



Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in
Medicina e Chirurgia

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

“Trattamento endoscopico delle complicanze biliari post-
trapianto di fegato: esperienza del Centro di Pisa”

RELATORE
CHIAR.MO PROF. Franco Filipponi

CANDIDATA
Giulia Boni

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

Indice:

1. Prefazione	4
2. Introduzione	6
2.A Fistola biliare	8
2.B Stenosi biliare	11
3. Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)	15
3.A Indicazioni	16
3.B Controindicazioni	17
3.C Procedura	18
3.D Complicanze	20
4. Ampliamento del pool dei donatori	23
5. Tecnica chirurgica di prelievo degli organi addominali eseguita presso il centro trapianti di Pisa	24
6. Procedura chirurgica nel ricevente	28
7. Le complicanze biliari nel trapianto di fegato	33
7.A Popolazione di studio	34
7.B Procedura interventistica	37

8. Discussione	41
9. Conclusioni	44
10. Bibliografia	46

1. Prefazione

Il trapianto di fegato (*liver transplantation*, LT) è una delle più valide ed affermate soluzioni terapeutiche nelle patologie epatiche end-stage. Sviluppatosi nel corso degli ultimi cinquanta anni, continua ancora ad esprimere potenzialità di sviluppo, sia nel campo clinico, sia in quello della ricerca.

La storia del LT sperimentale risale al 1955, quando C. Stuart Welch descrisse i primi tentativi di LT ausiliario in un cane non immunosoppresso, risultato in un rapido rigetto per probabile mancanza di irrorazione portale. Nel 1958 Moore descrisse, invece, una tecnica chirurgica per il trapianto ortotopico di fegato (*orthotopic liver transplantation*, OLT) nel cane.

Il 1° Marzo 1963, a Denver, Thomas E. Starzl eseguì il primo OLT nell'uomo¹. Nonostante l'intervento, condotto su un ricevente di tre anni, si sia concluso con la morte intra operatoria, nel successivo decennio furono comunque eseguiti circa 200 OLT, la maggior parte dei quali condotti dallo stesso Starzl. I principali problemi tecnici riscontrati in quel decennio riguardarono soprattutto la ricostruzione della via biliare, il supporto coagulativo intra-operatorio e il miglioramento della procedura di prelievo degli organi da donatore cadavere.

Una svolta importante nella terapia del paziente trapiantato avvenne con l'introduzione dei farmaci immunosoppressori. I primi utilizzati, come l'azatioprina e gli steroidi (prednisone), sviluppati inizialmente per i trapianti di rene, non si rivelarono adeguati a controllare l'insorgenza di rigetto acuto e la sopravvivenza a lungo termine si osserva in meno di un terzo dei pazienti.

Successivamente, negli anni '70 fu introdotto l'uso della Ciclosporina A (CsA), la quale permise un netto miglioramento della sopravvivenza post-trapianto

di fegato (variata, ad 1 anno, dal 30-50% all'80-90%) ed una riduzione del numero dei rigetti.

Contemporaneamente, ulteriori progressi furono compiuti grazie alla migliorata conservazione degli organi prelevati e alla introduzione della circolazione extracorporea, che permette ancora oggi di mantenere, durante l'intervento, un adeguato ritorno venoso al cuore e di evitare la congestione del circolo splancnico.

Negli ultimi anni il numero di trapianti di fegato eseguiti è aumentato considerevolmente, ma sempre in misura inferiore rispetto al numero di pazienti inseriti in lista d'attesa. Questa situazione ha stimolato lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche oltre il trapianto ortotopico di fegato da donatore cadavere (DD). Queste, quali il trapianto di fegato split (*split liver transplantation, SLT*)² ed il trapianto di fegato da donatore vivente (*living donor liver transplantation, LDLT*)³ hanno prodotto un incremento relativo del numero di organi disponibili, benchè ancora insufficiente a risolvere il problema della carenza di grafts. Un'ulteriore modalità per incrementare il numero dei grafts è rappresentata dall'utilizzo dei cosiddetti donatori marginali o sub-ottimali, possibilità percorsa attualmente dalla totalità dei centri trapianto.

L'incremento dei DD registrato negli ultimi anni in Italia ha consentito al nostro Paese di emergere quale una delle prime nazioni in Europa per numero di donatori e la Toscana ha seguito tale trend, raggiungendo nel 2015 i 48 donatori effettivi cadavere pmp (Fig. 1)⁴.

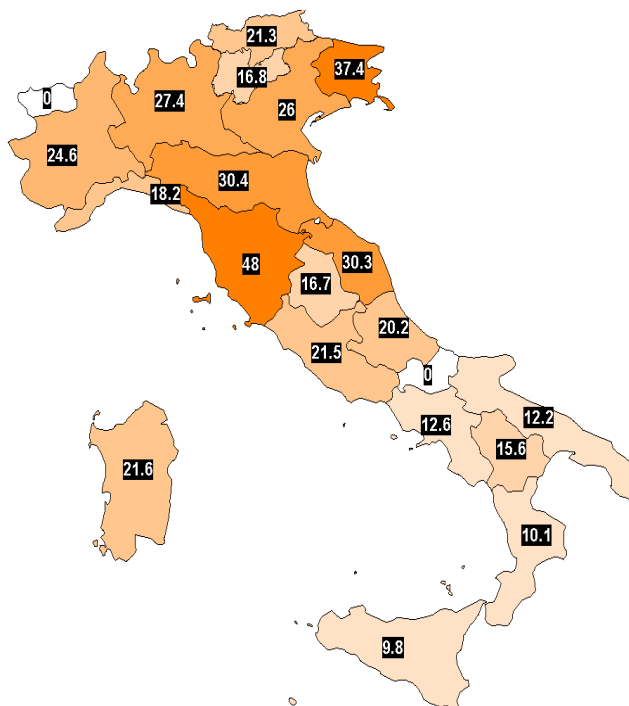


Figura 1: numero di donatori effettivi pmp in Italia e in Toscana nel 2015.

2. Introduzione

Le complicanze biliari costituiscono una delle principali cause di morbidità nei pazienti trapiantati di fegato, potendo condurre ad alterazione permanente degli indici di colestasi, colangiti, ascessi intraepatici, fino alla sepsi sistemica, alla cirrosi biliare secondaria e, infine, alla necessità di re-trapianto (re-OLT). In letteratura viene riportata un'incidenza di complicanze biliari variabile tra il 10% ed il 35%^{5,6}, con associati tassi di morbidità e mortalità significativamente alti (2%-7%)^{7,8}.

La tecnica di ricostruzione del tratto biliare più impiegata è rappresentata dalla coledoco-colodocostomia (termino-terminale o latero-laterale) con o senza

tutore biliare sec. Kehr o tubo a T della letteratura anglosassone; l'epatico-digiunostomia su ansa alla Roux, invece, è solitamente riservata ai casi di malattia intrinseca della via biliare, di anastomosi rischiose (es. diparità di calibro delle vie biliari tra ricevente e donatore), di chirurgia pregressa (sia in re-OLT che interventi sulle vie biliari)⁹.

Possiamo distinguere le complicanze biliari in tre categorie maggiori: fistole, stenosi e ostruzioni, quest'ultima comprendente lo sludge biliare, le concrezioni biliari e la litiasi. Categorie meno significative sono rappresentate da disfunzioni sfinteriali, biloma, emobilia e duttopenia¹⁰. I fattori che maggiormente predispongono all'insorgenza di complicanze biliari sono rappresentati dal tipo di procedura usata nel trapianto, dalla conservazione dell'organo, dalla trombosi dell'arteria epatica, dal danno ischemia-riperfusion, da problemi immunologici, da infezione da citomegalovirus, da colangite sclerosante primitiva o altre caratteristiche specifiche del donatore o del ricevente (es. incompatibilità ABO)^{10,11}.

In funzione dell'intervallo di tempo intercorrente tra il trapianto e l'insorgenza delle complicanze biliari, queste ultime possono essere suddivise in precoci (insorte entro 180 giorni dall'OLT) e tardive (oltre 180 giorni dall'OLT). Le complicanze di tipo fistoloso e le stenosi anastomotiche si manifestano generalmente come complicanze precoci, mentre le stenosi non anastomotiche da lesioni ischemiche (*ischemic-type biliary lesions*, ITBL), lo sludge o la litiasi si manifestano in genere più tardivamente^{6,12,13}.

2. A. Fistola biliare

2. A. I. Eziologia

La fistola biliare si presenta nel 5-10% dei DDLT¹⁴. Perlopiù precoce, si presenta nei primi giorni dopo il trapianto ed è generalmente causata da una deiscenza dall'anastomosi chirurgica¹². Al contrario, le fistole biliari che si manifestano più tardivamente, ma spesso entro 6 mesi dal trapianto, sono correlabili ad un danno ischemico della via biliare per trombosi dell'arteria epatica o più spesso alla rimozione del tutore biliare^{10,15,16}. Altre cause di leaks biliari possono nascere dall'utilizzo di graft ridotti (reduced-size OLT) o di split da donatore cadavere o vivente^{11,17}. Cause meno comuni sono il mancato riconoscimento di dotti biliari accessori o errori tecnici chirurgici (es. nell'esecuzione di anastomosi bilio-digestive) (Tabella 1)^{11,9}.

Cause di fistola biliare
Deiscenza anastomosi chirurgica
Danno ischemico della via biliare per trombosi della a. epatica
Post-rimozione del tutore a T secondo Kehr
Split liver (da donatore cadavere o vivente)
Dotto cistico beante
Dotti accessori non riconosciuti
Deiscenza della epaticodigiunostomia

Tabella 1: cause di fistola biliare post-OLT.

2.A.II. Clinica

La presentazione clinica può variare con l'estensione della fistola stessa. Essa dovrebbe essere sospettata in ogni paziente che sviluppi dolore addominale, febbre o segni di peritonite dopo il trapianto, soprattutto entro i primi 30 giorni. Si

deve considerare che molti pazienti, specialmente sotto uso di corticosteroidi, possono risultare asintomatici; in questi casi un innalzamento dei valori di colestasi o una ascite biliare dovrebbero incrementare il sospetto clinico di fistola¹⁰.

2.A.III. Fattori di rischio

Dato che la fistola biliare precoce rappresenta soprattutto una complicanza della tecnica chirurgica o di un grave danno ischemico a carico dei dotti del donatore, per ridurre tali fattori di rischio si enfatizza l'importanza di un adeguato flusso arterioso e di una procedura interventistica ottimale. Le indicazioni ad oggi riportate in letteratura, propongono di assicurare una buona perfusione delle estremità biliari con sanguinamento attivo, di conservare i tessuti peri-coledocici; di evitare un'eccessiva manipolazione dei vasi peri-duttali, riducendo l'uso del bisturi elettrico, e di operare la ricostruzione ed anastomosi biliare con tecnica ottimale¹⁸. Controverso rimane oggi in letteratura l'uso del T-tube, che ha dimostrato in molti trial clinici una riduzione dell'incidenza di complicanze biliari come le stritture¹⁹, sebbene rimanga alto il tasso di sviluppo di fistola biliare dopo rimozione del T-tube stesso^{20,21}.

2.A.IV. Diagnosi

L'ecografia dell'addome con evidenza di versamento e l'eventuale puntura esplorativa che dimostra la presenza di bile, rappresenta il primo esame non invasivo per la diagnosi di un biloma. Tale procedura, soprattutto se integrata dall'eco-color-Doppler dei vasi epatici, permette anche l'associazione con un'eventuale trombosi o stenosi arteriosa^{22,23}. Nei pazienti portatori del T-tube,

questo può essere sfruttato per una rapida diagnosi colangiografica di fistola, soprattutto se questa si presenta precocemente. Nei pazienti senza l'uso di T-tube, l'indagine endoscopica è il standard diagnostico e di trattamento⁹.

Nei pazienti con epatico-digiuno-stomia con possibile fallimento dell'endoscopia, possiamo ricorrere alla colangiografia percutanea²⁴.

La colangiorisonanza magnetica può essere invece sfruttata per pianificare procedure terapeutiche invasive²⁵.

2.A.V. Trattamento

Nei pazienti portatori di T-tube si può facilitare il consolidamento delle suture riducendo la pressione nella via biliare con il mantenimento del tutore di Kehr aperto¹⁸ fino alla scomparsa del leak alla colangiografia di controllo.

Nelle fistole di minor portata il trattamento è generalmente conservativo con possibilità di risoluzione anche con semplice sfinterectomia o con l'uso di sondino naso-biliare (SNB)¹⁸. Il posizionamento di endoprotesi durante colangiopancreatografia retrograda endoscopica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP*) può essere necessario in fistole maggiori, con una rimozione a breve termine della protesi stessa in caso di successo del trattamento¹².

Qualora il trattamento endoscopico non avesse risultati o non fosse praticabile, una alternativa valida rimane il drenaggio percutaneo, anche se difficoltoso in caso di assenza di dotti biliari dilatati. Ad oggi invece rimangono come ultima scelta terapeutica l'approccio interventistico e il re-OLT²⁶.

2. B. Stenosi biliari

2.B.I. Etiologia

Le stenosi della via biliare si dividono in due grandi categorie: anastomotiche (AS) e non anastomotiche (NAS); complessivamente si riscontra una ricorrenza in DDLT tra 5 e 15%^{10,27}. Le due forme di stenosi differiscono per la patogenesi, il tempo di presentazione, il trattamento e la risposta allo stesso.

Le stenosi anastomotiche, benchè presenti anche nei casi di ricostruzione biliare coledoco-coledocica, sono più frequenti in pazienti sottoposti a coledocodigiunostomia; perlopiù sono il risultato di un fallimento chirurgico, di una infiammazione locale su base ischemica, di fibrosi nel processo di consolidamento dell'anastomosi o di una fistola biliare^{5,18}.

Le stenosi non anastomotiche, benchè abbiano un meccanismo patogenetico ancora non del tutto chiaro, sembrerebbero essere correlate ad eventi ischemici interessanti la via biliare del donatore, e per questo conosciute anche come ischemic-type biliary lesions (ITBL).

Moench et al. hanno proposto una classificazione eziologica delle ITBL che vede distinte tre categorie: NAS secondarie a macroangiopatia (causate da trombosi dell'arteria epatica), NAS secondarie a microangiopatia (es. alterata conservazione del graft, prolungati tempi di ischemia fredda o calda) o NAS dovute a problemi immunologici (es. rigetto cronico, ABO incompatibilità, epatite autoimmune, colangite sclerosante primitiva)²⁸. Le stenosi non anastomotiche frequentemente si presentano con aspetto multifocale, interessando la via biliare intra- ed extra-epatica; vengono quindi ulteriormente distinte in tre tipi a seconda della sede e dell'estensione del danno (Tabella 2)^{29,30}.

CLASSIFICAZIONE ITBL	
Tipo 1	Lesioni extraepatiche
Tipo 2	Lesioni intraepatiche
Tipo 3	Lesioni combinate intra ed extraepatiche

Tabella 2: classificazione delle ITBL.

2.B.II. Clinica

La presentazione clinica si manifesta soprattutto a distanza di oltre un mese dal trapianto; generalmente entro 6 mesi per le anastomotiche¹², mentre più tardivamente (entro un anno o più) per le non anastomotiche³⁰.

Clinicamente il paziente può risultare totalmente asintomatico, con rialzo degli indici di colestasi; talvolta si possono riscontrare prurito, colangite e dolore addominale^{31,32}. Le stenosi generalmente si evidenziano al momento della colangiografia eseguita all'atto della rimozione del Kehr; possono, tuttavia, rendersi sintomatiche prima di tale procedura con la sola alterazione degli esami ematici, oppure con l'insorgenza di un quadro di ittero ostruttivo.

A causa delle stenosi dell'albero biliare si riscontra anche un rischio aumentato di formazione di calcoli, concrezioni e sludge biliare, nonché di colangite ascendente³³.

2.B.III. Fattori di rischio

Oltre ai fattori di rischio già citati, altri fattori che contribuiscono alla formazione di stenosi delle vie biliari sono rappresentati da: infezione da CMV post-operatoria, l'età del donatore e la qualità del graft³⁴⁻³⁶.

Inoltre, tutte le condizioni che riducono anche temporaneamente l'afflusso di sangue al fegato, in assenza di trombosi dell'arteria epatica, possono contribuire

all'insorgenza del danno ischemico. Tra queste condizioni possiamo identificare uno stato d' ipotensione sistemica prolungato, l'uso di farmaci vasocostrittori e l'aumento delle resistenze intra-epatiche, l'ostacolo al deflusso venoso e il rigetto cellulare³⁷⁻³⁹.

2.B.IV. Diagnosi

Il *gold standard* per la diagnosi è la colangiografia eseguita per via endoscopica, tecnica dotata di bassa morbilità ed alta efficacia, utilizzabile anche con finalità terapeutica. Una alternativa all'opzione endoscopica rimane la colangiografia percutanea (*percutaneous transhepatic cholangiography*, PTC), soprattutto nei casi di ricostruzione senza ausilio del T-tube o di epatico-digiunostomia^{5,40}. Nei casi di utilizzo del tutore a T di Kehr, questo potrà essere sfruttato per una diagnosi colangiografica precoce (primi mesi dopo il trapianto) o al momento della rimozione del Kehr¹⁸.

L'esame di scelta per la diagnosi non invasiva di una complicanza della via biliare o per il successivo follow-up post-operativo, è la colangio-RM^{41,42}. Un altro esame non invasivo utilizzabile è l'ecografia, anche se risulta meno sensibile nella diagnosi di stenosi biliare. Un esame Doppler addizionale può escludere una trombosi o stenosi dell'arteria epatica, mentre l'uso di contrasto ecografico è stato recentemente correlato ad una precoce scoperta di difetti di perfusione^{43,44}.

La scintigrafia epatica con acido imminodiacetico marcato con tecnezio-99 (HIDA scan) ha dato buoni risultati in letteratura, anche se più comunemente utilizzata per la diagnosi di fistole biliari⁴⁵.

2.B.V. Trattamento

Le complicanze da stenosi della via biliare prevedono essenzialmente tre strategie terapeutiche: terapia per mezzo di ERCP, terapia percutanea e revisione chirurgica.

L'ERCP operativa è il primo approccio terapeutico, soprattutto nel paziente che presenti una sintomatologia concomitante e che sia quindi a rischio di sviluppo di complicanze (es.colangite, rigetto). Tale approccio prevede l'eventuale dilatazione pneumatica e il posizionamento di una o più endoprotesi, approccio che permette un'utilità sia nel caso di stenosi anastomotiche, sia - in particolare - per stenosi multiple post-ischemiche¹⁸.

La revisione chirurgica è attualmente riservata all'impossibilità di eseguire un trattamento radiologico interventistico (ERCP o PTC), o dopo il fallimento dello stesso⁵. Nelle stenosi multiple di tipo ischemico il trattamento endoscopico può fallire per lo sviluppo di un grave quadro di *biliary sludge syndrome*; in questo caso un'opzione per salvare il graft può essere la resezione dell'emifegato con via biliare patologica. Nel caso che le stenosi siano dovute ad una trombosi dell'arteria epatica, non rispondono generalmente ai trattamenti descritti e, spesso, richiedono una rapida rivascolarizzazione per prevenire la perdita del graft e quindi il re-OLT⁴⁶.

Un ruolo importante deve essere attribuito alla terapia medica, con uso di acido ursodesossicolico per incrementare il flusso biliare e ridurre la litogenesi così come l'uso di terapia antibiotica considerato l'alto rischio di colangite.

2.B.VI. Follow-up

I risultati dell'endoscopia operativa, in particolare per il trattamento delle stenosi anastomotiche, sono eccellenti. Le stenosi post-ischemiche, invece, richiedono trattamenti multipli e frequenti dilatazioni e stentaggi⁴⁷. Nei casi di stenosi intraepatiche non valicabili con l'insorgenza di colangiti ricorrenti o piccoli ascessi intraepatici si rende necessaria la resezione segmentaria o, talvolta, epatectomie maggiori. Le gravi forme di ITBL multifocali che non rispondono ai trattamenti radiologici interventistici, necessitano di reapianto⁴⁸.

3. La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (*Endoscopic retrograde cholangiopancreatography ERCP*) è una procedura invasiva che prevede di combinare endoscopia e fluoroscopia per visualizzare radiologicamente l'albero biliare e i dotti pancreatici.

Dalla sua introduzione nel 1968, ha trovato un sempre crescente utilizzo grazie alla sua accurata acquisizione diagnostica delle patologie pancreatobiliari⁴⁹.

Con l'introduzione della sfinterectomia endoscopica⁵⁰ l'ERCP è diventata anche un importante metodo di trattamento mini-invasivo; questo aspetto è stato esacerbato nei tempi più recenti poiché è aumentato il numero di diagnosi eseguibili attraverso procedure non invasive (es. ecografia, Tac, colangio-RM, ecografia endoscopica)⁵¹.

La componente endoscopica dell'esame sfrutta un duodenoscopio a fibre ottiche con visione laterale che viene fatto passare dall'esofago e dallo stomaco, fino alla

seconda porzione del duodeno, in modo da visualizzare la papilla duodenale maggiore, sbocco dell'ampolla di Vater. Quest'ultima è il punto di convergenza distale tra il dotto pancreatico principale e il dotto biliare comune. Dopo aver esaminato la papilla ed escluso eventuali anomalie, si procede con la cannulazione selettiva della via biliare o pancreatico; a questo punto, possiamo ottenere una colangiografia o una pancreatografia attraverso l'immissione di contrasto radio-opaco fluoroscopico.

A fronte di un approccio pratico molto simile, gli scopi terapeutici dell'ERCP sono invece molteplici, potendo includere sfinterotomia, dilatazioni pneumatiche, estrazione di sludge, concrezioni e calcoli biliari, posizionamento di stents o litotrissia intraduttale⁵².

3. A. Indicazioni

Essendo una procedura invasiva e non esente da complicazioni è molto importante definire appropriate indicazioni, anche al di là del suo uso nelle complicanze biliari post-OLT.

L'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ha pubblicato le linee guida per uso di ERCP nelle patologie biliari e pancreatiche⁵³. Esse possono essere riassunte come segue:

- **Patologie biliari:**

ostruzione biliare secondaria a coledocolitiasi (sia precolecistectomia che ad uso intraoperatorio durante una colecistectomia)

stenosi biliari, siano esse benigne, maligne o congenite

complicanze post-operatorie

fistole biliare post-operatorie

disfunzione dello sfintere di Oddi

- **Patologie pancreatiche:**

pancreatite acuta ricorrente

stenosi duttali associate a pancreatite cronica

calcoli pancreatici

raccolte fluide e pseudocisti pancreatiche

Altre indicazioni comprendono la diagnosi di patologie pancreatiche maligne (tramite pancreatografia, brushin e biopsia) o ampollari.

3. B. Controindicazioni

Possiamo distinguere controindicazioni assolute e relative. Nelle prime ritroviamo la pancreatite acuta, l'instabilità cardiovascolare, polmonare o neurologica, la perforazione intestinale.

Nelle seconde invece possiamo annoverare: alterazioni della normale anatomia gastrointestinale (soprattutto acquisite e post-chirurgiche), alterazioni dell'assetto coagulativo, storia di anafilassi al mezzo di contrasto.

3.C. Procedura

3.C.I. Materiali

1. Duodenoscopio con visione ottica laterale, con un canale che permette di eiettare aria/acqua ed un canale attraverso cui far passare lo strumentario. Qualora il duodenoscopio a visione laterale non possa essere utilizzato è possibile sfruttare un endoscopio a visione frontale⁵⁴.
2. Macchinario di processazione video per la visione endoscopica e di processazione delle immagini fluoroscopiche.
3. Strumenti di cannulazione: attualmente uno dei più usati è lo sfinterotomo, device provvisto di un filo diatermico di lunghezza variabile che permette di piegare la punta dello sfinterotomo stesso e facilitare sia la cannulazione che la sfinterotomia (Fig.2). Una volta introdotto nell'ampolla di Vater, questo permette di tagliare e contemporaneamente coagulare lo sfintere di Oddi. Ne esistono di diversi tipi, anche dotati di canali interni multipli, sfruttati per il passaggio di fili guida o mezzo di contrasto.

Molti endoscopisti preferiscono invece il catetere da cannulazione, uno strumento più tradizionale, anch'esso dotato di canali multipli e di una punta radiopaca. A differenza dello sfinterotomo questo non è dotato di uno strumento di taglio, ma può avere un'estremità distale specializzata nel passaggio attraverso dotti con particolari proprietà.

4. Strumenti terapeutici: questi includono accessori dotati di specifiche indicazioni, come: cateteri con palloncino distale, cestelli di Dormia (anche questi, come i primi, per estrazione di calcoli; Fig. 3), cateteri con palloncino

di lunghezza variabile per la dilatazione pneumatica delle stenosi duttali (Fig. 4), stents (in plastica o metallici; Fig. 5), brushes per esame citologico e devices colangioscopici per la visualizzazione intraduttale.

3. C. II. Tecnica

Prima di iniziare la procedura il paziente viene sedato; l'approccio medico in questo caso varia da centro a centro, anche se il protocollo più usato prevede la somministrazione endovenosa di benzodiazepine con eventuale associazione di un narcotico (es. midazolam e meperidina). Nel caso in cui il paziente non risponda alla sedazione dovrebbe essere considerata l'anestesia generale (es. propofol)⁵⁵.

A seconda delle preferenze dell'endoscopista il paziente può assumere una posizione prona, semi-prona o supina. A questo punto la procedura inizia facendo passare l'endoscopio dalla cavità orale all'ipofaringe e quindi, attraverso l'esofago, viene raggiunto lo stomaco. Qui possono facilmente essere visualizzate le pareti gastriche ed il piloro già in posizione neutra della sonda; è buona norma comunque esaminare tutta la cavità gastrica, compresa la regione cardiaca, visualizzabile angolando l'endoscopio verso l'alto.

Tali passaggi sono facilitati dall'immissione di aria nell'apparato gastro-enterico attraverso l'endoscopio stesso; questo permette di dilatare le strutture, migliorare la visibilità delle stesse e agevolare i movimenti della sonda.

Una volta valicato il piloro, la punta dell'endoscopio deve essere regolata verso il basso e verso sinistra in modo da passare alla seconda porzione duodenale e reperire la papilla duodenale. A questo punto si procede con la cannulazione dell'ampolla di Vater, direzionando un filo guida verso l'alto (in direzione tangenziale

rispetto alla papilla) per raggiungere il dotto biliare comune, mentre in direzione perpendicolare rispetto alla parete duodenale per reperire il dotto pancreatico principale. Talvolta variazioni anatomiche possono rendere tale procedura difficoltosa⁵⁶. La conferma di un corretto posizionamento verrà acquisita grazie all'iniezione di mezzo di contrasto.

Con una prima acquisizione dell'immagine fluoroscopica sarà possibile confermare eventuali alterazioni della via biliare o pancreatico e trattarle facendo passare gli strumenti necessari sul filo guida.

Il protocollo terapeutico più accreditato prevede, come primo passaggio, la realizzazione della sfinterotomia soprattutto per facilitare la rimozione di calcoli o il posizionamento di stent, risolvere fistole biliari o disfunzione dello sfintere di Oddi o ripristinare il flusso biliopancreatico in alternativa allo stent in caso di neoplasia.

Una volta terminata la fase di trattamento, una nuova valutazione contrastografica permetterà di verificare l'efficacia della procedura effettuata.

3. D. Complicanze

Nonostante l'ERCP sia oggi una procedura ampiamente usata ed accettata, rimane comunque significativo il numero di complicanze ad essa conseguenti. Esse comprendono: pancreatite, emorragia, perforazione, infezioni, disturbi cardiopolmonari e un aumento del rischio di mortalità.

La più frequente è la pancreatite, che presenta una incidenza variabile (2-10%)⁵⁷. I principali fattori predisponenti allo sviluppo di pancreatite possono essere relativi al paziente (p. es., età, sesso, storia clinica di pancreatite), alla procedura (sfinterotomia pancreatica) o alla esperienza dell'operatore. La prevenzione

attuabile nei confronti di tale complicanza prevede un'accurata selezione del paziente, una profilassi farmacologica (la più accettata è la somministrazione di indometacina o diclofenac per via rettale)⁵⁸ e modifiche della tecnica endoscopica, come l'utilizzo di stent temporanei nel dotto pancreatico di pazienti a rischio o la riduzione dell'utilizzo del mezzo di contrasto ove non necessario⁵⁹⁻⁶⁰.

Un'altra complicanza post-ERCP è l'emorragia, che si verifica nell'1%-3% dei casi ed è per lo più conseguente a sfinterotomia, soprattutto in pazienti che fanno uso di anticoagulanti⁶¹; essa può essere intraluminale o manifestarsi come un ematoma locale e può essere autolimitante o trattata per via endoscopica mediante l'uso di clip o iniezione locale di farmaci vasoattivi.

La terza complicanza in ordine di incidenza sono le infezioni, ad oggi ancora statisticamente rilevanti. In particolare le manifestazioni più frequenti prevedono colangite e colecistite. I fattori di rischio correlati a tali condizioni comportano l'ostruzione al deflusso biliare, immunodeficienza, l'infezione di protesi biliari e l'utilizzo del mezzo di contrasto⁶¹⁻⁶²; tali rischi costituiscono un'indicazione alla profilassi antibiotica.

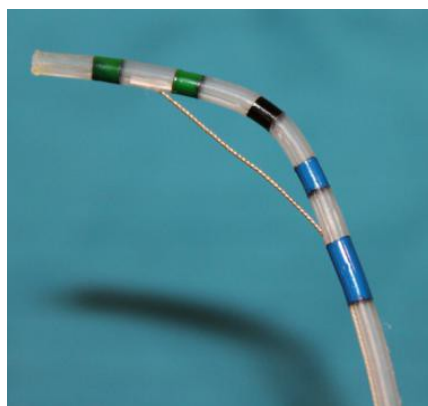


Figura 2: sfinterotomo.

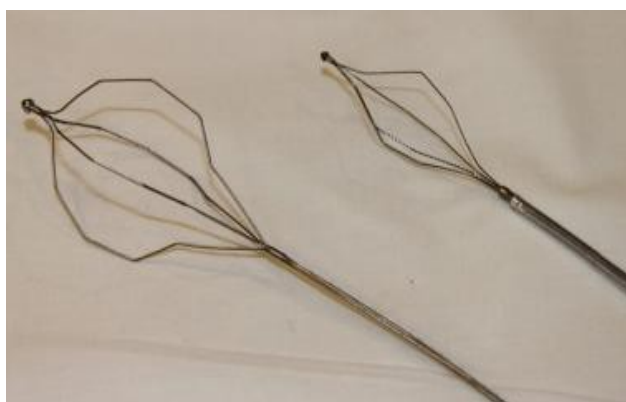


Figura 3: cestelli di Dormia per estrazione di calcoli biliari.



Figura 4: Catetere con palloncino per dilatazione pneumatica.

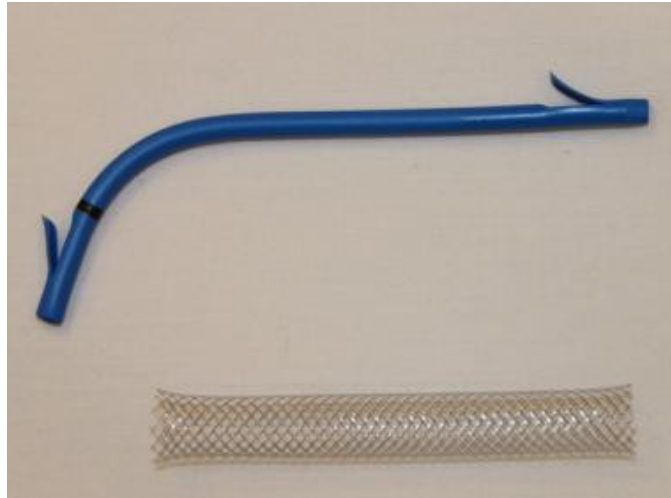


Figura 5: diversi tipi di stent.

4. Ampliamento del pool dei donatori

Il problema della carenza di organi ha portato il nostro Centro ad adottare un reclutamento regionale dei donatori basato sul modello spagnolo, che ha permesso di incrementare il numero di donatori effettivi. Sono stati, inoltre, ampliati i criteri d'inclusione dei DD, comprendendo anche donatori cosiddetti marginali, ossia con potenziali fattori di rischio (età avanzata, steatosi del graft, instabilità emodinamica, squilibri elettrolitici, obesità, prolungata degenza in UTI). Il conseguente aumento del numero dei donatori sopra i 60 anni ha contribuito a cambiare profondamente il tipo di donatori disponibili: oggi si tratta per la maggior parte di soggetti ultrasessantenni, deceduti per malattie cerebro-vascolari ed affetti da patologie associate come obesità, ipertensione ed aterosclerosi.

5. La tecnica chirurgica di prelievo degli organi addominali eseguita presso il Centro Trapianti di Pisa

La tecnica classica per l'epatectomia del donatore, introdotta da Starzl, prevede la dissezione dell'ilo epatico prima della perfusione fredda. Se però il donatore non è emodinamicamente stabile la tecnica viene modificata per minimizzare il periodo di tempo che precede la perfusione fredda (*rapid flush technique*).

Il nostro Centro utilizza routinariamente una tecnica modificata della *rapid flush*, riprendendo la *en bloc technique* descritta da Nakazato, che permette di ridurre notevolmente i tempi operatori e i rischi di perdita del donatore. Dopo aver eseguito un'incisione mediana giugulo-pubica si procede alla divisione dei legamenti epatici e all'esplorazione della cavità peritoneale per verificare l'adeguatezza degli organi ed identificare eventuali varianti anatomiche della vascolarizzazione epatica. L'aorta sottorenale viene isolata in prossimità della biforcazione e l'aorta sopraceliaca viene esposta attraverso dissezione trans-crurale, accedendo dalla parte destra dell'esofago addominale (Fig. 6).

A differenza della tecnica convenzionale, nella tecnica pisana il sistema portale non viene incannulato. Dopo l'eparinizzazione sistemica (300 UI/Kg di eparina sodica), l'aorta viene cannulata a livello della biforcazione delle arterie iliache.

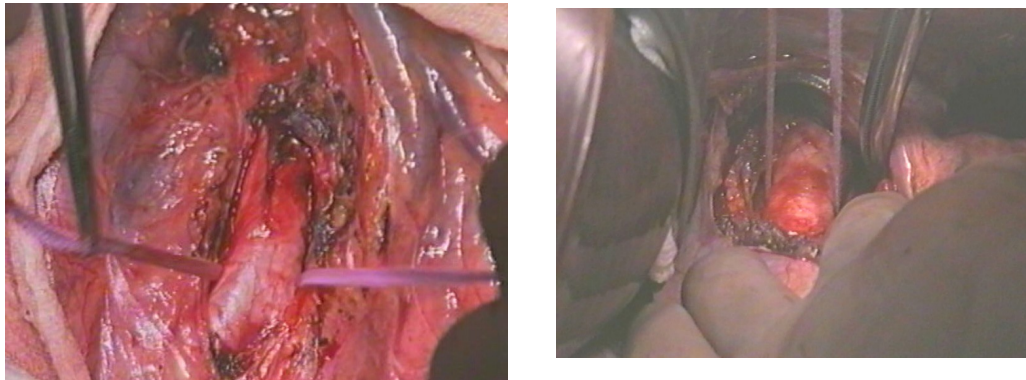


Figura 6: l'aorta sottorenale e supraceliaca vengono repertate su fettuccia.

Si procede quindi all'induzione dell'arresto cardiaco ed alla perfusione degli organi addominali con la soluzione fredda Celsior o con la soluzione di Belzer (UW); l'addome viene quindi riempito di ghiaccio sterile finemente tritato. Si continua la perfusione durante il prelievo degli organi toracici o almeno fino al deflusso dei 2/3 della soluzione, e si lava accuratamente la via biliare con soluzione fisiologica fredda attraverso un accesso sul fondo della colecisti. In questo passaggio bisogna prestare attenzione alla eventuale presenza di microlitiasi per non esercitare eccessiva pressione nel lavaggio ed evitare il passaggio di microcalcoli nella via biliare principale (VBP) e quindi in sede intraepatica o verso la papilla (Fig. 7).

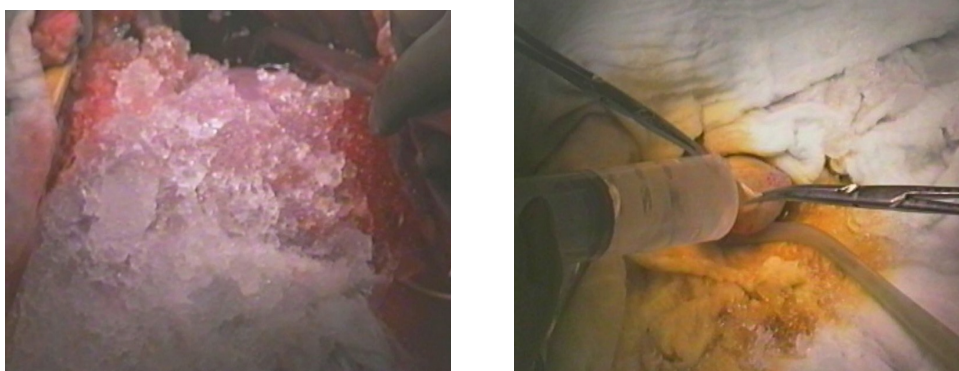


Figura 7: raffreddamento per contatto e lavaggio della via biliare

Il prelievo degli organi addominali inizia con la mobilizzazione dello stomaco: si sezionano il legamento gastro-colico e i vasi gastrici brevi e si chiude la prima porzione del duodeno con una suturatrice lineare. Si isola la piccola curva fino al cardias, lasciando il legamento epato-gastrico intatto e connesso con il fegato per evitare la sezione di eventuali arterie epatiche sinistre. Lo stomaco viene ribaltato nel torace ed il mesocolon viene sezionato a ridosso del colon, che viene mobilizzato e posto sulle cosce del donatore (Figura 8-9). Gli ureteri vengono sezionati in prossimità della vescica e il diaframma viene ampiamente inciso fino al piano pre-vertebrale. Il blocco multiorgano viene mobilizzato da ciascun lato, dirigendosi verso la colonna vertebrale. Viene sezionata la prima ansa digiunale con suturatrice lineare, quindi viene sezionato il mesentere e l'intestino adagiato sulle cosce del donatore (Fig. 9).

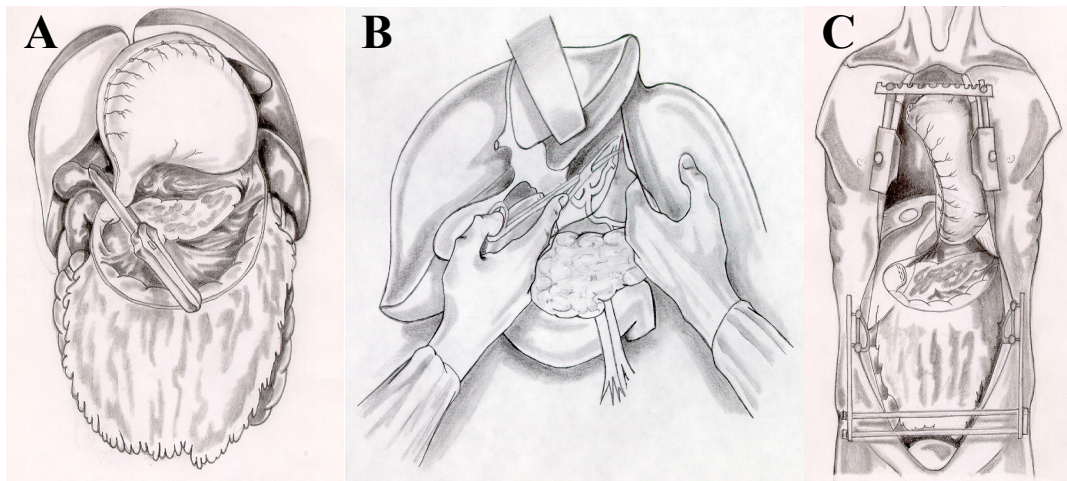


Figura 8: dissezione dello stomaco, ribaltato in torace *(in Boggi U. e Mosca F.: I trapianti di pancreas , Edzioni ETS 2001).

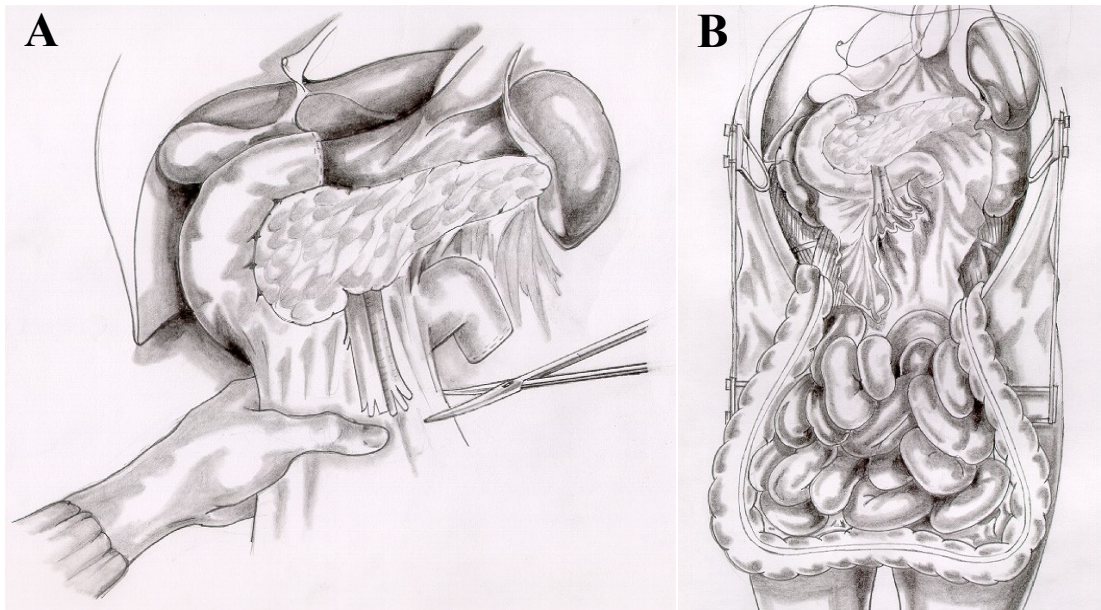


Figura 9: dopo la sezione del mesentere, le anse vengono adagate sulle cosce del donatore (*ibidem**).

A questo punto il fegato, il pancreas ed i reni vengono prelevati in blocco, distaccandoli dalla fascia pre-vertebrale (Fig. 10). La procedura viene completata con il prelievo delle arterie e delle vene iliache. Quando è presente in sede di prelievo un'altra équipe chirurgica per il prelievo dei reni, il blocco asportato prevede solo fegato, pancreas e milza e la sezione dell'aorta e vena cava viene effettuata durante la dissezione ipotermica, in sede immediatamente sopra-renale.

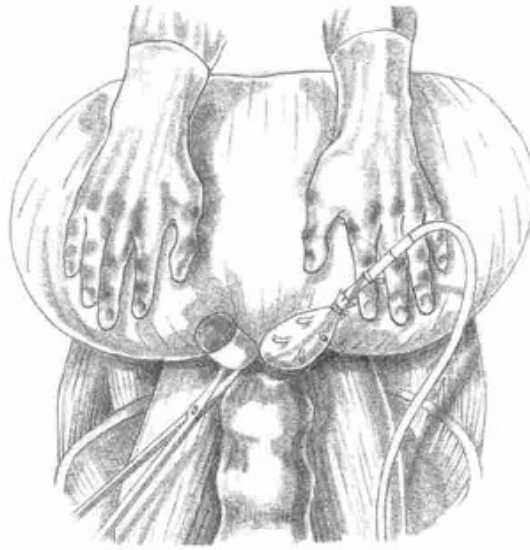


Figura 10: prelievo del blocco multiorgano procedendo sul piano pre-vertebrale
(*ibidem**).

6. Procedura chirurgica nel ricevente

Si pratica la cosiddetta incisione *a stella di Mercedes*, cioè un'incisione sottocostale bilaterale estesa fino al processo xifoideo. Questa, dalla parte sottocostale destra, va ben prolungata lateralmente per consentire un'esposizione adeguata del lobo epatico destro. Il legamento falciforme viene quindi legato e rimosso insieme al tessuto adiposo. Poiché è cruciale un'adeguata esposizione del campo operatorio, è indispensabile l'utilizzo di un retrattore robusto che sollevi in alto e lateralmente l'arcata costale destra.

Nella *procedura convenzionale* vengono rimossi sia il fegato che la vena cava retro-epatica⁶³. Il primo tempo chirurgico consiste nella mobilizzazione del fegato, attraverso la lisi del legamento triangolare sinistro; quindi viene aperto il

piccolo omento e messe in evidenza le strutture dell'ilo epatico. Per prima si compie la resezione del coledoco, poi la sezione dell'arteria epatica prossimalmente alla biforcazione ed infine a quella della vena porta a livello della biforcazione.

Mobilizzato il legamento triangolare destro e dissecata la parete laterale destra della vena cava, si procede alla identificazione e legatura della vena surrenale destra. Il segmento laterale sinistro del fegato viene represso verso destra e inciso il peritoneo tra vena cava e lato sinistro del lobo caudato con mobilizzazione di quest'ultimo dalla vena. Quindi con il dito indice si scollano dal retroperitoneo entrambi i lati della vena cava. A questo punto, eventuali collaterali venose retroperitoneali drenanti nella cava vanno identificate, legate e sezionate.

In questo tipo di intervento, una volta che il fegato è stato liberato dal retroperitoneo ed è completata la dissezione ilare, viene utilizzato un by-pass venovenoso. Questo aiuta a mantenere la stabilità emodinamica, che sarebbe altrimenti compromessa, durante il periodo d'occlusione della vena cava, dalla marcata riduzione del ritorno venoso al cuore. Il by-pass, infatti, converte il flusso venoso dalla vena femorale e dalla vena porta verso la vena ascellare (più utilizzata la sinistra) e quindi verso il cuore, evitando in tal modo la congestione del sistema venoso splanchnico^{64,65}.

Si procede, quindi, al clampaggio sia della vena cava sovra-epatica, sia di quella sotto-epatica ed alla loro resezione. Rimosso il fegato, si seziona il tessuto che sta a ponte tra le vene sovra-epatiche e la vena cava in modo da formare un ostio unico. A questo punto si esegue l'anastomosi tra la vena cava sovra-epatica del donatore e quella del ricevente con una sutura continua di prolene 3-0 o 4-0. Quindi si effettua l'anastomosi della vena cava sotto-epatica. In questa prima fase

ricostruttiva dobbiamo assicurarci che la lunghezza della vena cava non sia eccessiva, pena la formazione di kinking del vaso o una torsione della vena sul proprio asse. A questo punto, bisogna infondere 300-500 ml di una soluzione fredda di albumina attraverso la vena porta del donatore per lavare il graft dalla soluzione di conservazione.

La seconda fase ricostruttiva prevede il completamento dell'anastomosi dell'arteria epatica secondo tecnica variabile, scelta in base alle caratteristiche anatomiche del ricevente e del donatore. L'obiettivo è confezionare un'anastomosi tale che l'arteria del donatore e quella del ricevente abbiano un calibro quasi uguale, per non incorrere in rotazioni, torsioni o stenosi. In genere l'arteria epatica comune del ricevente viene utilizzata alla confluenza con la gastroduodenale, la cui parete viene a volte sezionata in modo da creare un patch. Se però si ritiene che l'arteria epatica comune possa essere insufficiente a garantire un flusso adeguato si costruisce l'anastomosi a livello dell'origine dell'arteria splenica. Anche per quanto riguarda l'arteria epatica del donatore, questa viene in genere anastomizzata all'origine dell'arteria gastroduodenale dopo aver creato il patch. Per la ricostruzione arteriosa si utilizza, di solito, una sutura continua di prolene 7-0 o 6-0. In questo contesto doviamo fare attenzione ad eventuali varianti anatomiche, infatti, se nel ricevente si riscontra un'arteria epatica destra originante dall'arteria mesenterica superiore, l'anastomosi coledoco-coledocica nella successiva fase ricostruttiva potrebbe torcere l'arteria e dare luogo ad un kinking.

Per completare le vie di afflusso sanguigno epatico, si confeziona quindi anastomosi della vena porta con due suture semicontinue in prolene 6-0 o 5-0.

Possiamo escludere la vena porta dal by-pass dopo la prima sutura, per completare l'anastomosi del vaso.

A questo punto si inizia la riperfusione sia arteriosa che venosa del fegato. In alcuni Centri diversi dal nostro si preferisce, invece, eseguire prima l'anastomosi portale con immediata riperfusione e quindi la ricostruzione arteriosa. Questa tecnica, però, sembra correlare con un maggior rischio di sviluppare ischemia calda del graft e quindi un maggior numero di complicanze biliari nel post-trapianto.

Infine, si completa il trapianto con la ricostruzione della via biliare attuando di norma un'anastomosi coledoco-coledocica termino-terminale con due suture semicontinue di monofilamento riassorbibile 5-0 o 6-0. Generalmente il coledoco del donatore viene sezionato all'altezza dell'ilo, alla confluenza con il dotto cistico, per consentirne una vascolarizzazione adeguata. Anche in questo caso il dotto non deve essere eccessivamente lungo affinché non si abbia kinking. In determinate situazioni si preferisce, invece, confezionare una coledoco-digiunostomia su ansa funzionale alla Roux. Questa opzione ricostruttiva è di prima scelta in pazienti con colangite sclerosante primaria; quando il coledoco del donatore, dopo aver eseguito la ricostruzione arteriosa, risulta molto distante da quello del ricevente; in presenza di notevole discrepanza di calibro tra coledoco del donatore (più dilatato) e coledoco nativo (più ristretto), con possibili difficoltà di scarico biliare; infine, in caso di re-OLT.

Nella *procedura tipo piggyback*, durante l'epatectomia viene preservata la vena cava retroepatica². Questa tecnica ha il vantaggio di ridurre il tempo della fase anepatica (eliminando l'anastomosi della vena cava sottoepatica) e non richiede il by-pass veno-venoso. Ha tuttavia lo svantaggio di ridurre il ritorno venoso al cuore

nella fase di confezionamento dell'anastomosi cavale e di congestionare il circolo splancnico durante il periodo d'interruzione del flusso portale. Quest'aspetto può del resto essere ridimensionato, nelle epatopatie croniche o nel paziente pediatrico, per la presenza di circoli collaterali venosi.

Il trapianto di fegato diventa particolarmente complesso in caso di trombosi venosa portale, per via di circoli collaterali estesi, che possono dar luogo ad emorragie importanti. L'approccio in questo caso varia a seconda dei risultati ottenuti all'angiografia. Se il trombo appare relativamente fresco e sono visibili sia la vena mesenterica superiore che la vena splenica a livello della loro confluenza, è in genere possibile eseguire una trombectomia. Se, invece, il trombo appare ben organizzato e si estende oltre la confluenza della vena splenica è necessario posizionare un graft vascolare (*jump graft*). Di norma viene confezionata un'anastomosi termino-laterale tra un graft venoso iliaco prelevato dal donatore e la vena mesenterica superiore. Se la trombosi coinvolge l'intero sistema venoso splancnico (trombosi venosa portale di grado 4), si possono eseguire diverse procedure di salvataggio del flusso portale: a) l'anastomosi tra la vena porta del donatore e una vena tributaria della vena porta del ricevente; b) l'arterializzazione della vena porta del donatore; c) il trapianto multiorgano; d) l'emitrasposizione cavo-portale, in cui la vena porta del donatore viene anastomizzata con la vena cava inferiore del ricevente per ripristinare un flusso epatopeto nella vena porta.

7. Le complicanze biliari nel trapianto di fegato

Un paziente trapiantato di fegato necessita di un follow-up costante al fine di diagnosticare precocemente i problemi correlati a questo tipo d'intervento. Molteplici sono, infatti, le complicanze, che, più o meno gravi, si possono riscontrare a breve e a lungo termine. Il miglioramento delle indagini diagnostiche ha permesso negli ultimi anni di incrementare la tempestività del trattamento delle complicanze stesse, sia precoci che tardive.

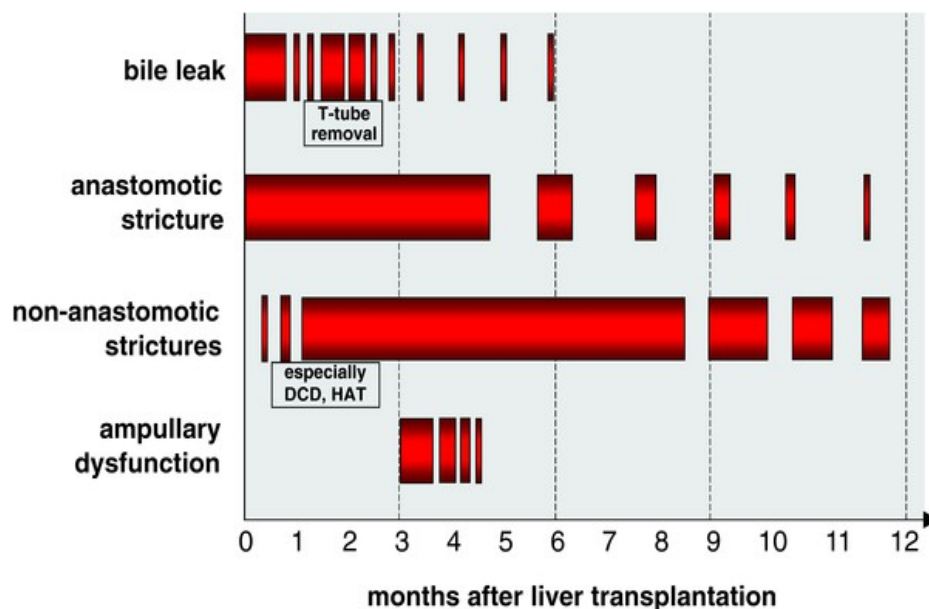


Figura 11: tempi di comparsa delle diverse complicanze dopo trapianto di fegato¹⁸.

Noi ci occuperemo di analizzare le complicanze biliari e il relativo management, poiché le altre esulano dall'argomento della tesi.

7.A. Popolazione di studio

Da agosto 1996 ad agosto 2016 presso il nostro Centro 269 pazienti sottoposti a OLT sono stati riferiti a trattamento endoscopico di complicanze biliari post-trapianto (Tab. 3).

Variabile	N pazienti = 269
Età media (DS), anni	52,5 (8,7)
Sesso (M), n (%)	91 (33,8)
Etnia caucasica, n (%)	268 (99,6)
Trapianto di fegato da donatore cadavere, n (%)	269 (100)
Organo intero, n (%)	269 (100)

Tabella 3: caratteristiche demografiche principali della popolazione dello studio.

La Tabella 2 illustra le indicazioni all'ERCP in questa popolazione di pazienti. Il 34,6% dei pazienti era affetto da ITBL, in associazione a litiasi biliare secondaria nel 10,8% dei casi; il 32,7% era affetto da stenosi/substenosi anastomotica, con associata litiasi biliare nel 9,7% dei casi; il 15,2% era affetto da fistola biliare, di cui il 6,7% a seguito di rimozione del tutore biliare di Kehr; il 10,8% era affetto da litiasi della via biliare principale; il 3,3% da stenosi biliare distale o papillare; mentre altre indicazioni (Tab. 4) costituivano il 3,3% della popolazione di pazienti.

Indicazione	N pazienti = 269
NBNS (ITBL), n (%)	93 (34,6)
<i>con litiasi della via biliare principale o intraepatica</i>	29 (10,8)
Stenosi/substenosi anastomotica	88 (32,7)
<i>con litiasi della via biliare principale o intraepatica</i>	26 (9,7)
Fistola biliare, n (%)	41 (15,2)
<i>Post-rimozione del tutore di Kehr, n (%)</i>	18 (6,7)
Litiasi della via biliare principale, n (%)	29 (10,8)
Stenosi biliare distale e/o papillare, n (%)	9 (3,3)
Altre, n (%)	9 (3,3)
<i>Ostruzione del tutore biliare di Kehr</i>	2 (0,7)
<i>Kinking biliare</i>	2 (0,7)
<i>VBDS</i>	2 (0,7)
<i>Emobilia</i>	1 (0,4)
<i>Litiasi del Wirsung</i>	1 (0,4)
<i>Fistola parenchimale post-resezione epatica</i>	1 (0,4)

NOTE: *ITBL: ischemic-type biliary lesions; *NBNS, nonanastomotic biliary stricture; *VBDS, vanishing bile duct syndrome.

Tabella 4: indicazioni alla procedura di ERCP nella popolazione oggetto di studio.

Le procedure eseguite in questa popolazione di pazienti sono state 751 e sono illustrate in Tab. 5. Nel 39,3% dei casi la procedura endoscopica è consistita in dilatazione della stenosi e posizionamento di sondino naso-biliare (SNB), previa realizzazione di sfinterotomia endoscopica; nel 30,7% dei casi la procedura è consistita in posizionamento di stent biliare dopo realizzazione di sfinterotomia, e in particolare di stent singolo nel 21,4% e di stent multipli nel 9,3% dei casi; nel 17,2%

dei casi la procedura è consistita in dilatazione pneumatica e posizionamento di stent, previa realizzazione di sfinterotomia; il 5,2% delle procedure è consistito in rimozione di endoprotesi per complicanze (colangite o dislocazione); nel 5,2% dei casi la procedura è consistita in estrazione dei calcoli o del materiale litiasico endoluminale; brushing biliare o biopsia è stato realizzato nell'1,5% delle procedure; una semplice sfinterotomia è stata realizzata nel 2,1% delle procedure; una semplice colangiografia è stata realizzata nello 0,7% dei casi; la litolisi chimica è stata realizzata nello 0,1% dei casi, mentre il 2,9% delle procedure non è andato a buon fine (fallimento tecnico per impossibilità di cannulare la papilla o di visualizzare la via biliare principale) (Tab. 5).

Il numero medio e mediano di procedure endoscopiche eseguite per paziente è illustrato in Tabella 6. La media (DS) di procedure è stata di 2,78 (2,69) con una mediana di 2. Gli estremi, tuttavia, sono assai distanti, variando da un minimo di 1 a un massimo di 20 procedure per paziente (Tab. 6).

Procedure*	N = 751
Dilatazione della stenosi e posizionamento di SNB, n (%)	295 (39,3)
Posizionamento di stent biliare, n (%)	231 (30,7)
<i>1 stent</i>	161 (21,4)
<i>>1 stent</i>	70 (9,3)
Dilatazione e posizionamento di stent(s), n (%)	129 (17,2)
Rimozione endoprotesi per colangite, n (%)	39 (5,2)
Estrazione calcoli, n (%)	39 (5,2)

Brushing biliare o biopsia, n (%)	11 (1,5)
Sfinterotomia**, n (%)	16 (2,1)
Colangiografia***, n (%)	5 (0,7)
Litolisi chimica, n (%)	1 (0,1)
Fallimento tecnico, n (%)	22 (2,9)

NOTE: *diverse procedure possono essere state realizzate nella stessa seduta
 **si intende che sia stata eseguita solo sfinterotomia senza ulteriore procedura associata;
 ***si intende che sia stato eseguito solo controllo colangiografico senza altra procedura associata.

Tabella 5: procedure eseguite nella popolazione oggetto di studio.

Procedure	N = 751
Media (DS) per paziente, n	2,78 (2,69)
Mediana	2
Min	1
Max	20

Tabella 6: procedure eseguite nella popolazione oggetto di studio.

7. B. La procedura interventistica

La procedura con approccio endoscopico (ERCP) è il trattamento principale delle complicanze biliari dopo LT. Il trattamento percutaneo (PTC) è riservato ai casi con fallimento dell'ERCP ed eventualmente può essere combinato al trattamento endoscopico stesso.

Lo spettro di terapie sviluppato attraverso l'ERCP include la sfinterectomia, la dilatazione pneumatica dello Sfintere di Oddi, la dilatazione di stenosi, estrazione di calcoli o sludge con cestelli o cateteri balloon, il posizionamento di uno o più stent e la litotrissia intraduttale.

Le tecniche più avanzate di ERCP prevedono inoltre di poter visualizzare direttamente le vie biliari attraverso sonde dedicate.

Qualora si verifichi un fallimento della terapia endoscopica o percutanea, l'ultima risorsa rimane l'approccio chirurgico.

Affinchè si possano avere migliori output nel trattamento ERCP delle complicanze biliari, assume importanza il precoce riconoscimento dei sintomi e delle alterazioni laboratoristiche ad esse correlati.

A seconda della complicanza biliare a cui bisogna far fronte l'approccio attraverso l'ERCP può variare.

7.B.I ERCP nelle fistole biliari

Le fistole biliari possono essere trattate con un approccio essenzialmente non operativo. L'ERCP è indicata in quei pazienti che richiedono una conferma diagnostica o un trattamento locale. L'approccio endoscopico in questo caso consiste nella semplice sfinterotomia e nel posizionamento di stent transpapillare

che resterà in sede da 1 a 3 mesi per assicurare la guarigione della fistola. Il posizionamento di stent è una pratica ormai consueta e fondamentale, dato che ha dimostrato risultati migliori rispetto alla singola sfinterotomia⁶⁶. Ovviamente, in presenza di eventuali stenosi concomitanti, queste dovranno essere trattate con dilatazione pneumatica e stent, così come dovranno essere drenate eventuali raccolte fluide o ascessi.

Il successo dell'ERCP per il trattamento della fistola biliare ammonta all'85% dei casi in letteratura⁶⁷; nei casi refrattari al trattamento è stato proposto l'utilizzo di uno stent metallico coperto self-expanding con ottimi risultati.

7.B.II ERCP nelle complicanze biliari stenotiche

Le stenosi biliari prevedono un approccio endoscopico basato essenzialmente su sfinterotomia seguita da dilatazione pneumatica e posizionamento di stent (singolo o multipli).

La sola dilatazione si è dimostrata inefficace al trattamento a lungo termine di tali complicanze, causando un alto numero di recidiva^{27,68}. Nelle stenosi che si presentano precocemente la dilatazione pneumatica dovrebbe essere evitata poiché correla con il rischio di sviluppare fistola biliare anastomotica.

Lo standard di trattamento per le stenosi anastomotiche (AS) consiste nel posizionamento temporaneo di multipli stents in plastica (10 Fr) per un periodo di almeno un anno, cambiando le protesi ogni 3 mesi per minimizzare il rischio di occlusione dello stent o colangite.

Le stenosi dei piccoli dotti, come possiamo ritrovare nel caso delle stenosi non anastomotiche (ITBL), possono limitare l'uso di stent e quindi risultare in una minore efficacia del trattamento.

Diversi studi retrospettivi hanno riportato l'efficacia della sola dilatazione pneumatica in caso di ITBL, con anche un ridotto numero di casi di colangite post-ERCP⁶⁹. Tuttavia spesso le stenosi riscontrate in questi casi sono altamente serrate e richiedono comunque lo stent⁶⁹.

Interessante è notare la discrepanza dei successi dell'ERCP nel trattamento delle AS (85%)⁶⁷ rispetto a quelli ottenuti nelle ITBL (50-70%)⁷⁰.

7.B.III ERCP nelle complicanze biliari ostruttive

La rimozione di calcoli, sludge biliare o concrezioni è caratterizzata dall'esecuzione di estrazione degli stessi con device dedicati, previa sfinterotomia. Generalmente questi quadri patologici vengono risolti nell'arco di una singola procedura.

Nel caso in cui il paziente sia a rischio di sanguinamento o faccia uso di anticoagulanti la sfinterotomia potrebbe essere controindicata e quindi sostituita dalla singola dilatazione pneumatica dello sfintere intatto.

Rimane buona norma l'uso di uno stent pancreatico, raccomandato al fine di ridurre l'incidenza di pancreatite post-ERCP.

In caso di calcoli di grosse dimensioni è possibile combinare la dilatazione pneumatica e la sfinterotomia.

Un'alternativa valida e più recente è offerta dalla colangioscopia a fibre ottiche che permette, attraverso l'uso di sonde dedicate via ERCP, di visualizzare direttamente le vie biliari. Questa metodica è di grande aiuto per la rimozione di calcoli attraverso litotrissia intraduttale.

7.B.II ERCP nelle complicanze biliari minori

Pazienti con sospetta stenosi papillare distale, disfunzione dello Sfintere di Oddi o pancreatite ricorrente spesso non hanno un'eziologia stenotica. Essi sono quindi trattati semplicemente con sfinterotomia ed eventuale posizionamento di stent pancreatico.

8. Discussione

Le complicanze delle vie biliari nel paziente trapiantato di fegato rappresentano una causa rilevante di morbidità e, talvolta, di perdita del graft, e sono riferite in letteratura nel 10-35%^{5,6} circa dei pazienti sottoposti a OLT. Le complicanze biliari più rilevanti, anche al fine del nostro studio, sono le stenosi biliari. Esse ammontano ad un 5-15% dei casi riportato in letteratura e si distinguono in anastomotiche e non anastomotiche. La stenosi anastomotica (AS) ha un'incidenza complessiva nel 9-15% nelle maggiori casistiche internazionali⁵. Si può rendere sintomatica a breve o media distanza dal trapianto, a seconda dei meccanismi etiologici che la sostengono, oppure può rendersi evidente al momento della colangiografia durante

la rimozione del Kehr senza aver dato sintomi o segni negli esami ematochimici. Tale complicanza – pur quando non sintomatica – é causa di morbidità significativa, potendo evolvere, specialmente dopo la rimozione del tutore, e condurre ad aumento permanente degli indici di colestasi, cirrosi biliare secondaria, colangiti ricorrenti con possibilità di ascensualizzazione intraepatica, sepsi e insufficienza multiorgano (*multiple organ failure*, MOF).

Le stenosi non anastomotiche (ITBL) risultano in un 5-15% dei pazienti post-OLT³⁰ e possono interessare sedi intraepatiche, extraepatiche o miste (intra ed extraepatiche). Esse si rendono manifeste più tardivamente rispetto alle AS, nell'arco di un anno o più, con presentazione clinica poco dissimile dalle AS.

Il trattamento delle complicanze biliari riveste un ruolo fondamentale nella gestione del paziente trapiantato, in special modo in un'epoca in cui la scarsità dei donatori cadavere ed il numero crescente di pazienti in lista d'attesa ha contribuito all'estensione dei criteri di selezione dei donatori con l'impiego routinario di grafts marginali o sub-ottimali. Pur non esistendo una definizione universale della marginalità di un graft epatico, è comprovato come il parenchima steatosico sia in grado di tollerare in misura di gran lunga inferiore prolungati periodi di ischemia. È pratica comune, quindi, ridurre al minimo l'ischemia calda e fredda nel corso delle procedure di prelievo e trapianto di graft da donatori marginali.

Il rispetto dell'anatomia vascolare epatica trova un suo razionale nella necessità di offrire al ricevente un graft con caratteristiche istologiche accettabili, tali da garantirgli una sopravvivenza superiore rispetto a quella della storia naturale della malattia di base. D'altro canto, in presenza di un'anatomia vascolare complessa, la ricostruzione vascolare potrebbe allungare il tempo di ischemia, nonché esporre il

paziente a complicanze iatrogene, quali la trombosi dei condotti arteriosi ricostruiti e favorire di conseguenza complicanze biliari^{5,28}.

Pur con i limiti di una procedura attuabile solo nei pazienti che hanno una ricostruzione della via biliare con anastomosi coledoco-coledocica con impiego di tutore a T di Kehr, la nostra esperienza ci permette di trarre alcune considerazioni di rilievo in merito alla strategia di management delle complicanze biliari.

Nella nostra casistica, l'incidenza di complicanze legate alla presenza di stenosi anastomotiche, extra-anastomotiche o da lesioni ischemiche delle vie biliari appare sovrapponibile ai dati della letteratura. Registriamo, infatti, un'incidenza di circa il 15% dei graft impiantati dal 1996 ad oggi.

A tutt'oggi, la principale metodica per il trattamento delle complicanze biliari post-trapianto di fegato è l'ERCP. Con questo approccio il paziente riceve una conferma diagnostica e un trattamento della lesione. La procedura permette di combinare diverse modalità di trattamento, dalla semplice sfinterotomia (nei casi di stenosi papillare o di litiasi microscopica della via biliare principale); all'estrazione di calcoli (associata o meno a posizionamento di SNB); alla dilatazione pneumatica di tratti stenotici, fino al posizionamento di endoprotesi.

Il trattamento endoscopico delle complicanze biliari garantisce risultati favorevoli nella maggior parte dei pazienti trattati, con particolare riferimento alle stenosi anastomotiche, alla litiasi biliare e alle fistole. I pazienti sottoposti a trattamento per tali patologie presentano un decorso a lungo termine favorevole e raramente incorrono nella perdita dell'organo trapiantato.

L'indicazione più complessa è, invece, rappresentata dalle lesioni ischemiche dell'organo trapiantato (ITBL). Il trattamento di tale patologie può richiedere molteplici e successive sedute di trattamento endoscopico (fino a un massimo di 20 nella nostra esperienza), che possono di per se stesse essere causa di discomfort e di morbilità nel paziente trapiantato. Attualmente, non esistono indicazioni condivise sulle modalità e/o durata del trattamento endoscopico dell'ITBL e l'esperienza degli operatori unitamente all'evoluzione clinica del paziente sono i fattori determinanti la prognosi.

In generale, il follow-up sia ematochimico che strumentale dei pazienti da noi trattati ha dimostrato dei buoni risultati in termini di morbilità e sopravvivenza del graft, con particolare riferimento alle stenosi anastomotiche, alla litiasi e alle fistole. Risultati lievemente meno favorevoli sono raggiunti per le ITBL, per i cui pazienti è talora necessario il ricorso al ri-trapianto, sulla base dell'evoluzione del quadro clinico.

9. Conclusioni

Le complicanze delle vie biliari nel paziente trapiantato di fegato hanno un'incidenza che va dal 10 al 50%^{5,6} nelle varie casistiche della letteratura ed il loro trattamento differisce a seconda del tipo di complicanza, della sede, dell'estensione della lesione nei casi di stenosi, oltre che dall'esperienza delle équipes radiologiche ed endoscopiche^{64,65}.

Una recente indagine riporta che il 67% dei centri trapianto degli Stati Uniti privilegia il trattamento endoscopico o percutaneo con buoni risultati in termini di

sopravvivenza e funzione del graft a due anni^{64,65}. La gestione delle stenosi anastomotiche, della litiasi biliare e delle fistole è caratterizzata da risultati molto favorevoli. Le stenosi biliari non anastomotiche - specialmente se multifocali – possono richiedere, invece, trattamenti reiterati e sono gravate da maggiore morbilità e mortalità (fino al 25%). La prevenzione e il trattamento di queste ultime richiede un approccio multifasico, che contempli la riduzione dei tempi di ischemia fredda e calda dell'organo, un'attenta valutazione delle caratteristiche qualitative del parenchima epatico e un livello assai alto di sospetto clinico nel follow-up post-trapianto.

10. Bibliografia

1. Klein AS, Savader S, Burdick JF et al. Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 43: 47.
2. Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 19(1).Art. No.: CD008258. DOI: 10.1002/14651858.CD008258.pub2.
3. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217:82-9.
4. Fonte: Report CRT, Ministero della Salute www.ministerosalute.it.
5. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12:726-35.
6. Kienlein S, Schoening W, Andert A, Kroy D, Neumann UP, Schmeding M. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome. *World J Transplant* 2015; 5(4):300-9.
7. Boraschi P, Donati F. Complications of orthotopic liver transplantation: imaging findings. *Abdom Imaging* 2004;29:189-202.

8. Valls C, Alba E, Cruz M, Figueras J, Andía E, Sanchez A, Lladó L, Serrano T. Biliary complications after liver transplantation: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 2005;184:812-20.
9. Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, Sommacale D, Pessaux P. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol* 2015;7(29):2890-5.
10. Kochhar G, Parungao JM, A Hanouneh I, A Parsi M. Biliary complication after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19(19):2841-6.
11. Woicicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary Tract Complication after Liver Transplantation: a review. *Dig Surg* 2008;25:245-57.
12. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005;37:857-63.
13. Mahajani RV, Cotler SJ, Uzer MF. Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation. *Endoscopy* 2000; 32:943-9.
14. Kapoor VK. Bile duct injury repair - earlier is not better. *Front Med* 2015; 9(4):508-11.
15. Scanga AE, Kowdley KV. Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:31-8.
16. Julius Spicak and Renata Bartakova (2012). Biliary Complication After Liver Transplantation, *Liver Transplantation – Technical Issues and Complication*, Prof. Hesham Abdeldayem (Ed.), ISBN: 978-953-51-0015-7, InTech.

17. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:101-2.
18. Seehofer D, Eurich D, Veltke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant* 2013;13:253-65.
19. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1989;106:675-83.
20. Riediger C, Müller MW, Michalski CW, Hüser N, Schuster T, Kleeff J, Helmut F. T-Tube or No T-Tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2010;16:705-17.
21. Gastaca M, Matarranz A, Muñoz F, Valdivieso A, Aguinaga A, Testillano M, Bustamante J, Terreros I, Suarez MJ, Montejo M, Ortiz de Urbina J. Biliary complications in orthotopic liver transplantation using choledochocholedochostomy with a T-tube. *Transplant Proc* 2012;44:1554-6.
22. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing, and management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994;219:40-5.
23. Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, Bron KM, Tzakis A, Esquivel CO, Starzl TE: Cholangiographic findings in hepatic artery occlusion after liver transplantation. *Am J Roentgenol* 1987;149:485-9.

24. de Jong EA, Moelker A, Leertouwer T, Spronk S, Van Dijk M, van Eijck CH. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with postsurgical bile leakage and nondilated intrahepatic bile ducts. *Dig Surg* 2013;30:444-50.
25. Boraschi P, Braccini G, Gigoni R, Sartoni G, Neri E, Filipponi F, Mosca F, Bartolozzi C: Detection of biliary complications after orthotopic liver transplantation with MR cholangiography. *Magn Reson Imaging* 2001;1(9):1097–105.
26. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int* 2011;24:379-92.
27. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759-69.
28. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial backtable pressure perfusion. *Liver Transpl* 2003;9:285-89.
29. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA: Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:49-53.
30. Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Abou-Rebyeh H, Felix R, Neuhaus P. Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997;44:256–8.

31. Schwartz DA, Petersen BT, Poterucha JJ, Gostout CJ. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000;51:169-74.
32. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2003;58:374-9.
33. Ostroff JW. Post-transplant biliary problems. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:163-83.
34. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transplant* 2007;13:708–18.
35. Serrano MT, Garcia-Gil A, Arenas J, et al. Outcome of liver transplantation using donors older than 60 years of age. *ClinTransplant* 2010;24:543–49.
36. SundaramV, JonesDT, ShahNH, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transplant* 2011;17:428–35.
37. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23:14–22.
38. Guichelaar MM, BensonJT, MalinchocM, KromRA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of nonanastomoticbiliarystrictures after liver transplantation. *AmJTransplant* 2003;3:885–90.
39. Heidenhain C, Heise M, Jonas S, et al. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunction but increases the risk of ischemic-

type biliary lesions in liver transplantation—a randomized clinical trial. *Transpl Int* 2006;19:738–48.

40. Lee SH, Ryu JK, Woo SM, Park JK, Yoo JW, Kim YT, Yoon YB, Suh KS, Yi NJ, Lee JM, Han JK. Optimal interventional treatment and long-term outcomes for biliary stricture after liver transplantation. *Clin Transplant* 2015;22:484-93.
41. Katz LH, Benjaminov O, Belinki A, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the accurate diagnosis of biliary complications after liver transplantation: Comparison with endoscopic retrograde cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography—long-term follow-up. *Clin Transplant* 2010;24: E163–E169.
42. Kinner S, Umutlu L, Dechêne A, Ladd SC, Barkhausen J, Gerken G, Lauenstein TC, Hunold P. Biliary complications after liver transplantation: addition of T1-weighted Images to MR cholangiopancreatography facilitates detection of casts in biliary cast syndrome. *Radiology* 2012;263(2):429-36.
43. Zemel G, Zajko A, Skolnick ML, et al. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *Am J Roentgenol* 1988;151:943–6.
44. Ren J, Lu MD, Zheng RQ, et al. Evaluation of the microcirculatory disturbance of biliary ischemia after liver transplantation with contrast-enhanced ultrasound: Preliminary experience. *Liver Transplant* 2009;15:1703–8.
45. Villa NA, Harrison ME. Management of biliary strictures after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11(5):316-28.

46. Memeo R, Ciacio O, Pittau G, Cherqui D, Castaing D, Adam R, Vibert E. Systematic computer tomographic scans 7 days after liver transplantation surgery can lower rates of repeat-transplantation due to arterial complications. *Transplant Proc* 2014;46:3536-42.
47. Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw AS, Limburg AJ, Slooff MJ, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haagsma EB. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007;13:725-32.
48. Londoño MC, Balderramo D, Cárdenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:493-7.
49. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-6.
50. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974;20:148-51.
51. Bor R, Madácsy L, Fábíán A, Szepes A, Szepes Z. Endoscopic retrograde pancreatography: When should we do it? *World J Gastrointest End* 2015;7(11):1023-31.
52. Macías-Gómez C, Dumonceau JM. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: An evidence-based review. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7(6):606-16.
53. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the

- pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005;62(1):1-8.
54. Yao W, Huang Y, Chang H, Li K, Huang X. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography using a dual-Lumen endogastroscope for patients with Billroth II gastrectomy. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:146867.
 55. Schilling D, Rosenbaum A, Schweizer S, Richter H, Rumstadt B. Sedation with propofol for interventional endoscopy by trained nurses in high-risk octogenarians: a prospective, randomized, controlled study. *Endoscopy*. 2009;41(4):295-8.
 56. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS. Periampullary diverticula and technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2009;23(6):1342-5.
 57. Committee ASoP, Anderson MA, Fisher L et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012;75:467–73.
 58. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1262-7.
 59. Ito K, Fujita N, Noda Y, et al. Can pancreatic duct stenting prevent post ERCP pancreatitis in patients who undergo pancreatic duct guidewire placement for achieving selective biliary cannulation? A prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2010;45:1183-91.
 60. Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, et al. Can a wire-guided cannulation technique increase bile duct cannulation rate and prevent post-ERCP pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2343-50.
 61. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP

- pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
62. Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, et al. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006;63:792-796
63. Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, Porter KA, Reid HA. Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* 1977;81:212-221.
64. Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, Pattyn P, Mortier E, Decruyenaere J, de Hemptinne B. Hepato-venous reconstruction in orthotopic liver transplantation with preservation of the recipient's inferior vena cava and veno-venous bypass. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385(5):350-6.
65. Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, Büchler MW, Schmidt J, Schemmer P. Is veno-venous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clin Transplant* 2009;23(1):1-8.
66. Arain AA, Attam R, Freeman ML. Advantages in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19:482-498.
67. Krok KL, Cardenas A, Thuluvath PJ. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2010;14:359-371.
68. Kulaksiz H, Weiss KH, Gotthardt D, Adler G, Stremmel W, Schaible A, et al. Is stenting necessary after balloon dilation of post-transplantation biliary

strictures? Results of a prospective comparative study. *Endoscopy* 2008;40:746-751.

69. Zoepf T, Maldonado de Dech[^]ene EJ, Dech[^]ene A, Mal#ago M, Beckebaum S, Paul A, et al. Optimized endoscopic treatment of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2012;76:556-563.
70. Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Yamashiki N, Tada M, Yoshida H, Kokudo N, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2230-2236