



# UNIVERSITÀ DI PARMA

## ARCHIVIO DELLA RICERCA

University of Parma Research Repository

TRAPIANTO D'INTESTINO: RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NEL MONITORAGGIO POST-OPERATORIO.

This is the peer reviewed version of the following article:

*Original*

TRAPIANTO D'INTESTINO: RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NEL MONITORAGGIO POST-OPERATORIO / Antonio Daniele Pinna; Alberto Meriggi; MariaGrazia Del Buono; Lorenzo Camellini; Alberto Bagni; Raffaele Dalla Valle. - STAMPA. - (2002), pp. 209-217.

*Availability:*

This version is available at: 11381/2436376 since: 2017-07-15T13:40:54Z

*Publisher:*

EDIZIONI MEDICHE SCIENTIFICHE INTERNAZIONALI

*Published*

DOI:

*Terms of use:*

openAccess

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available

*Publisher copyright*

(Article begins on next page)

## CAPITOLO XXIII

# TRAPIANTO DI INTESTINO: RUOLO DELL'ENDOSCOPIA NEL MONITORAGGIO POST-OPERATORIO

Antonio Daniele Pinna, Alberto Merighi\*, Maria Grazia Del Buono\*,  
Lorenzo Camellini\*, Alberto Bagni \*\*, Raffaele Dalla Valle

*Centro Trapianti Fegato e Multiviscerale, \*Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, \*\*Anatomia Patologica  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena*

### IL TRAPIANTO INTESTINALE E L'INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA

Il trapianto intestinale, dopo la prima esperienza clinica effettuata a Pittsburgh nel 1987, è venuto configurandosi negli ultimi anni come una opzione terapeutica straordinaria ed una metodica salvavita per una serie di pazienti, specie di età pediatrico-giovanile, affetti da insufficienza intestinale cronica <sup>(2,3,13)</sup>. Con il termine di insufficienza intestinale cronica si definisce una condizione in cui l'intestino non è più in grado di soddisfare le esigenze nutrizionali dell'individuo che, per la propria sopravvivenza, deve assolutamente dipendere da un apporto calorico-proteico per via parenterale (NPT). L'insufficienza intestinale cronica è una condizione complessa di alterato equilibrio metabolico secondario a cause diverse, spontanee o post-chirurgiche, riassumibili essenzialmente in un difetto di lunghezza o in un deficit di assorbimento e motilità dell'intestino.

I pazienti affetti da insufficienza intestinale cronica hanno visto migliorare sensibilmente le loro possibilità di sopravvivenza grazie ai progressi nella composizione e nella gestione della NPT e soprattutto grazie alla costituzione di Centri specializzati nella complessa gestione di queste problematiche. La NPT protratta, in condizioni di stabilità, ha una sopravvivenza a tre anni del 90% <sup>(4,6)</sup>; tuttavia l'insorgenza di complicanze gravi e di difficile so-

luzione non è infrequente e in questi casi solo il trapianto intestinale può offrire una possibilità di sopravvivenza a questi malati, oltre che il ritorno ad una condizione normale di alimentazione <sup>(27)</sup>.

Le esperienze cliniche di trapianto intestinale si concentrano principalmente negli ultimi dieci anni e le problematiche aperte sono ancora numerose e complesse. La sopravvivenza ad 1 anno è oggi del 70% circa, paragonabile a quella del trapianto polmonare <sup>(24)</sup>. I problemi principali del trapianto d'intestino rispetto ad altri tipi di trapianto sono legati non solo alla tecnica chirurgica ma soprattutto alla maggiore intensità della risposta immunitaria e alla conseguente necessità di mantenere una elevata immunosoppressione con aumentato rischio di complicanze sia di tipo tossicologico che infettivologico. La sepsi rappresenta infatti la principale causa di morte in questo tipo di trapianto. Dopo l'introduzione del Tacrolimus agli inizi degli anni 90 e più recentemente della Rapamicina e degli anticorpi anti recettori IL 2, i risultati del trapianto intestinale sono decisamente migliorati <sup>(1,10)</sup>. Inoltre nuovi agenti immunosoppressori e immunomodulatori sono attualmente in corso di sperimentazione clinica con risultati molto promettenti <sup>(22,25,26,29)</sup>.

Poiché la morbilità e la mortalità del trapianto intestinale sono tuttora elevate, la selezione del candidato diventa un fattore decisivo per il buon esito della procedura.

Il candidato al trapianto deve essere esaminato

nel suo complesso dal punto di vista medico, chirurgico e psicologico nell'ambito di un approccio multidisciplinare attento particolarmente ad una serie di parametri tra cui la eventuale reversibilità della insufficienza intestinale, la presenza e il grado di una epatopatia correlata, la necessità di un trapianto multiviscerale e la presenza di controindicazioni assolute.

### INDICAZIONI E RISULTATI DEL TRAPIANTO INTESTINALE

Le principali patologie responsabili di una insufficienza intestinale cronica che può condurre alla decisione di eseguire un trapianto intestinale, si differenziano in base all'età del paziente e sono riassunte nella tabella 23.1<sup>(20)</sup>.

Nella maggioranza dei casi questi pazienti hanno subito una lunga serie di interventi chirurgici che hanno determinato l'insorgenza di una *Sindrome da intestino corto* e sono nutriti unicamente per via parenterale. Nel bambino le potenzialità di sviluppo dell'intestino residuo possono col tempo compensare una situazione inizialmente incompatibile con una alimentazione orale<sup>(5)</sup>. I fattori prognostici negativi per un possibile svezzamento della NPT sono considerati:

- a) intestino residuo < 30-40 cm;
- b) mancanza della valvola ileo-cecale;
- c) colectomia<sup>(30,31)</sup>.

Quando però le complicanze indotte dalla NPT pongono a rischio la sopravvivenza del paziente, il trapianto intestinale, benché soluzione complessa, può offrire serie possibilità a questi pazienti non solo in termini di sopravvivenza ma anche in termini di migliore qualità di vita.

Una di queste complicanze è l'*epatopatia colestatica* che colpisce il 3-19% dei pazienti con insufficienza intestinale cronica in NPT<sup>(21)</sup>. In questi casi il trapianto intestinale, per avere successo, deve necessariamente associarsi a quello epatico. Laddove possibile è però consigliabile prevenire il danno epatico da NPT<sup>(18)</sup>. L'indicazione al trapianto deve quindi essere posta possibilmente prima che si instauri un danno epatico irreversibile.

Una seconda complicanza particolarmente temibile della NPT a lungo termine è rappresentata dalle sepsi ricorrenti. La sepsi è una complicanza relativamente frequente, specie nel bambino, ma non è necessariamente una indicazione obbligata al trapianto. Lo sono al contrario la presenza di foci infetti metastatici o frequenti episodi settici batterici e fungini gravi con severe ripercussioni sistemiche. In questi casi infatti la selezione di una flora batterica multiresistente pone il paziente ad alto rischio di sviluppare una infezione incontrollabile.

La perdita dell'accesso venoso centrale provocata da episodi trombotici ripetuti o la presenza di frequenti problemi tecnici di reperimento dell'accesso venoso centrale rappresentano un'altra indicazione al trapianto che necessita di almeno una via centrale per il monitoraggio e le terapie dell'immediato post-operatorio. Di norma nel bambino la perdita di 2 dei 4 accessi normalmente utilizzati (succlavie e giugulari) rappresenta una indicazione precisa al trapianto mentre nell'adulto gli accessi compromessi devono essere almeno 3, considerando anche le vene femorali.

Esistono poi patologie rare in cui il trapianto è indicato anche in assenza di complicanze relative alla NPT; ne sono un esempio le malattie congeni-

**Tabella 23.1:** Cause di insufficienza intestinale cronica.

ETÀ ADULTA	ETÀ PEDIATRICO-GIOVANILE
Ischemia intestinale	Atresia intestinale
Traumi	Gastroschisi
Volvolo	Enterocolite necrotizzante
Morbo di Crohn	Volvolo
Poliposi familiari diffuse	Pseudo-ostruzione
Tumori desmoidi	Agangliosi
Altri tumori	Altro

te epiteliali intrattabili, tra cui ricordiamo la "microvillus inclusion" e "la tufting enteropathy" che non permettono lo svezzamento del bambino dalla NPT e portano a morte in genere entro i primi 2 anni di vita <sup>(12)</sup>.

Anche in certi casi di pseudo-occlusioni intestinali croniche il trapianto può essere anticipato in assenza di gravi problemi legati alla NPT. <sup>(15)</sup>

Vi sono inoltre indicazioni eccezionali come forme di intestino corto con perdite enteriche difficilmente compensabili se non in ambiente ospedaliero. Si tratta di bambini impossibilitati a svolgere una normale vita di relazione e di studio per i quali il trapianto può rappresentare una valida soluzione del problema.

Le controindicazioni assolute al trapianto intestinale sono rappresentate da:

- Affezioni neurologiche gravi
- Disordini immunologici congeniti o acquisiti severi
- Malattie autoimmuni sistemiche
- Neoplasie maligne primitive o secondarie
- Insufficienza cardiorespiratoria severa
- Sepsi non controllabile

Le tecniche utilizzate oggi per il trapianto intestinale dipendono essenzialmente dalla patologia di base e dalla contemporanea presenza di insuffi-

cienza epatica. Accanto alle tecniche convenzionali di trapianto dell'intestino isolato con drenaggio venoso portale o sistemico e di trapianto combinato di intestino e fegato, è stata messa a punto più recentemente la tecnica di trapianto multiviscerale in cui vengono impiantati in blocco stomaco, duodeno, pancreas e piccolo intestino <sup>(11)</sup>. Quest'ultimo tipo di trapianto è particolarmente indicato nelle forme caratterizzate da anomalie della motilità o nei tumori desmoidi addominali <sup>(23)</sup> (Tab. 23.2).

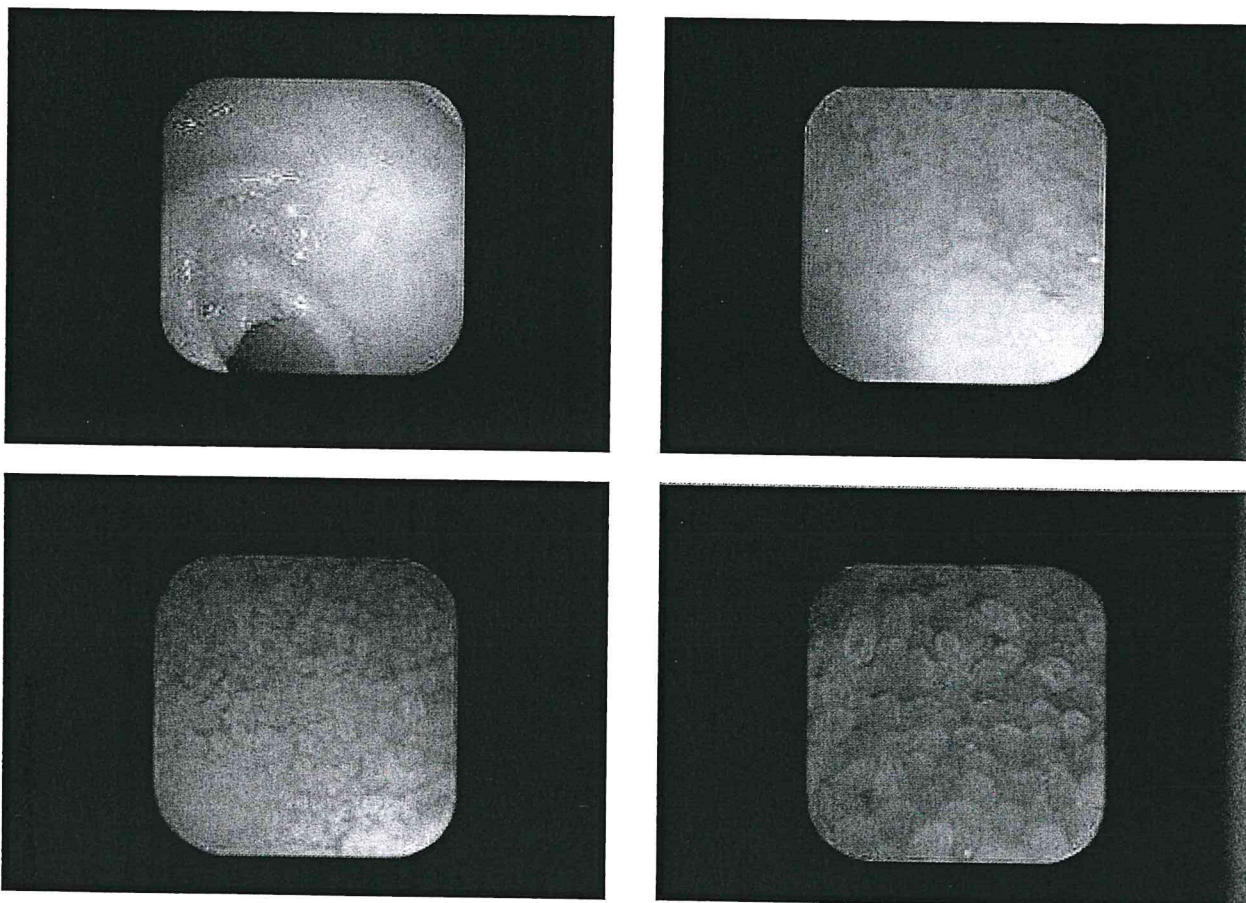
Tra il 1985 e il 2001 sono stati eseguiti nel mondo 696 trapianti (42% intestino isolato, 35% fegato-intestino combinato e 23% multiviscerale) <sup>(24)</sup>. Nel 66% dei casi si trattava di pazienti in età pediatrica. Attualmente di questi sono in vita 317 pazienti. La sopravvivenza sembra migliore per i pazienti con trapianto di intestino isolato o combinato rispetto ai multiviscerali anche se questo dato non è confermato in tutte le casistiche <sup>(14)</sup>. È importante sottolineare che l'80% circa dei pazienti sopravvissuti sono completamente liberi dalla NPT e si alimentano normalmente.

Dall'inizio della nostra attività nel novembre 2000 ad oggi abbiamo eseguito 12 trapianti intestinali così suddivisi, 8 trapianti di intestino isolato, 3 multiviscerali senza fegato e 1 multiviscerale con fegato, registrando una mortalità ad 1 anno inferiore al 20% <sup>(17)</sup>.

**Tabella 23.2:** Tecniche e indicazioni del trapianto intestinale.

TIPO DI TRAPIANTO INTESTINALE	INDICAZIONI
ISOLATO	Assenza congenita o acquisita dell'intestino o suo fallimento funzionale isolato
COMBINATO INTESTINO + FEGATO	Insufficienza epatica da NPT
MULTIVISCERALE	Insufficienza epatica con trombosi arteriosa o venosa del distretto splancnico. Pseudo-ostruzione cronica o altri disturbi della motilità associati a insufficienza epatica
MULTIVISCERALE SENZA FEGATO	Trombosi arteriosa o venosa del distretto splancnico. Pseudo-ostruzione cronica o altri disturbi della motilità senza insufficienza epatica





**Figura 23.1:** Trapianto intestinale: quadro endoscopico normale. Aspetto della mucosa dell'intestino trapiantato con Zoom-endoscopia. A ingrandimento progressivamente maggiore si osservano i villi intestinali di aspetto normale.

### L'ENDOSCOPIA NEL MONITORAGGIO DEL RIGETTO

Il paziente con trapianto d'intestino presenta numerose problematiche correlate ad un elevato rischio di infezioni, alla complessa terapia immunosoppressiva, alla elevata incidenza di malattia linfoproliferativa (PTLD) ed in particolare all'alta incidenza di rigetto<sup>(7)</sup>.

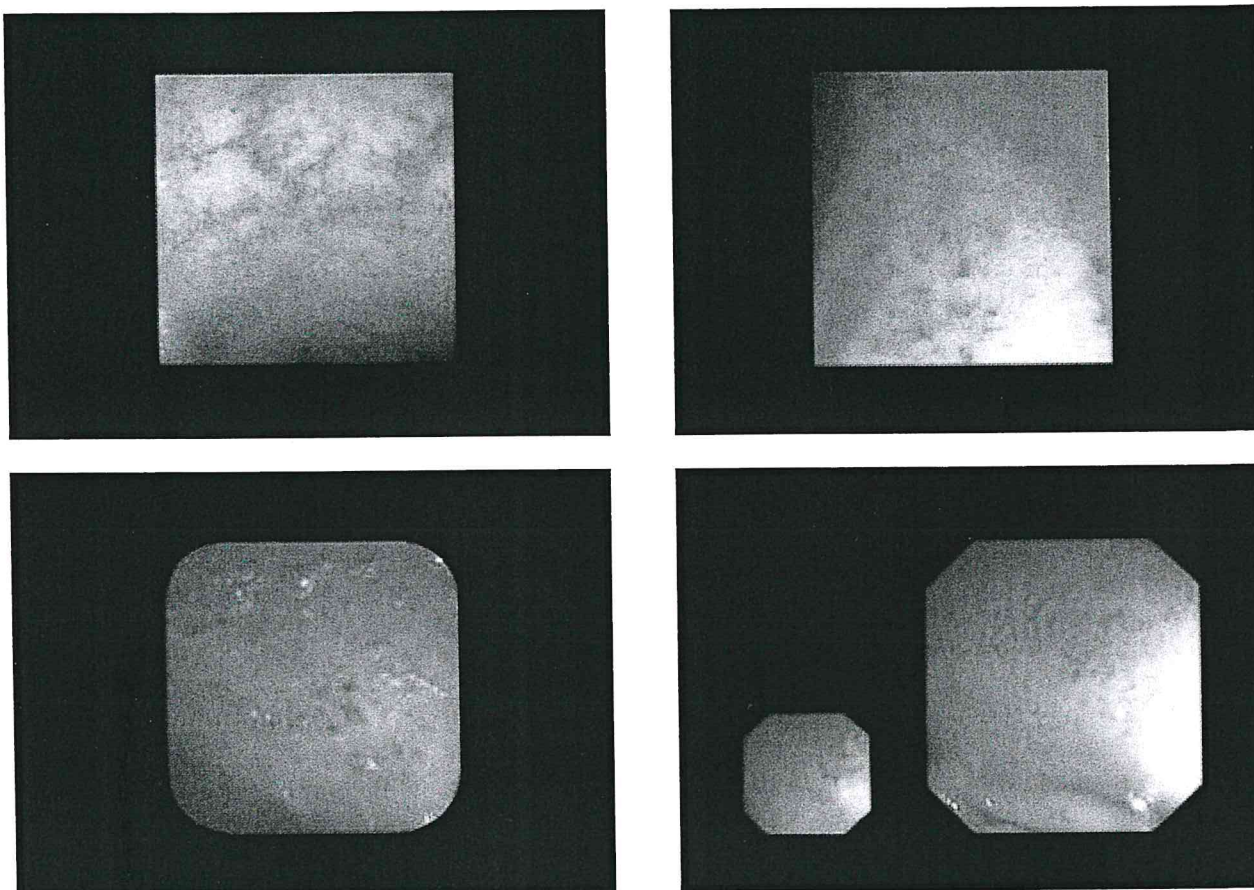
La maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto intestinale presenta uno o più episodi di rigetto a causa della preponderante presenza di linfociti nella mucosa intestinale.

La diagnosi di rigetto non è semplice, perché per riconoscerlo non esistono, al momento, metodiche non invasive e facilmente utilizzabili nella pratica clinica (es. markers sierici specifici).

L'unico mezzo a disposizione per il monito-

raggio del graft è l'osservazione diretta della mucosa intestinale, mediante ileoscopia, associata alla valutazione istologica delle biopsie eseguite in corso di esame endoscopico (Fig. 23.1). Al fine di poter effettuare un attento monitoraggio dell'intestino trapiantato diventa assolutamente indispensabile il confezionamento di una ileostomia temporanea al termine del trapianto stesso. La diagnosi di rigetto deve essere quanto più rapida e precoce possibile perché un rigetto misconosciuto o trattato tardivamente può portare a complicanze gravi fino alla perdita del graft e al decesso del paziente. Il primo episodio di rigetto acuto può avvenire sia nei giorni immediatamente successivi al trapianto, sia più tardivamente (dopo 60-100 giorni), soprattutto se, per varie ragioni vi è stata modificazione della terapia immunosoppressiva.





**Figura 23.2:** Trapianto intestinale: quadro endoscopico di rigetto acuto. La Zoom-endoscopia mette in evidenza le alterazioni della superficie mucosa: punteggiature iperemiche, allargamento dell'area delle cripte, emorragia dell'asse del villo.

Le manifestazioni cliniche di rigetto sono varie e non specifiche, in alcuni casi l'episodio acuto può anche passare inosservato, con pazienti del tutto asintomatici o pauci-sintomatici.

Il quadro clinico di rigetto acuto è caratterizzato dalla diversa combinazione dei seguenti sintomi:

- Febbre
- Nausea, vomito
- Diarrea
- Distensione e/o dolore addominale
- Incremento dell' out-put dalla ileostomia
- Feci più acquose
- Shock settico, acidosi metabolica, ipotensione, ARDS (in genere nelle fasi più tardive a causa di un processo di traslocazione batterica dalla parete intestinale).

Il metodo più validato attualmente per effettuare diagnosi di rigetto nel trapianto di intestino è rappresentato dall'esecuzione di una stretta e costante sorveglianza endoscopica<sup>(8,28)</sup>.

In generale i segni endoscopici di rigetto acuto includono:

- Iperemia, edema e aspetto granuloso della mucosa
- Fragilità
- Alterazione del pattern vascolare
- Erosioni ed ulcere

Il follow-up strumentale mediante l'endoscopia classica non sempre è sufficiente ed accurato in quanto da una parte non vi sono aspetti patognomici di rigetto, dall'altra la mucosa del graft può apparire normale specie negli stadi più

precoci. L'osservazione accurata della mucosa del graft è stata facilitata dall'utilizzo della videoendoscopia con "magnification" (ZVE - Zoom endoscopy). Mediante questa metodica si riesce infatti ad ingrandire l'immagine più di 100 volte, così da evidenziare meglio l'architettura microscopica della superficie intestinale (Pentax EC-3830 LZ) <sup>(9)</sup>.

Alcuni autori impiegando la ZVE hanno identificato alcuni segni endoscopici precoci correlati al rigetto acuto (Fig. 23.2):

- Emorragia nell'asse del villo
- Allargamento delle aree delle cripte
- Appiattimento dei villi

Nelle fasi precoci del rigetto le alterazioni sopra descritte non sono distribuite in modo uniforme, ma piuttosto disomogeneo; da questa considerazione scaturisce quanto sia importante la ZVE al fine di identificare quelle aree di mucosa con segni sospetti di rigetto dove effettuare un prelievo biotico mirato. Solo in questo modo possiamo ottenere una accurata e precoce identificazione degli episodi di rigetto acuto con conseguente miglior modulazione dell'immunosoppressione.

In base alla nostra esperienza il metodo più efficace di sorveglianza è rappresentato da una serie di controlli endoscopici ravvicinati, specie nei primi mesi dopo il trapianto; successivamente, se le condizioni cliniche lo consentono, le ileoscopie vengono eseguite ad intervalli più lunghi secondo il seguente schema:

1° mese:	2 volte la settimana
2°-3° mese:	1 volta la settimana
dopo il 3° mese:	1 volta al mese
Sospetto clinico di rigetto:	ogni 1 o 2 giorni

In base alle condizioni cliniche del paziente, a circa 1 anno dal trapianto, viene effettuata la chiusura dell'ileostomia con conseguente ricanalizzazione intestinale. I controlli successivi vengono poi effettuati attraverso una rettoscopia, superando l'anastomosi ileo-rettale o ileo-colica.

Come già detto non sono ad oggi ancora stati definiti in maniera inequivocabile i segni endoscopici specificamente correlabili con la diagnosi

istologica di rigetto, pertanto ogni valutazione endoscopica deve essere sistematicamente accompagnata dall'esecuzione delle biopsie e validata dall'esame istologico. Nella nostra esperienza un aspetto endoscopico normale della mucosa ileale si correla quasi sempre ad una istologia negativa per rigetto. Al contrario la presenza di alterazioni della mucosa all'endoscopia non sempre ha un riscontro istologico compatibile con rigetto<sup>(19)</sup>. Possiamo pertanto affermare che l'esame istologico rimane attualmente lo standard di riferimento nella diagnosi di rigetto del trapianto intestinale e che la ZVE ha prevalentemente un valore predittivo di rigetto (Fig. 23.3).

Bisogna inoltre ricordare che la sorveglianza endoscopica e l'esame istologico, sia nei controlli programmati che all'insorgenza di sintomi, hanno lo scopo di diagnosticare precocemente non solo episodi di rigetto acuto, ma anche altre patologie che possono richiedere provvedimenti terapeutici molto diversi. Tra queste ricordiamo: danni da preservazione, rigetto umorale, rigetto cronico, infezione da CMV, Graft versus Host Disease (GVHD), malattia linfoproliferativa post-trapianto e, infine, la possibile recidiva della malattia presente prima del trapianto.

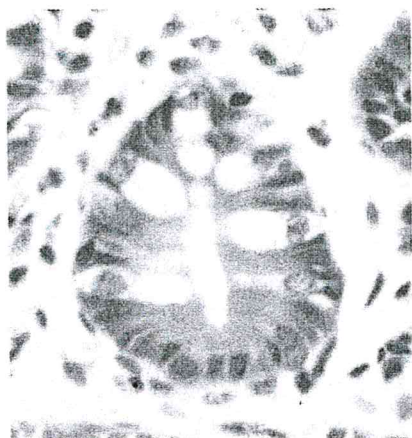
## LA DIAGNOSI ISTOLOGICA DI RIGETTO ACUTO

La diagnosi istologica di rigetto acuto si basa sul riscontro di tre aspetti principali tra loro associati in modo variabile:

- 1) infiltrato infiammatorio misto prevalentemente mononucleato con blasti e linfociti attivati;
- 2) danni dell'epitelio delle cripte che presenta citoplasma basofilo, ingrandimento e ipercromasia del nucleo, riduzione dell'altezza con deplezione mucinica, linfociti intraepiteliali;
- 3) aumento del numero di corpi apoptotici.

Solitamente negli episodi più precoci di rigetto, entro 100 giorni dal trapianto, sono più spiccati gli aspetti infiammatori che il numero dei corpi apoptotici, fenomeno che si inverte a distanza dal trapianto. Ciò è verosimilmente dovuto alla presenza iniziale di un maggior numero di linfociti





**Figura 23.3:** Trapianto intestinale: quadro istologico normale. Si osserva un lieve edema e un lieve infiltrato flogistico cronico nella tonaca propria. Non vi sono i criteri per la diagnosi di rigetto acuto.

del donatore contro i quali è diretta la reazione immunitaria del ricevente. Successivamente, quando i linfociti del ricevente hanno rimpiazzato nel trapianto quelli del donatore, il bersaglio del sistema immunitario del ricevente rimangono le cellule epiteliali e stromali.

L'apoptosi è un sistema di autoeliminazione delle cellule, fisiologicamente funzionale alla regolazione del turn-over dell'epitelio intestinale (ma anche in altri organi) che si incrementa nel rigetto. I corpi apoptotici sono minuti frammenti nucleari basofili contenuti in un vacuolo rotodegiante che vanno distinti dai frammenti di cromatina nucleare degli elementi infiammatori intraepiteliali (linfociti e granulociti). I corpi apoptotici vanno contati nelle cripte delle aree dove a medio ingrandimento appaiono più numerosi. Ad alto ingrandimento si conta il numero di corpi apoptotici in 10 cripte consecutive. Normalmente si osservano 2 corpi apoptotici per 10 cripte ma talvolta si osservano fino a 10 corpi per 10 cripte anche in assenza di rigetto. Perciò il numero dei corpi apoptotici non è specifico, ma necessita della coesistenza degli altri criteri diagnostici di rigetto acuto. Poiché spesso le alterazioni del rigetto acuto non sono uniformemente diffuse, ma focali, è consigliabile campionare alcune aree della mucosa piuttosto che un singolo prelievo. Una volta raggiunta, in base ai criteri enunciati, la diagnosi di



**Figura 23.4:** Trapianto intestinale: quadro istologico indeterminato per rigetto acuto. Si osserva un moderato infiltrato flogistico cronico con plasmacellule e linfociti, talora attivati. Le cripte, un po' diradate, presentano qualche mitosi e occasionalmente nuclei ampliati e vescicolosi. I corpi apoptotici intraepiteliali sono presenti, ma rari. I criteri per il rigetto acuto sono presenti ma non sufficienti per il rigetto acuto lieve.

rigetto acuto è opportuno distinguere diversi gradi secondo il seguente schema<sup>(16)</sup>:

- a) *Quadro indeterminato per rigetto acuto*
- b) *Rigetto acuto, lieve*
- c) *Rigetto acuto, moderato*
- d) *Rigetto acuto, grave*

*Quadro indeterminato per rigetto acuto:* si applica quando i tre aspetti principali del rigetto acuto sono presenti ma lievi e non diffusi, l'infiltrato è minimo e focale, le alterazioni delle cripte sono presenti ma la mucosa è intatta, i corpi apoptotici sono di solito meno di 6 per 10 cripte (Fig. 23.4).

*Rigetto acuto, lieve:* la flogosi è lieve, localizzata talora concentrata attorno a venule della lamina propria, la mucosa è intatta ma l'epitelio delle cripte è alterato con deplezione mucinica, citoplasma basofilo, ingrandimento e ipercromasia del nucleo, riduzione dell'altezza. I corpi apoptotici in genere sono più di 6 per 10 cripte. Se viene campionato un aggregato linfoide (placca di Peyer) questo contiene molti linfociti attivati. I villi sono talora accorciati e l'architettura lievemente distorta dall'espansione della lamina propria per l'infiltrato infiammatorio (Fig. 23.5).



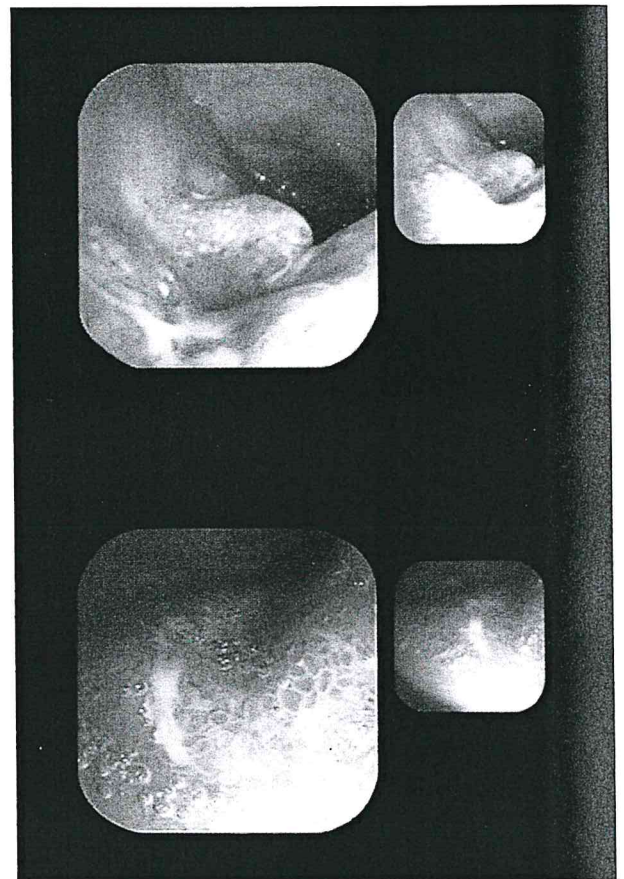


**Figura 23.5:** Trapianto intestinale: quadro istologico compatibile con rigetto acuto di grado lieve. La foto mostra alcune alterazioni della cripta: alcuni nuclei ampliati e vescicolosi. Queste alterazioni sono parte dei criteri per la diagnosi di rigetto acuto.

*Rigetto acuto, moderato:* l'infiltrato infiammatorio è ampiamente disperso nella lamina propria. I danni delle cripte sono più diffusi che nel rigetto acuto lieve e i villi sono maggiormente appianati. Il numero di corpi apoptotici è maggiore con "apoptosi confluenti". La mucosa è intatta, benchè si possano osservare focali erosioni superficiali.

*Rigetto acuto, grave:* il danno delle cripte è marcato con ulcerazione della mucosa. L'infiltrato infiammatorio si estende in profondità nella parete sino ad interessare i nervi e i gangli. Il contenuto del lume permea nella sottomucosa, richiamando neutrofili e sulla superficie luminale si stratifica essudato fibrinopurulento (pseudomembrane). Le cripte residue mostrano numerosi corpi apoptotici e danni severi. Si può osservare arterite intinale o transmurale.

Una situazione particolare è inoltre rappresentata dal rigetto cronico, caratterizzato spesso da diarrea persistente con ulcerazioni croniche della mucosa. Spesso questo quadro si osserva a seguito di ricorrenti episodi di rigetto acuto. Il quadro endoscopico mostra scomparsa delle pliche della mucosa, la parete sembra rigida, fibrotica, con ulcere focali. La studio con ZVE mette in evidenza un particolare aspetto della superficie mucosa con presenza di "villi giganti" (Fig. 23.6).



**Figura 23.6:** Trapianto intestinale: quadro endoscopico di rigetto cronico. L'intestino trapiantato presenta aspetto tubulare con perdita dell'austratura; la mucosa presenta lesioni ulcerative di forma irregolare circondate da aree iperemiche ed edematose con aspetto a "villi giganti" alla visione con zoom-endoscopia.

La lesione istologica più caratteristica è la arteriopatia obliterativa, come in altri trapianti di organi parenchimatosi, soprattutto a carico dei vasi della sierosa e della muscolare propria. Tali alterazioni, chiaramente, non possono osservarsi nelle biopsie endoscopiche. Le altre alterazioni sono meno specifiche e comprendono architettura irregolare dei villi e delle cripte, epitelio con caratteristiche simil-adenomatose, fibrosi nella mucosa, e numerosi corpi apoptotici. Anche la sottomucosa è fibrotica e la parete risulta ispessita e fibrosa come nel morbo di Crohn.



## CONCLUSIONI

Il trapianto intestinale è una metodica complessa in continuo sviluppo e diffusione che offre oggi una soluzione terapeutica valida ai pazienti affetti da insufficienza intestinale cronica con complicanze legate alla NPT. Il controllo delle infezioni e soprattutto la diagnosi precoce di rigetto sono le chiavi di volta per il successo di questo tipo di trapianto i cui risultati sono in costante miglioramento grazie anche alla introduzione di nuovi farmaci immunosoppressori. L'endoscopia, con i suoi straordinari progressi tecnologici, si caratterizza come strumento indispensabile nel lungo e complesso monitoraggio di questi pazienti.

## Bibliografia

1. Abu-Elmagd K, Fung J, McGhee W, et al. The efficacy of daclizumab for intestinal transplantation: preliminary report. *Transplant Proc.* 2000;32:1195-1196.
2. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, Sindhi R, Martin D, Colangelo J, Zak M, Janson D, Ezzelarab M, Dvorchik I, Parizhskaya M, Deutsch M, Demetris A, Fung J, Starzl TE. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg* 2001;234:404-16.
3. Asfar S, Atkinson P, Ghent C, et al. Small bowel transplantation: a life-saving option for selected patients with intestinal failure. *Dig Dis Sci.* 1996;41:875-883.
4. Beath SV, McKiernan PJ, Brook GA, et al. Ten years experience of paediatric intestinal transplantation. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 77.
5. Goulet O, Jan D, Lacaille F, et al. Intestinal transplantation in children: results from Paris. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 79.
6. Goulet O. Place of transplantation in infant intestinal failure management. *Transplantation.* 2000;69:1234-1236.
7. Gupte GL, Mutimer D, Sandhu D, et al. Post transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after intestinal transplantation - a single centre experience. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 42.
8. Hassanein T, Schade RR, Soldevilla-Pico C et al. Endoscopy is essential for early detection of rejection of small bowel transplant recipients. *Transplant Proc* 1994; 26:1414-1415.
9. Kato T, Christopher B O'Brien, Seigo N. et al The first case report of the use of a zoom videoendoscope for the evaluation of small bowel graft mucosa in a human after intestinal transplantation. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 50: 257-261.
10. Kato T. New techniques for prevention and treatment of rejection in intestinal transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000;5:284-289.
11. Kato T, Nishida S, Levi D, Kobayashi S, Nery J, Tzakis A. Multivisceral transplantation without the liver. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 07.
12. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, McDiarmid SV, Mittal N, Reyes J, Tzakis AG; American Society of Transplantation. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001 Apr;5(2):80-7.
13. Kocoshis SA, Reyes J, Todo S, Starzl TE. Small intestinal transplantation for irreversible intestinal failure in children. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1997-2008.
14. Koshiba T, Van Damme B, Kitade H, Ji P, Waer M, Pirenne J. Multivisceral transplants including the intestine delays rejection compared with isolated transplants. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 45.
15. Iyer K, Kaufman S, Sudan D, et al. Long-term results of intestinal transplantation for pseudo-obstruction in children. *J Pediatr Surg.* 2001;36:174-177.
16. Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC et al. Pathology of Human Intestinal Transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110: 1820-34.
17. Masetti M, Jovine E, Villa E, et al. Intestinal/multivisceral transplantation: University of Modena experience. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 80.
18. Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 1997;32:473-475.
19. Merighi A, Bagni A, Jovine E et al. Combination of zoom endoscopy and histology allow optimal surveil-



- lance of rejection in intestinal transplantation. *Digest Liver Dis* 2001; 33s1: A12.
20. Mittal NK, Kato T, Thompson JF. Current indications for intestinal transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2000;5:279-283.
  21. Moss RL, Amii LA. New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999 Aug;8:140-147.
  22. Murase N, Ye Q, Nalesnik MA, et al. Immunomodulation for intestinal transplantation by allograft irradiation, adjunct donor bone marrow infusion, or both. *Transplantation*. 2000;70:1632-1641.
  23. Pinna AD, Wepler D, Nery J, Ruiz P, Kato T, Khan F, Levi D, Nishida S, De Faria W, Berho M, Tzakis AG. Intestinal transplantation at the University of Miami-five years of experience. *Transplant Proc* 2000 Sep;32(6):1226-7.
  24. Pirenne J. Advances in Intestinal Transplantation: Report From the VII International Small Bowel Transplant Symposium (Medscape Transplantation 3(1), 2002. Medscape Portals, Inc).
  25. Pirenne J, Waer M, Geboes K, Emonds MP, Ferdinande P, Koshiha T. Complete freedom from rejection, infection and drug toxicity after intestinal transplantation using a new tolerogenic protocol combined with low immunosuppression. Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 38.
  26. Pirenne J. Complete freedom from rejection after intestinal transplantation using a new tolerogenic protocol combined with low immunosuppression. *Transplantation*. 2002;73. In press.
  27. Quigley EM. Small intestinal transplantation: reflections on an evolving approach to intestinal failure. *Gastroenterology*. 1996;110:2009-2012.
  28. Reyes J. Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 1998; 33:243-254.
  29. Tzakis AZ, Nishida S, Madariaga J, et al. Can Campath-1H induce proper tolerance in intestinal transplantation? Presented at the VII International Small Bowel Transplant Symposium; September 12-15, 2001; Stockholm, Sweden. Abstract 15.
  30. Wallander J, Ewald U, Lackgren G, Tufveson G, Wahlberg J, Meurling S. Extreme short bowel syndrome in neonates: an indication for small bowel transplantation. *Transplant Proc*. 1992;24:1230-1235.
  31. Wilmore DW. Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr*. 1972;80:88-95.