddore e l'influenza o come anoressizzante (in alcuni Stati), senza l'obbligo di ricetta, richiede una definizione della dose minima che possa causare ipertensione. Dalla attuale letteratura e dai «case reports» sembra che tale dose sia compresa tra 25 e 60 mg.

La dose orale di PPA è di 25 mg ogni 4 h. Per uso locale, nel raffreddore, si utilizzano soluzioni all'1 e 3%.

#### Bibliografia

Dukes M. N. G., *Side Effects of Drugs*, Annual 8, 1984; Annual 9, 1985; Annual 10, 1986; Annual 11, 1987; Elsevier, Amsterdam. *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7 ed., 1985, Macmillan, New York. Meltzer H. Y., *Psychopharmacology, The Third Generation of Progress*, 1987, Raven Press, New York.

MARIA CATERINA GRASSI

**FENINDIONE:** v. ANTICOAGULANTI (II, 218).

**FENTANILE:** v. ANESTESIA CHIRURGICA\* (col. 376).

**FEOCROMOCITOMA:** v. SURRENALI GHIANDOLE (XVI, 1675).

**FERRITINA** [v. vol. VI, col. 1488]

La ferritina è una ferroproteina idrosolubile e cristallizzabile, presente in tutte le cellule eucariotiche, costituita da