

1722

" I TRAPIANTI MULTIVISCERALI "

*Esperienza clinica di tre anni
presso il Pittsburgh Transplantation Institute*

di

**Carlo L. Scotti-Foglieni, M.D., Ph.D.^{•◦}
Ignazio R. Marino, M.D.[•]
Thomas E. Starzl, M.D., Ph.D.[•]**

e con la collaborazione di

**Paolo L. Colombo, M.D., Ph.D.[◦]
Mario Alessiani, M.D.[▪]
Paolo Dionigi, M.D.[▪]
Cataldo Doria, M.D.^{•◻}**

-
- Pittsburgh Transplantation Institute, Division of Transplantation Surgery and Department of Surgery, University of Pittsburgh Health Center, 4 C Falk Clinic, 3601 Fifth Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA.
 - Istituto Policattedra di Chirurgia Generale, Specialistica e dei Trapianti d'Organo, Università degli Studi di Pavia, Ospedale Policlinico "San Matteo", Piazzale C.Golgi n. 2, 27100 Pavia, Italia.
 - Dipartimento di Chirurgia, Divisione di Chirurgia Generale, Università degli Studi di Pavia, I.R.C.C.S. Ospedale Policlinico "San Matteo", Piazzale C.Golgi n. 2, 27100 Pavia, Italia.
 - ◻ Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università degli Studi di Perugia, Policlinico Montelucente, Via Brunamonti, 06122 Perugia, Italia.

*Questa lettura e' dedicata al
Professore Massimo Gazzaniga,
mio primo mentore e tutore chirurgico,
in segno di affetto, di stima e di riconoscenza,
nel ricordo del comune Maestro Giuseppe Salvatore Donati.*

C.S.F.

Ringraziamenti.

Gli Autori esprimono la loro profonda stima e la loro sincera gratitudine a tutto il personale medico ed infermieristico del Pittsburgh Transplantation Institute coinvolto nel trattamento e nel follow-up dei candidati e dei riceventi di trapianto intestinale e multiviscerale. In particolare si ringraziano Satoru Todo, Andreas Tzakis, John Fung, Kareem Abu-Elmagd, Brian Broznick, Adrian Casavilla, Jake Demetris, Aldo Frezza, Mimi Funovitz, Hiroyuki Furukawa, Paolo Grossi, Zakiyah Kadry, Shimon Kusne, Mike Nalesnick, Bakr Nour, Jorge Reyes, e tutti i chirurghi del laboratorio di chirurgia sperimentale. Senza la loro competenza, dedizione e disponibilita' questo programma di trapianto intestinale e multiviscerale non sarebbe stato mai possibile.

SOMMARIO

I.- INTRODUZIONE

- A.- Definizione**
- B.- Classificazione**
- C.- Cenni Storici**
- D.- Contributi della Chirurgia Sperimentale**
 - a) Modelli e tecniche chirurgiche sperimentali
 - b) Modelli sperimentali di immunosoppressione

II.- EZIOPATOGENESI E FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA GASTRO-INTESTINALE

- A.- Eziologia**
- B.- Fisiopatologia Clinica della "Sindrome da Intestino Corto"**
 - a) Patogenesi della "sindrome da intestino corto"
 - b) Fisiopatologia clinica della "sindrome da intestino corto"
 - c) L' "adattamento" intestinale dopo exeresi intestinale massiva
- C.- Trattamento della "Sindrome da Intestino Corto"**
 - a) Terapia nella fase di scompenso
 - b) Terapia nella fase di "adattamento"
 - c) Terapia nella fase di compenso
 - d) La nutrizione parenterale totale (TPN)
 - e) Opzioni chirurgiche alternative alla TPN ed al trapianto
- D.- Epidemiologia della "Sindrome da Intestino Corto" in Italia**

III.- INDICAZIONI

- A.- Indicazioni**
 - a) trapianto di intestino isolato
 - b) trapianto di fegato e intestino
 - c) trapianto multiviscerale
- B.- "Timing" per il Trapianto**
- C.- Contro-Indicazioni**

IV.- VALUTAZIONE DEI CANDIDATI

- A.- Anamnesi ed Esame Clinico**
- B.- Valutazione Nutrizionale**
- C.- Valutazione Gastro-Enterologica**
- D.- Valutazione Epatologica**
- E.- Valutazione Infettivologica**

V.- TECNICA CHIRURGICA

- A.- Intervento sul Donatore**
 - a) valutazione e selezione del donatore
 - b) preparazione e trattamento pre-operatorio del donatore
 - c) tecniche chirurgiche di prelievo
- B.- Chirurgia di Banco**
 - a) riperfusione epatica
 - b) irrigazione-lavaggio del lume intestinale
 - c) dissezione del graft multiviscerale
 - d) "tailoring" della configurazione anatomica del graft
 - e) conservazione a breve termine del graft

C.- Intervento sul Ricevente

- a) trattamento pre-operatorio del ricevente
- b) tecniche chirurgiche di trapianto
 - b₁) trapianto di intestino isolato
 - b₂) trapianto combinato di fegato ed intestino
 - b₃) Trapianto multiviscerale
- c) Varianti tecniche e refinimenti chirurgici

VI.- MONITORAGGIO E TRATTAMENTO POST-OPERATORIO

A.- Trattamento Post-operatorio

- a) Immunosoppressione
 - a₁) profilassi e terapia immunosoppressiva di mantenimento
 - a₂) trattamento immunosoppressivo della crisi di rigetto acuto cellulare
- b) Profilassi e terapia delle complicazioni infettive
- c) Supporto nutrizionale e terapia gastro-enterologica
- d) Trattamento respiratorio
- e) Terapia renale ed idro-elettrolitica

B.- Complicazioni Immunologiche

- a) Monitoraggio del rigetto acuto acuto cellulare del graft intestinale
- b) Monitoraggio del rigetto cronico del graft intestinale
- c) Monitoraggio della GVHD

C.- Complicazioni Infettive

- a) Agenti eziologici
- b) Ipercrescita batterica ("bacterial overgrowth")
- c) Translocazione microbica

D.- Complicazioni Gastro-Intestinali

- a) Valutazione anatomo-funzionale del graft
- b) Complicazioni gastro-intestinali

E.- Complicazioni Tecniche

- a) complicazioni emorragiche
- b) complicazioni vascolari
- c) complicazioni biliari

VII.- ESPERIENZA CLINICA E RISULTATI

A.- Campione Clinico

B.- Mortalita' e Sopravvivenza

- a) Sopravvivenza dei pazienti
- b) Cause di morte
- c) Sopravvivenza dei grafts
- d) Cause di perdita dei grafts

C.- Rigetto

- a) Rigetto acuto cellulare
- b) Rigetto cronico
- c) Rigetto e perdita del graft
- d) "Graft-versus-host disease" (GVHD)

D.- Complicazioni Infettive

- a) Infezioni batteriche
- b) Infezioni fungine
- c) Infezioni Virali
- d) Translocazione microbica ed ipercrescita batterica

E.- Funzionalità del Graft

- a) Nutrizione
- b) Assorbimento gastro-intestinale
- c) Motilità gastro-intestinale

F.- Ospedalizzazione, Riammissioni, Costi Ospedalieri

VIII.- CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I.- INTRODUZIONE.

A.- Definizione.

Con il termine "**Trapianto Intestinale/Multiviscerale**" (**InMVTx**) si definisce una "categoria eterogenea di trapianti, consistenti nell'intero intestino tenue (digiuno ed ileo) trapiantato simultaneamente ed in blocco con o senza uno o piu' segmenti del residuo tratto gastro-enterico (stomaco, duodeno, colon) (componente "viscerale"), e con o senza uno o piu' organi solidi addominali (fegato, pancreas, rene) (componente "solida").

B.- Classificazione

Grazie alla particolare configurazione dell'anatomia vascolare del distretto splancnico, opportunamente paragonata da Starzl ad un tralcio di grappoli d'uva (1) , e caratterizzata dall' emergenza non dicotomica dall'aorta dei singoli peduncoli arteriosi quali assi vascolari a specifica ed individuale distribuzione topografica, i costituenti del graft (segmenti gastro-intestinali ed organi solidi addominali) possono essere trapiantati nelle combinazioni piu' diverse. Si possono pertanto distinguere le seguenti diverse tipologie di trapianto multiviscerale:

- **Trapianto di Intestino Isolato** o Trapianto Intestinale propriamente detto (**ilnTx**):
 - intestino tenue (digiuno + ileo) (**SBTx**);
 - intestino tenue (digiuno + ileo) + colon (**InTx**);
- **Trapianto combinato di Fegato ed Intestino (cLvInTx)**:
 - fegato + intestino tenue (digiuno+ileo) (**LvSBTx**);
 - fegato + intestino tenue (digiuno+ileo) + colon (**LvInTx**);
- **Trapianto Multiviscerale** propriamente detto (**MVTx**):
 - fegato + stomaco + duodeno + pancreas + digiuno + ileo + colon + rene, in combinazioni differenti (a 6, 7 o 8 organi).

Il "**Trapianto Cluster**" propriamente detto (fegato+duodeno+pancreas)¹ (2) non viene solitamente classificato tra i differenti tipi di trapianto multiviscerale. A differenza dei trapianti intestinali/multiviscerali, si tratta in realta' di un vero e proprio trapianto epato-bilio-pancreatico, la cui singola componente viscerale (duodeno) ha principalmente la funzione di semplice condotto per i secreti biliari e pancreatici. Oltre a cio', la principale indicazione al "trapianto cluster" non e' rappresentata tanto dall'insufficienza intestinale, bensì dalle neoplasie del distretto sovramesocolico trattate con exenteratio addominale superiore.

La presente relazione si propone di riassumere i risultati conseguiti nel corso dei primi tre anni della nostra esperienza clinica in tema di trapianti intestinali/multiviscerali nell'uomo (27); di discuterne le indicazioni, le contro-indicazioni, le condizioni permettenti ed i fattori di rischio (28); di delineare il trattamento pre- e post-operatorio dei pazienti (29); di descrivere le strategie operatorie e le tecniche chirurgiche relative ai diversi tipi di trapianto intestinale e multiviscerale (30-32); di sintetizzare i risultati clinici

¹Alla data del 1 Novembre 1993, la casistica globale di "Cluster Transplantation" assommava a 61 trapianti su 57 riceventi.

e le complicazioni; di valutare criticamente il trapianto intestinale/multiviscerale allo stato attuale dell'arte e di delinearne i possibili sviluppi futuri (26,33).

C.- Cenni Storici.

Nonostante i primi trapianti sperimentali intestinali (3-4) e multiviscerali (5-6) risalgano ad oltre trenta anni or sono, essi sono stati gli ultimi in ordine di tempo ad essere applicati con successo alla clinica umana (7-12).

Considerati per circa tre decenni "forbidden organs" (9,13) a causa dell'elevata incidenza di perdita del graft per complicanze di ordine tecnico, immunologico ed infettivo, solo con l'avvento di piu' efficaci agenti immunosoppressivi (FK-506) (14-18), di piu' accurate tecniche chirurgiche e di preservazione messe a punto in oltre cinque anni di ricerche sperimentali presso i nostri laboratori, di piu' avanzate modalita' di monitoraggio e di trattamento pre- intra- e post-operatorio, il trapianto multiviscerale nelle sue diverse tipologie e' uscito recentemente dallo stretto ambito sperimentale e viene oggi considerato una possibile opzione terapeutica per pazienti affetti da insufficienza cronica irreversibile di tutto o di parte del tratto gastro-enterico, associata o meno a scompenso terminale di altri organi solidi intra-addominali (fegato, pancreas, rene).

Sin dal 1964, in era pre-ciclosporinica, furono effettuati diversi tentativi clinici di trapianto intestinale con esito infausto a causa della terapia immunosoppressiva assolutamente inadeguata.

Anche dopo l'introduzione della Ciclosporina A (1979), nonostante la disponibilita' di una piu' efficace terapia immunosoppressiva e di trattamenti antibiotici piu' appropriati, l'esperienza clinica relativa al trapianto intestinale risulto' del tutto insoddisfacente. I dati riportati dal registro internazionale dei trapianti intestinali dimostrano che, in regime di immunosoppressione ciclosporinica, la sopravvivenza globale dei graft intestinali risulto' inferiore al 10%. Le principali cause di insuccesso erano rappresentate da rigetto, sepsi e PTLD disseminata.

Sino al 1990, si registravano solo 2 sopravvivenze a lungo termine di trapianto intestinale isolato (8,11-12), mentre su 5 trapianti combinati di fegato + intestino le sopravvivenze riportate ammontavano a 3 (9-10).

Il primo trapianto multiviscerale (comprendente stomaco, duodeno, fegato, pancreas, intestino tenue e colon) coronato da successo clinico e con sopravvivenza del graft ben funzionante di oltre sei mesi, venne effettuato presso l'Universita' di Pittsburgh il 31 Ottobre 1987 su una bimba di tre anni affetta da sindrome da intestino corto associata ad insufficienza epatica terminale secondaria a trattamento protratto con TPN (7).

L'introduzione nel 1989 del nuovo agente immunosoppressore FK-506 rinnovo' nuovo interesse e stimolo' nuovi tentativi di trapianto intestinale/multiviscerale

Rispetto alla Ciclosporina A, il FK-506 presenta diversi vantaggi clinici: una piu' potente efficacia immunosoppressiva ed un superiore indice terapeutico; una spiccata capacita' di far regredire una crisi di rigetto acuto cellulare in atto; una piu' precisa e piu' agile modulazione della sua posologia con conseguente possibilita' di ridurre al minimo il dosaggio dei corticosteroidi; ridotti effetti collaterali con minore incidenza di ipertensione arteriosa e assenza di iperplasia gengivale e di irsutismo; migliore assorbimento intestinale con conseguente migliore utilizzazione in caso di trapianto intestinale.

Sin dalla sua introduzione nella pratica clinica nel 1989, la serie di trapianti "cluster" (fegato + pancreas + duodeno + segmenti digiunali di varia lunghezza) dimostro' la lunga sopravvivenza e vitalita' della componente viscerale nonche' l'evidenza di processi rigenerativi della mucosa intestinale dopo gravi lesioni secondarie a rigetto (2).

A partire dal Maggio 1990, presso il Pittsburgh Transplantation Institute venne varato un trial clinico controllato e prospettico di trapianti intestinali/multiviscerali, sia in pazienti adulti che in pazienti pediatrici (19-26).

I risultati clinici della nostra serie inducono ad un cauto ottimismo, in parte temperato dalla estrema complessita' delle procedure chirurgiche e dalla difficolta' del monitoraggio e del trattamento di questi pazienti nel travagliato decorso post-operatorio immediato, precoce e tardivo, caratterizzato dall'insorgenza di numerose complicazioni di ordine immunologico, infettivo e nutrizionale/metabolico. In Italia gli unici InMvTx sono stati realizzati da Cortesini e Coll. su cinque pazienti (MvTx = 4; "cluster transplantation" = 1) affetti da neoplasie primitive e secondarie del fegato non suscettibili di terapia chirurgica convenzionale (114, 115).

D.- Trapianto di Intestino: Contributi della Chirurgia Sperimentale.

Il trapianto di un organo solido è stato tentato per la prima volta dal chirurgo francese Alexis Carrell all'inizio del secolo. I suoi pionieristici studi, in cui un'ansa intestinale isolata veniva trapiantata nel collo di un cane (116), rappresentarono una prima dimostrazione tecnica di trapianto di intestino tenue. Il fallimento degli studi di Carrell dipese da insormontabili problemi inerenti all'immunosoppressione.

Nel 1959, Lillehei e collaboratori (117) effettuarono un primo tentativo di trapianto di intestino tenue sperimentale, mettendo a punto nel cane una tecnica chirurgica di conservazione e trapianto di intestino tenue. Questa metodica fu inizialmente applicata per effettuare studi di autotrapianto, che consentirono di ottenere la sopravvivenza illimitata degli animali operati. La realizzazione di allotrapianti, effettuati con la stessa tecnica, determinò, invariabilmente, il decesso dell'animale ricevente, solitamente intorno all'8ª giornata postoperatoria. Il decesso fu originariamente attribuito allo sviluppo di una reazione di graft-versus-host.

Una migliore comprensione delle complesse interazioni immunologiche che si verificano con il trapianto di intestino fu possibile grazie agli studi effettuati da Monchik e Russell (118). Grazie a questi studi fu possibile caratterizzare in modo univoco la graft-versus-host disease e la reazione di rigetto e dimostrare, in trapianti che rendessero possibile lo sviluppo di entrambe le reazioni immunitarie, che la reazione dominante era quella di rigetto acuto.

a) modelli e tecniche chirurgiche sperimentali

Gli studi che seguirono alle ricerche pionieristiche precedentemente descritte, hanno portato alla messa a punto di tre principali modelli sperimentali di trapianto di intestino tenue nel ratto, nel cane e nel suino.

La descrizione del trapianto eterotopico di intestino tenue nel ratto effettuata da Monchik e Russell nel 1971 (118) facilitò enormemente gli studi in questo campo. Kort e coll. (119) descrissero, nel 1973, una tecnica di trapianto ortotopico; questa metodica era gravata da un'elevata incidenza di complicanze tecniche (40%). Deltz descrisse, successivamente, una metodica di trapianto ortotopico in due tempi che consentì di migliorare sensibilmente le sopravvivenze (80%) (120). Contemporaneamente, Lee e Schraut (121) riportavano la loro esperienza di trapianti ortotopici, con immediata ricostituzione della continuità intestinale, nei quali le sopravvivenze ottenute erano sovrapponibili, se non migliori, a quelle ottenute da Deltz. Quest'ultimo modello divenne lo standard nelle ricerche effettuate sul ratto.

La maggior parte degli studi sinora citati furono effettuati confezionando un'anastomosi porto-cavale per ripristinare il drenaggio venoso del graft. Kort e coll. dimostrarono la possibilità di effettuare un'anastomosi porto-portale che consentisse di ristabilire in modo fisiologico il drenaggio venoso (119). Alcuni Autori ritenevano che ciò fosse più favorevole dal punto di vista immunologico (119). Questa metodica comporta, in ogni caso, maggiori difficoltà tecniche e perciò non è stata utilizzata routinariamente.

Più recentemente sono state proposte nel ratto altre varianti comprendenti il trapianto combinato di intestino tenue e colon (122), l'impiego del peduncolo renale per il confezionamento delle anastomosi vascolari (123) e l'utilizzo dell'arteria mesenterica superiore per la connessione vascolare arteriosa (124). Questi ultimi modelli non si sono dimostrati più efficaci rispetto a quelli precedentemente descritti.

Dopo gli studi di Lillehei e coll. il cane fu utilizzato per approfondire le conoscenze sulla reazione di rigetto. Con l'introduzione della ciclosporina sul finire degli anni '80, il trapianto ortotopico di intestino tenue nel cane fu il primo modello utilizzato per valutare l'efficacia di questo farmaco immunosoppressore (125). Lo studio di Reznick e coll. (125), nel quale si dimostra la possibilità di ottenere un significativo miglioramento delle sopravvivenze utilizzando la ciclosporina, ha rappresentato un importantissimo impulso alla prosecuzione delle ricerche in questo campo ed al trasferimento della metodica in campo clinico.

Ancora oggi il cane viene utilizzato come modello sperimentale per il trapianto intestinale. Tuttavia la variabilità immunologica esistente tra gli animali utilizzati rende estremamente difficile il confronto tra i risultati dei diversi Autori (120-125). La diversa risposta all'ischemia ed alla riperfusione, inoltre, limita il trasferimento in campo clinico dei risultati ottenuti con questo modello (126).

Il suino rappresenta un ottimo modello della fisiologia intestinale, con caratteristiche genetiche meglio definite rispetto al cane (127). Dopo alcuni tentativi effettuati con scarsi risultati, Ricour e coll. furono i primi a realizzare con successo il trapianto ortotopico d'intestino tenue nel suino. Studi successivi dimostrarono che, sebbene fossero necessarie dosi particolarmente elevate, la ciclosporina era in grado di assicurare la sopravvivenza e la normale crescita di maiali sottoposti a trapianto ortotopico di intestino tenue (128). La tecnica utilizzata è la stessa applicata nel cane con ricostruzione vascolare venosa nelle due varianti alternative di anastomosi porto-portale o porto-cavale. È interessante notare che le migliori sopravvivenze sono state ottenute con il drenaggio del circolo splancnico nel sistema portale, mentre il rigetto sembra più frequente nel caso in cui sia stata confezionata un'anastomosi porto-cavale (128).

b) Modelli sperimentali di immunosoppressione.

Dopo la descrizione di una metodica chirurgica sperimentale affidabile, il principale fattore limitante l'applicazione in campo clinico del trapianto di intestino tenue è costituito dal trattamento immunosoppressivo. Negli anni '60 e '70 sono stati utilizzati con scarso successo numerosi trattamenti volti soprattutto a controllare la reazione di rigetto mediante farmaci immunosoppressori somministrati dopo il trapianto.

Tuttavia il primo importante progresso compiuto nella direzione dell'immunomodulazione fu l'impiego della ciclosporina (125). La sopravvivenza media di 11 cani trattati con ciclosporina (25 mg/kg die), somministrata IM per i primi 28 giorni e successivamente per os, fu di 91 giorni, mentre gli animali del gruppo di controllo, non immunosoppressi sopravvissero 12.5 giorni circa. L'importanza dell'impiego della ciclosporina somministrata per via parenterale fu successivamente confermata dalle sopravvivenze degli animali di un terzo gruppo, nel quale la ciclosporina venne somministrata unicamente per os: 7 animali su 10 svilupparono una reazione di rigetto acuto che li condusse a morte dopo circa 30 giorni dal trapianto. L'impiego di steroidi associati alla ciclosporina non ha consentito di migliorare questi risultati (120).

Una volta dimostrata, nel cane, la capacità della ciclosporina di migliorare la sopravvivenza dopo il trapianto, sono apparsi numerosi studi sul ratto, modello sperimentale geneticamente più controllato. Trapianti effettuati in modelli unidirezionali e bidirezionali, immunosoppressi con ciclosporina alla dose di 15 mg/kg die per i primi 6 giorni e, successivamente, somministrata a giorni alterni, hanno raggiunto sopravvivenze illimitate (121). La stessa dose di ciclosporina è in grado di prevenire lo sviluppo di una graft-versus-host disease.

L'immunosoppressione con ciclosporina ha permesso di ottenere buoni risultati anche nel suino. Tuttavia le dosi di farmaco necessarie sono decisamente elevate. Grant e coll. hanno proposto un protocollo di immunosoppressione con ciclosporina somministrata EV per 10 giorni (15 mg/kg die) e successivamente per os (30 mg/kg die). L'impiego degli steroidi, associati alla ciclosporina, favorisce l'insorgenza di complicanze settiche e non consente di ridurre l'incidenza del rigetto. È interessante notare come la sospensione del trattamento immunosoppressivo a 30 giorni dal trapianto non è stata seguita dalla comparsa di una reazione di rigetto. Ciò deporrebbe per lo sviluppo di una condizione di tolleranza già descritta nel caso del trapianto di fegato.

Sulla scia degli ottimi risultati ottenuti nel trapianto di fegato, rene e cuore, l'FK 506 è stato utilizzato anche nel trapianto di intestino tenue. Hoffman e coll. hanno realizzato un ampio studio sull'impiego dell'FK 506 nel trapianto di intestino tenue nel ratto ed hanno dimostrato che l'FK 506 è più efficace della ciclosporina nel controllare e prevenire il rigetto acuto e la graft-versus-host disease dopo il trapianto nel modello immunologico unidirezionale. In un modello totalmente allogeneico, la somministrazione di FK 506 alla dose di 2 mg/kg per le prime 7 giornate postoperatorie ha consentito di prevenire il rigetto e di ottenere sopravvivenze migliori rispetto a quelle ottenute con la ciclosporina. In questo caso non furono osservati segni clinici di graft-versus-host disease. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti da diversi altri autori (129-130). Al contrario, De Bruin e coll., in un modello di trapianto ortotopico tra ratti WAG e BN, hanno ottenuto risultati scoraggianti con sopravvivenze degli animali immunosoppressi con FK 506 inferiori rispetto a

quelle ottenute con ciclosporina. In questo caso, il trattamento immunosoppressivo non fu in grado di prevenire né il rigetto acuto né

la graft-versus-host disease.

Nel cane, Yoshimi e coll. hanno ottenuto risultati confrontabili a quelli riportati in precedenza per la ciclosporina. L'FK 506 alle dosi di 0.075 e 0.1 mg/kg die prolunga significativamente la sopravvivenza dei cani trapiantati. A dosi più elevate l'FK 506 provoca, sia dopo allotrapianto che autotrapianto, emaciazione letale simile a quella descritta in cani sottoposti a trapianto di rene o di fegato (131). Le difficoltà incontrate nel migliorare i risultati rispetto alla ciclosporina sono state attribuite all'impossibilità di controllare completamente il rigetto ed alla tossicità dell'FK 506.

Nel suino sono state ottenute sopravvivenze prolungate con dosaggio di FK506 di 0.3 mg/Kg/die somministrato IM per una settimana e poi convertito alla dose orale di 0.5 mg/Kg/die (132). Questo modello ha consentito studi di carattere morfologico, immunologico e funzionale sull'intestino trapiantato (133-136).

II.- EZIOLOGIA, PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA GASTRO-INTESTINALE.

A.- Etiologia.

Si definisce "Insufficienza Gastro-intestinale Terminale" la condizione fisiopatologica per cui l'organismo non è più in grado di mantenere uno stato nutrizionale fisiologico² per mezzo del solo tratto gastro-enterico e senza particolari supporti dietetici e nutrizionali, ed è generalmente dovuta alla totale o pressoché totale perdita organica della superficie assorbente gastro-intestinale, ovvero alla perdita delle funzioni digestive, di assorbimento, endocrine e motorie del tratto gastro-enterico (27,34).

L'eziopatogenesi dell'insufficienza gastro-enterica terminale varia in dipendenza delle diverse età e riconosce cause differenti, che possono essere organiche o funzionali, acute o croniche, reversibili o persistenti. La precisa identificazione dell'etiologia dell'insufficienza gastro-intestinale e delle sue conseguenze anatomo- e fisiopatologiche comporta importanti implicazioni nella scelta del tipo e del momento del trapianto intestinale o multiviscerale.

Pazienti con eziologie organiche configurano in genere la vasta ed eterogenea categoria della "sindrome da intestino corto", che riconosce cause congenite ed acquisite. Tra le cause congenite di assenza di segmenti intestinali di lunghezza significativa si annoverano l'atresia intestinale e la gastroschisi. Sindromi da intestino corto acquisite si registrano invece dopo estese resezioni intestinali, conseguenti ad eventi patologici acuti³ o cronici⁴.

Eziologie funzionali non-chirurgiche di insufficienza gastro-enterica terminale possono essere rappresentate da scompenso funzionale grave dell'assorbimento e della secrezione enterocitaria⁵ ovvero da scompenso

² Mantenimento del peso corporeo; sufficiente apporto calorico, proteico e di micro-elementi; equilibrio idrico ed elettrolitico; adeguata conservazione del compartimento proteico somatico e viscerale nonché del pannicolo adiposo sottocutaneo; normale sviluppo somatico, cognitivo e psico-sociale; ecc.

³ Traumi addominali, infarti intestinali secondari a volvolo o ad accidenti vascolari a carico del peduncolo celiaco e/o mesenterico superiore, alcuni dei quali dovuti a deficienza congenita di antitrombina III, di Proteina C e di Proteina S.

⁴ Morbo di Crohn, colite ulcerosa, occlusioni intestinali meccaniche dovute ad estese aderenze da ripetuti pregressi interventi chirurgici.

⁵ "Microvillous inclusion disease", enteropatia auto-immune, enterite attinica, sindromi da poliposi diffusa con emorragie croniche recidivanti ed enteropatia proteino-disperdente: poliposi colica familiare, sindrome di Gardner con tumori desmoidi incarceranti intra-addominali.

funzionale terminale neuro-muscolare della funzione motoria gastro-intestinale⁶. Pazienti affetti da insufficienza gastro-intestinale terminale non-chirurgica possono presentarsi con un tratto gastro-enterico di lunghezza e di aspetto macroscopico normali.

La Tabella I riporta le diverse eziologie dell'insufficienza gastro-intestinale registrate nel campione clinico in esame, nonché le specifiche indicazioni ai diversi tipi di InMvTx.

B.- Fisiopatologia Clinica della "Sindrome da Intestino Corto".

Una drastica riduzione anatomica o funzionale della superficie mucosa dell'intestino tenue comporta la comparsa di uno stato di insufficienza intestinale caratterizzato da malassorbimento e malnutrizione, la cui espressione clinica è nota come sindrome da intestino corto (SIC). Le casistiche più recenti riportano che la insufficienza intestinale secondaria ad intervento chirurgico si verifica nel 15% circa dei pazienti adulti sottoposti a resezione intestinale (137). Nel 75% dei casi la SIC compare come conseguenza di un unico intervento demolitivo, nel 25% dopo resezioni ripetute.

Il quadro clinico è variabile e dipende dalla patologia di base, dalla sede e dalla entità della resezione, dalla presenza o meno della valvola ileo-ciecale, dalla funzionalità dell'apparato digerente e dalla capacità di adattamento dell'intestino residuo (138-140).

a) Patogenesi della sindrome da intestino corto.

Dopo resezione intestinale l'evoluzione clinica dipende essenzialmente da tre fattori: la lunghezza del tenue residuo, la topografia del tenue resecato e l'eziologia della resezione intestinale.

1) lunghezza del tenue residuo.

La lunghezza minima dell'intestino residuo e quindi l'entità della resezione, sono il principale, pur se non l'unico fattore determinante la gravità del deficit dell'assorbimento intestinale, anche se i prodotti terminali della digestione possono essere assorbiti lungo tutto il tratto gastro-intestinale per meccanismo di diffusione passiva attraverso la mucosa del tubo digerente. La lunghezza del tenue residuo deve essere misurata all'atto dell'intervento chirurgico demolitivo iniziale (lunghezza del bordo anti-mesenterico su anse leggermente sottese), e successivamente verificata mediante studio del transito gastro-intestinale baritato. Fisiologicamente l'assorbimento degli alimenti richiede una lunghezza minima di intestino tenue; le osservazioni cliniche dimostrano che tale lunghezza minima di intestino, compatibile con la vita, non è ben precisata, variando da individuo ad individuo, nonché in rapporto al tipo di alimentazione considerata. Una resezione di breve estensione (inferiore a 100 cm) non comporta praticamente conseguenze cliniche e nutrizionali a condizione di risparmiare alcune zone critiche (prime due anse digiunali, ultima ansa ileale); resezioni di oltre 200 cm di viscere (pari a circa il 50%-60%) della lunghezza totale al disotto dell'angolo di Treitz sembrano rappresentare la lunghezza minima compatibile con la sopravvivenza gravi turbe nutrizionali e dell'assorbimento; una resezione superiore (70%-90%) comporta sempre una prognosi riservata, indipendentemente dalla sede: rara o eccezionale è la sopravvivenza di pazienti con solo 15 cm di intestino tenue residuo.

2) sede dell'exeresi intestinale.

Rappresenta il determinante principale dell'alterata digestione e del malassorbimento: una resezione anche del 50%-60% può essere ben sopportata se il duodeno, l'ileo terminale e la valvola ileo-ciecale vengono conservati. Al contrario una resezione del solo 25% del tenue può determinare un malassorbimento grave se interessa l'ileo distale. Più specificamente, la resezione duodenale ed il by-pass ileale comportano in genere malassorbimento del ferro ed anemia secondaria, ma può anche insorgere osteomalacia, poiché l'assorbimento del calcio si attua in maniera più efficiente nell'ambiente

⁶ Sindromi da pseudo-obstruzione neurogena o miogena, malattia di Hirschsprung, aganglia intestinale totale.

acido del piccolo intestino prossimale. La resezione ileale intermedia (resezione digiunale) e' generalmente ben tollerata fintanto che viene mantenuto un adeguato apporto dietetico, anche se l'intestino residuo possiede capacita' supplementari di digestione e di assorbimento, idonee a compensare exeresi digiunali di maggiore entita'. La resezione dell'ileo distale comporta invece conseguenze di maggiore rilievo, caratterizzate da diarrea e da steatorrea, anche se l'intestino prossimale, sede preferenziale dell'assorbimento dei grassi, e' indenne. La perdita delle sedi specifiche ileali di assorbimento con meccanismo per trasporto attivo ha come conseguenza un deficit nell'assorbimento dei sali biliari e l'interruzione del circolo entero-epatico degli stessi. In questa situazione, la ridotta quota di sali biliari che ritornano al fegato, inibisce i meccanismi di feed-back negativo che regolano la sintesi dei sali biliari dal colesterolo, ma tale potenziamento della sintesi epatica non riesce ad assumere un ruolo di compenso efficace.

3) eziologia della resezione digestiva.

Riveste un ruolo significativo nel determinare la severita' della prognosi: la prognosi di una resezione intestinale eseguita per insufficienza circolatoria mesenterica, ad esempio, risulta essere piu' grave di una exeresi per trauma addominale.

b) Fisiopatologia clinica.

Le conseguenze cliniche dell'alterato metabolismo dei sali biliari si manifestano sotto forma di diarrea e steatorrea, calcolosi biliare colesterolica, alterazioni specifiche dell'assorbimento ileale, nefrolitiasi, ipercrescita batterica entro il lume intestinale.

1) diarrea e steatorrea.

Il quadro fisio-patologico della diarrea insorgente dopo resezione estesa dell'intestino tenue riconosce nella sua genesi tre fattori: l'accelerazione del transito intestinale; la riduzione della superficie assorbente intestinale con conseguenze sul circolo entero-epatico biliare e sull'assorbimento dei lipidi; la ipersecrezione ed iperacidita' gastrica.

In rapporto all'entita' della resezione ed in particolare alla sede distale dell'exeresi ileale, si instaura una costante ed ingravescente *accelerazione del transito intestinale*. L'ileo terminale infatti viene ritenuto sede di un importante rallentamento del transito fecale. Studi elettro-miografici hanno dimostrato che esiste un gradiente di diminuzione oro-caudale dell'attivita' elettrica dell'intestino tenue, interessante sia il ritmo della contrattilita' intestinale, sia la velocita' di propagazione delle onde peristaltiche. In tal modo l'ileo si differenzia rispetto al digiuno per una minore frequenza di contrazioni e per una velocita' delle onde peristaltiche ridotta a circa 1/5. Il rapido transito intestinale dopo resezione risulta piu' accentuato se associato all'exeresi della valvola ileo-ciecale e ad emi-colectomia destra. La resezione ileale puo' inoltre accelerare lo svuotamento gastrico.

In condizioni di normalita', gli acidi biliari primari (ac. colico ed ac. chenodesossicolico) vengono assorbiti nell'intestino tenue. In caso di resezione ileale, si verificano notevoli *alterazioni del metabolismo dei sali biliari e dei grassi*, con conseguenze differenti in rapporto all'entita' della resezione ileale. In caso di resezione ileale limitata (inferiore a 100 cm) l'insufficiente riassorbimento degli acidi biliari viene compensato da una piu' attiva resintesi epatica dal colesterolo. Questa interruzione del circolo entero-epatico dei sali biliari comporta tutta una serie di turbe dell'assorbimento dei lipidi. Se la loro idrolisi e' solo scarsamente perturbata, la solubilizzazione degli acidi grassi e dei mono-gliceridi avviene per la presenza di sali biliari coniugati, denominati "micelle" al di sopra di una certa concentrazione definita "micellare critica". L'interruzione del circolo entero-epatico, se si accompagna ad aumento compensatorio della sintesi epatica dei sali biliari (soprattutto glicosilati) per meccanismo di feed-back positivo, determina un modesto abbassamento della concentrazione micellare critica e quindi un assorbimento subnormale dei grassi, con conseguente steatorrea di modesta entita'. La elevata concentrazione di acidi biliari di-idrossilati (ac. chenodesossicolico) a livello del colon ha un duplice effetto: la significativa riduzione del riassorbimento di acqua e di elettroliti, nonche' la stimolazione della secrezione di acqua e di elettroliti da parte della mucosa colica, con conseguente induzione di una diarrea idro-elettrolitica e motoria. In caso di resezione ileale estesa il deficit di assorbimento degli acidi biliari e' tale che il compenso legato alla sintesi epatica non e' piu' sufficiente. La loro concentrazione scende allora al di sotto della soglia micellare critica con conseguente malassorbimento dei grassi. La concentrazione

di acidi biliari nelle feci e' normale o diminuita, e non puo' pertanto indurre modifiche sui movimenti dell'acqua e degli elettroliti a livello della mucosa colica. Viceversa, gli acidi grassi non assorbiti vengono trasformati per azione della flora batterica del colon in acidi grassi idrolisati. Alcuni

di essi (ac. dirossistearico) hanno composizione chimica simile a quella dell'ac. ricinoleico che e' un potente lassativo. Nelle resezioni ileali estese, pertanto, e' la steatorrea il fattore responsabile della diarrea: la inadeguata concentrazione di sali biliari, infatti, determina la insufficiente digestione ed il conseguente malassorbimento dei grassi.

Infine, dopo resezione intestinale estesa, si instaura solitamente una spiccata *ipersecrezione ed iperacidita' gastrica*, che appare proporzionale piu' all'entita' che non alla sede, prossimale o distale, dell'exeresi. Tale ipersecrezione, talora anche cinque volte superiore alla norma, aumenta sensibilmente il flusso idro-elettrolitico intestinale. L'iperacidita' gastrica e' stata attribuita sia alla perdita di fattori ormonali inibitori (secretina), normalmente presenti nel piccolo intestino, sia ad un aumento post-prandiale del tasso gastrinico.

2) calcolosi colesterolica.

L'interruzione del circolo entero-epatico dei sali biliari riduce il pool e la secrezione epatica degli stessi ed induce il fegato a sintetizzare una bile anomala con eccesso di colesterolo. Il ruolo di reservoir biliare svolto dalla colecisti non riveste grande valore nel soggetto normale, ma diventa critico dopo resezione ileale e puo' condizionare in circa un terzo dei pazienti la formazione di calcoli di colesterolo.

3) alterazioni specifiche dell'assorbimento ileale.

Dopo resezione ileale e quindi dopo scomparsa della sede specifica di trasporto del complesso fattore intrinseco/Vit. B₁₂, si verifica un significativo malassorbimento della Vit. B₁₂, svelabile precocemente con il test di Schilling prima che si manifesti una condizione conclamata di ipovitaminosi. Si assiste anche ad una alterazione del rapporto taurina/glicina: poiche' infatti i sali biliari coniugati alla taurina vengono assorbiti principalmente nell'ileo terminale e poiche' nell'uomo le riserve di taurina sono limitate, il tasso di questo aminoacido si riduce rapidamente; i meccanismi di coniugazione dei sali biliari si compiono di conseguenza utilizzando la glicina, disponibile in maggiore quantita', e reperita in concentrazione elevata nella bile.

4) nefrolitiasi.

I calcoli di ossalato vengono sovente correlati alle malattie infiammatorie intestinali ed in particolare alla resezione dell'ileo distale. L'ossaluria e' conseguente ad un aumentato assorbimento di ossalato, dovuto presumibilmente ad alterazioni fisico-chimiche dell'ossalato nel lume intestinale. Il grasso malassorbito, in forma di acidi grassi, puo' precipitare come sapone di calcio e determinare in tal modo una diminuzione degli ioni di calcio disponibili nel lume intestinale. Tale diminuzione fa in modo che l'ossalato utilizzi il sodio, disponibile in maggiore quantita' del calcio, con formazione di una maggiore quota di ossalato di sodio, piu' facilmente solubile e riassorbibile attraverso la mucosa intestinale. Indipendentemente dal suo specifico meccanismo patogenetico, l'ossaluria puo' comunque essere controllata con una dieta a basso contenuto in ossalato e con la somministrazione di agenti chelanti (colestiramina). Dopo resezione ileale, pur in assenza di uricosuria, e' anche possibile riscontrare calcoli di acido urico, i quali sarebbero secondari all'aumentata concentrazione delle urine per contrazione della diuresi e ad un aumento dell'acidita' urinaria con conseguente precipitazione di sali di calcio.

5) ipercrescita batterica nel lume intestinale.

Nei pazienti sottoposti ad estese exeresi intestinali, una crescita abnorme della carica batterica del lume del piccolo intestino puo' essere sostenuta da molteplici fattori, quali: le manipolazioni ed i traumatismi chirurgici con conseguenti lesioni ischemiche intestinali e lesioni a carico dei linfatici mesenterici; l'assenza della valvola ileo-ciecale; l'ileo paralitico post-operatorio o secondario a sindromi da pseudo-obstruzione nerogenica o miogenica o a sclerodermia intestinale; steroidi a dosi elevate nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale; la neutralizzazione della barriera acida mucosa dello stomaco; la nutrizione parenterale con sospensione dell'alimentazione orale ovvero l'alimentazione enterale con formule dietetiche sbilanciate; la presenza di diverticoli intestinali, di stenosi, di ristagno fecale in ansa

cieca, di fistole e di reflusso entero-colico, di colngite, ecc. La proliferazione batterica nel piccolo intestino residuo determina l'ulteriore aggravamento del malassorbimento dei sali biliari, dei grassi e della Vit. b₁₂.

c) L' "adattamento" intestinale dopo exeresi intestinale massiva.

Dopo resezione massiva del tenue si registrano in numerose specie animali e nell'uomo modificazioni strutturali e funzionali a carico del tratto gastro-enterico residuo, con significato compensatorio per le funzioni di digestione e di assorbimento gravemente compromesse o definitivamente perdute. Tale fenomeno ad impronta prevalentemente "rigenerativa", che puo' essere opportunamente assimilato all'omologo fenomeno della rigenerazione del fegato dopo resezione epatica, e' stato definito con il termine di "adattamento intestinale". Tale processo di adattamento e' facilitato dalla presenza di principi nutritivi endo-luminali, da fattori entero-trofici (glutamina), dalle secrezioni biliare e pancreatica, dagli entero-ormoni. A seconda del grado piu' o meno accentuato di tale processo rigenerativo a carico dei segmenti intestinali residui, l'insufficienza intestinale puo' essere reversibile, ed alcuni pazienti possono presentare un recupero significativo dal loro stato di malnutrizione dopo un periodo transitorio di supporto con TPN. Il fattore determinante piu' significativo, anche se non e' il solo, nel determinare la reversibilita' o meno dell'insufficienza intestinale chirurgica e' rappresentato dalla lunghezza dei monconi intestinali residui. Come riferito in precedenza, la lunghezza minima di intestino tenue necessario per mantenere livelli adeguati di motilita', di funzioni di digestione assorbimento e secrezione, nonche' di uno stato nutrizionale compatibile con lavita, e' stata determinata empiricamente su basi cliniche: 10-20 cm di intestino tenue in continuita' con la valvola ileo-ciecale, o 40 cm in sua assenza (35-36). Resezioni estese a piu' dell'80% dell'intestino tenue in continuita' con la valvola ileo-ciecale sono solitamente incompatibili con il processo di addattamento intestinale e come tali destinate all'insufficienza intestinale terminale irreversibile. Oltre alla lunghezza del moncone intestinale residuo, altri importanti cofattori almeno in parte responsabili del potenziale recupero anatomico-funzionale dell'intestino corto sono: la presenza di un moncone ileale distale (a causa delle sue migliori capacita' di "adattamento"), la presenza della valvola ileo-ciecale (per la sua capacita' di rallentare il transito intestinale), la presenza del colon (per le sue spiccate proprieta' di assorbimento idrico), le caratteristiche anatomico-patologiche macro-e micro-scopiche della mucosa intestinale, la microflora intestinale, il metabolismo lipidico e biliare, gli effetti degli ormoni intestinali, la motilita' gastro-enterica. Le caratteristiche morfologiche del processo di "adattamento intestinale" consistono nella dilatazione del lume intestinale, nell'allungamento dei villi con proporzionale incremento delle loro capacita' di assorbimento, nell'iperplasia delle cellule epiteliali della mucosa intestinale, e possono manifestarsi sino ad un periodo massimo di due anni, nel corso del quale l'evoluzione clinica del paziente si articola in tre fasi successive: una prima fase post-operatoria immediata (2-8 settimane), dominata dal quadro di de-/disidratazione secondario alle gravi perdite idro-elettrolitiche; una seconda fase (3-6 mesi) di progressivo adattamento intestinale che corrisponde alla messa in atto dei meccanismi compensatori; una terza fase di equilibrio o di stato (6mesi-2 anni) che e' comunque sotto la costante minaccia di scompenso metabolico e nutrizionale. La Tabella II riassume le principali caratteristiche fisiopatologiche e cliniche delle tre fasi in cui si articola il processo di "adattamento" intestinale.

1) **prima fase di scompenso post-exeresi** (periodo post-operatorio immediato, della durata di 2-4 settimane).

E' caratterizzata da una serie di disturbi direttamente in rapporto con la resezione intestinale, consistenti in perdite idro-elettrolitiche abnormemente abbondanti, dovute ad ipersecrezione gastrica ed a diarrea acquosa. Il numero delle scariche diarroiche e' variabile, compreso tra 5 e 20 scariche alvine giornaliere. Le feci sono liquide o acquose, di colorito giallo chiaro, a contenuto grasso e di odore nauseabondo, insorgenti per lo piu' in periodo post-prandiale precoce. Le perdite idriche, che ammontano talvolta ad oltre 6 litri/24 ore, possono sostenere gravi disturbi metabolici, la cui valutazione e correzione e' spesso laboriosa e difficile, con ricorso ad infusione di liquidi parenterali di compenso per alcune settimane fino al conseguimento di una situazione di equilibrio. Alla diarrea si associa sovente il vomito che contribuisce all'ulteriore deterioramento delle condizioni del paziente. Il dimagrimento e' cospicuo (10%-30% del peso normale); le deplezioni proteicadi albuminica determinano edemi periferici e declivi. L'insorgenza di iperaldosteronismo secondario accentua la perdita di potassio; le perdite di sodio (70-200mmol/24 ore) di calcio e di magnesio possono essere responsabili di crisi tetaniche e contribuiscono al grave stato astenico caratteristico di questi pazienti. L'esame clinico registra frequentemente un

importante meteorismo intestinale, mentre l'indagine radiologica senza contrasto dell'addome rileva immagini di livelli idro-aerei, pur in assenza di occlusione meccanica. In pazienti sottoposti ad exeresi dell'ileo terminale e della valvola ileo-ciecale può insorgere una enterite tossi-infettiva da ipercrescita batterica. Il trattamento rianimatorio è rivolto al compenso rigoroso delle perdite idro-elettrolitiche e calorico-azotate. In questo stadio sono state rilevate nell'animale modificazioni morfologiche di rilievo: alla sesta settimana dall'avvenuta resezione, si assiste ad un aumento di oltre il 28% della lunghezza dell'intestino residuo e del 31% della sua circonferenza; microscopicamente si osserva un approfondimento del 23% del lume delle cripte, un aumento del 21% del numero e del 22% dello spessore dei villi intestinali, senza alcuna variazione significativa a carico della loro altezza. In questa prima fase la mortalità può incidere pesantemente.

2) seconda fase di progressivo "adattamento" e di recupero (della durata di 3-6 mesi).

Trascorsa la prima critica fase postoperatoria precoce, con la ripresa dell'alimentazione enterale (orale e/o enterostomica attraverso sondino), il quadro clinico dei pazienti affetti da intestino breve evolve da una sindrome da de-/disidratazione ad una sindrome da malassorbimento. Questa sindrome è caratterizzata da steatorrea acida, da perdita acquosa fecale di abnorme quantità e da denutrizione. L'intensità della sindrome da malassorbimento varia sensibilmente da paziente a paziente: quando il colon è ancora in situ (resezione enterale intermedia), il numero quotidiano delle scariche alvine è di 2-10/giorno, con una massa fecale giornaliera variabile da 250 a 1500 grammi. Col passare del tempo si assiste ad una graduale diminuzione della diarrea e ad una lenta progressiva ripresa ponderale. Non si è trovata alcuna valida spiegazione per interpretare queste variazioni individuali, e non sembra sussistere alcuna correlazione evidente tra la lunghezza dell'intestino tenue residuo e l'entità della sindrome da malassorbimento. È invece manifesta influenza del colon destro sull'assorbimento idrico, come dimostrato dal fatto che in tutti i pazienti con perdita irreversibile (resezione intestinale distale) o temporanea (enterostomia terminale) del colon il peso delle feci scaricate quotidianamente è sempre superiore ai 1500 gm e talvolta raggiunge i 4500 gm. L'esame radiologico del tubo digerente mostra un rallentamento del tempo di svuotamento gastrico, con allungamento del tempo di transito intestinale ed un apparente aumento del calibro del tenue. Nel bambino si nota un allungamento progressivo dell'intestino residuo. L'ipersecrezione gastrica che talora si rileva all'esordio della fase di adattamento, è in genere transitoria, ma può essere responsabile dell'insorgenza di ulcera peptica.

3) fase di equilibrio o di compenso (da sei mesi a due-tre anni).

In questa fase si completa il processo di adattamento intestinale per ipertrofia della superficie mucosa dei villi, e si riduce gradualmente anche la sindrome da malassorbimento; in base alle osservazioni cliniche è difficile determinare con esattezza il periodo di tempo necessario per il conseguimento di questa condizione di compenso (sei mesi-un anno, con notevoli variazioni individuali); nei casi favorevoli si può assistere ad un ritorno alla vita attiva dei pazienti. In questa fase, la capacità digestiva e di assorbimento, e di conseguenza lo stato nutrizionale del paziente, dipendono soprattutto dall'efficacia del trattamento nutrizionale enterale. La diarrea si stabilizza su valori di 2-4 scariche giornaliere con feci spesso di consistenza pastosa e di peso elevato (da 500 gm a 1000 gm al giorno). Un calo ponderale del 10-30% rispetto al peso fisiologico è un rilievo in genere costante; esso può anche essere considerato utile in quanto riduce le richieste energetiche e proteiche dell'organismo, ed in genere appare meno rilevante se l'exeresi intestinale ha risparmiato l'ileo distale e la valvola ileo-ciecale e se tale exeresi è stata eseguita in un tempo chirurgico solo piuttosto che in tempi successivi.

Sulla base delle suddette premesse fisiopatologiche è possibile individuare alcuni fattori prognostici e delineare le direttive terapeutiche. Tra i fattori di prognosi, il più sfavorevole sembra essere rappresentato dalla brevità del moncone residuo dell'intestino tenue; l'assenza dell'ileo terminale, della valvola ileo-ciecale e del colon destro aggrava certamente la sindrome da malassorbimento, complica gli aspetti terapeutici di compenso e ritarda la fase di adattamento, ma non esistono tuttavia prove evidenti che tali condizioni giochino un ruolo nettamente sfavorevole in rapporto al risultato definitivo. Infine, le condizioni anatomo-funzionali dei monconi intestinali lasciati in situ (lesioni flogistiche, lesioni ischemiche, ecc.), hanno certamente un'influenza sfavorevole sulla prognosi: in tal modo si potrebbero spiegare alcune discordanze tra la lunghezza del tenue residuo e le reali possibilità dell'adattamento compensatorio.

C.-TRATTAMENTO DELLA "SHORT GUT SYNDROME".

Il trattamento dell'insufficienza intestinale da "sindrome da intestino corto" si articola in fasi successive ed utilizza presidi farmacologici e nutrizionali; se esso fallisce, l'unica opzione alternativa disponibile è rappresentata, accanto a taluni interventi chirurgici tuttora in via di valutazione, dal trapianto intestinale/multiviscerale.

a) Terapia nella fase di scompenso.

Nel periodo post-operatorio immediato la terapia primaria e' costituita dalla supplenza intestinale totale, con messa a riposo dell'intestino. Il trattamento deriva esplicitamente dalle conseguenze fisiopatologiche della sindrome da intestino breve. Il riequilibrio idrico, elettrolitico, acido-base e volumico domina il quadro terapeutico, ma cio' non deve relegare in secondo piano un adeguato apporto calorico/azotato necessario in tale fase catabolica. In questa fase puo' rendersi necessaria la somministrazione di dosi massive di sodio (300-500 mmol/24 ore di Na⁺), nonche' di farmaci anti-colinergici ed anti-acidi a scopo anti-diarroico. Nei pazienti privi della valvola ileo-ciecale, l'intestino

tenue distale puo' essere colonizzato da batteri coliformi, responsabili della deconiugazione dei sali biliari e della alterazione degli acidi grassi, aggravando in tal modo l'entita' della steatorrea e della diarrea. La contaminazione dell'intestino tenue residuo induce cosi' una sindrome da malassorbimento cronico dei grassi e della Vit. B₁₂, associata ad una ipercrescita di batteri, prevalentemente anaerobi, nel lume intestinale. Il malassorbimento viene in genere corretto con antibiotico-terapia (tetracicline, metronidazolo) e con la prevenzione dei fattori eziologici predisponenti alla contaminazione dell'intestino tenue residuo. Nei pazienti che hanno subito una resezione ileale inferiore ai 100 cm, la diarrea acida biliare da mancato riassorbimento dei sali biliari puo' essere controllata con la somministrazione di 8-12 gm/giorno PO di colestiramina. La colestiramina si fissa sugli acidi biliari non assorbiti e previene i loro effetti nocivi a livello del colon. Nelle resezioni piu' estese, la colestiramina puo' invece determinare effetti inversi, in grado di aggravare la steatorrea.

b) Terapia nella fase di "adattamento" e di recupero.

Nel corso di questa seconda fase ha inizio il cosiddetto supporto rigenerativo all'intestino residuo. Il passaggio dallo stato di digiuno all'alimentazione enterale e/od orale deve essere progressivo e puo' richiedere anche diversi mesi. In genere, dopo un periodo minimo di 1-3 settimane dall'intervento demolitore di exeresi, si puo' iniziare una leggera alimentazione. La supplenza intestinale ed il supporto nutrizionale parenterale debbono essere comunque continuati, sino a che l'alimentazione enterale od orale non ha raggiunto un livello calorico-azotato sufficiente ma non eccedente le 1000-2000 kCal/24 ore. La nutrizione enterale assume allora un ruolo primario ed utilizza diete elementari contenenti in scarsa quantita' trigliceridi a catena lunga, a favore di trigliceridi a catena media e di altri nutrienti essenziali, che richiedono solo una breve digestione e che vengono piu' facilmente assorbiti. Date le loro povere caratteristiche organolettiche, le diete elementari sono somministrate per via enterale attraverso sondino naso-gastrico, e vengono infuse lentamente nell'arco delle 24 ore dopo ulteriore diluizione a causa della loro elevata osmolarita', che non deve oltrepassare il valore doppio dell'osmolarita' del lume intestinale (< 700 mOsm/l) onde evitare l'insorgenza di vomito e di diarrea. La nutrizione enterale svolge un ruolo fondamentale di stimolo sulla rigenerazione intestinale, e cio' spiega il motivo per cui chirurghi e gastro-enterologi sollecitano spesso i pazienti a riprendere precocemente l'alimentazione orale. Tale attitudine terapeutica deve pero' essere applicata con prudenza ed acume critico, in quanto essa puo' determinare facilmente e con rapidita' gravi scompensi dell'equilibrio idrico ed elettrolitico, con conseguente dilazione della ripresa reale della alimentazione. Inizialmente l'apporto di lipidi non deve eccedere i 30 gm/24 ore poiche' i grassi non assorbiti aumentano le perdite idro-elettrolitiche e l'escrezione fecale di calcio, magnesio e Vit. D. I deficit di vitamine liposolubili debbono essere scrupolosamente prevenuti. L'utilizzazione di trigliceridi a catena media e' di grande interesse: essi diminuiscono la steatorrea fornendo al tempo stesso una fonte calorica. Le vitamine idrosolubili (complesso B, acido ascorbico, acido folico) ad eccezione della Vit. B₁₂ possono essere assorbite dal digiuno, ma anche dall'ileo se il digiuno e' stato resecato. In assenza del segmento ileale, la lunghezza minima di digiuno indispensabile per l'assorbimento di queste vitamine e' stato stimato in 30-120 cm, per cui e' sovente necessaria la loro somministrazione parenterale quale supplenza alimentare delle stesse.

c) Terapia nella fase di compenso instabile.

E' caratterizzata dalla nutrizione domiciliare (Nutrizione Parenterale Domiciliare - NPD).

Essa può essere proposta assai precocemente fin dai primi mesi post-operatori, se il paziente si mantiene con facilità in equilibrio idro-elettrolitico. La nutrizione a domicilio deve combinare in modo armonioso e complementare entrambe le modalità della nutrizione artificiale, vale a dire sia la *nutrizione parenterale parziale o di supporto*, sia la *nutrizione enterale* attraverso sondino naso-gastrico o naso-digiunale. Spesso inoltre si inizia allo stesso tempo anche una *alimentazione orale* la cui efficacia viene valutata sulla base del reale assorbimento degli alimenti e dei nutrienti ingeriti per via orale, e non sulla base del loro contenuto calorico-azotato. Occorre in genere consigliare al paziente un apporto alimentare orale lento e graduale, dapprima molto esiguo (100-200 kCal/giorno), con aumento giornaliero progressivo massimo di 50-100 kCal/24 ore. Ogni apporto alimentare

eccessivo si traduce in un malassorbimento completo degli alimenti e nutrienti ingeriti, con rischio di aggravare ulteriormente le perdite idriche e saline con conseguente scompenso. Un apporto alimentare inadeguato o troppo precoce rischia ugualmente di ingenerare una contaminazione intestinale che aggrava l'entità dell'insufficienza digestiva.

d) Nutrizione Parenterale Totale.

Il trattamento della sindrome da intestino corto sopra riportato si applica ovviamente a quei pazienti più fortunati nei quali un efficace processo di adattamento intestinale consente il recupero almeno parziale delle funzioni intestinali e conseguente accettabile "performance status". Viceversa, per i pazienti affetti da insufficienza intestinale terminale irreversibile il trattamento si fonda essenzialmente sulla nutrizione parenterale Totale (TPN) (37), eseguita in forma sostitutiva totale (Nutrizione Parenterale Totale o TPN) o parziale, sia in ambiente ospedaliero che a domicilio Nutrizione Parenterale Domiciliare o NPD). A partire dal 1968 la diffusione della nutrizione parenterale totale (NPT) ha permesso di raggiungere il primo e principale traguardo nella SIC: mantenere in vita il paziente. Questa condizione fondamentale a sua volta consente da un lato all'intestino residuo un tempo più lungo di adattamento (quindi un numero maggiore di pazienti può essere recuperato funzionalmente), dall'altro ha reso possibile effettuare la NPT a domicilio con una qualità di vita molte volte accettabile (141-143).

La TPN ospedaliera e soprattutto domiciliare rappresenta per i pazienti affetti da sindrome da intestino corto il più originale apporto terapeutico degli ultimi anni, in grado di fornire risultati accettabili (65%-80% di sopravvivenza a 3 anni), variabili in rapporto alla diversa eziologia dell'insufficienza intestinale (38-39). Occorre tuttavia sottolineare che affidabilità, stabilità e durata del trattamento a lungo termine con TPN variano notevolmente da caso a caso in rapporto a diversi fattori limitanti e di complicazione: frequenti episodi recidivanti di sepsi da cateteri venosi centrali; estese trombosi venose centrali con ingrossamenti difficoltosi di cannulazione venosa, successivo esaurimento degli accessi vascolari venosi centrali e conseguente impraticabilità della TPN.; squilibri elettrolitici; osteoporosi; scompensi metabolici; epatopatia cronica con colestasi, colelitiasi, steatosi, cirrosi e di ipertensione portale; ospedalizzazioni multiple per il trattamento delle complicazioni; turbe psichiatriche e del comportamento con incompleta riabilitazione personale e sociale; costi molto elevati anche per gli standard statunitensi (75.000 - 150.000 US\$/anno) (27,38-40). Secondo il registro dell'OASIS (38), l'incidenza media delle complicazioni TPN-correlate che richiedono ricovero ospedaliero si aggira su valori di 2.6 complicazioni/paziente/anno. Nei pazienti pediatrici in trattamento con TPN cronica, l'incidenza di complicazioni colestatiche associate a scompenso epatico è ancora più elevata, raggiungendo valori del 30%-40% di questa specifica popolazione. La mortalità legata alle complicazioni da trattamento con TPN a lungo termine si verifica nel 6.7% dei pazienti nord-americani e nel 28% dei pazienti europei; la principale causa di morte è rappresentata da sepsi secondarie alla presenza di cateteri venosi, da trombosi delle vene centrali e da insufficienza epatica.

In conclusione quindi, la TPN deve essere considerata come il trattamento primario e di elezione dei pazienti con insufficienza intestinale terminale isolata, conservando invece il InTx quale estrema e definitiva alternativa terapeutica solo per quei pazienti affetti da scompenso enterico terminale irreversibile associato ad una incidenza elevata di gravi complicazioni recidivanti correlate all'uso protratto di TPN.

e) Alternative chirurgiche alla nutrizione parenterale.

La NPD consente di ottenere ottimi risultati di sopravvivenza a lungo termine con il recupero funzionale anche tardivo di casi con ileo apparentemente molto corto, sfruttando la capacità di adattamento del viscere che si manifesta con l'aumento e la differenziazione delle caratteristiche di assorbimento (144-147).

Purtroppo non in tutti i casi l'intestino residuo riesce ad adattarsi. D'altro canto la tecnica della NPD non è scevra da rischi e la gravità delle complicanze aumenta col passare del tempo. I dati del Registro Italiano di NPD dimostrano come almeno in 5 casi i pazienti siano deceduti per complicanze settiche e per esaurimento progressivo delle vie di accesso. Altra temibile evenienza è rappresentata dalle complicanze

epatobiliari che, quando gravi e irreversibili, mettono in pericolo la vita del soggetto; questa situazione costituisce

la indicazione al trapianto combinato di fegato e intestino (148). E' giustificato pensare che i 20 pazienti trattati con NPD per più di tre anni avessero poche chances residue di un recupero intestinale funzionale; essi avrebbero tratto vantaggio da un trattamento alternativo alla NPD, anche chirurgico. Fino ad oggi sono state sperimentate diverse tecniche rivolte al rallentamento del transito o all'incremento della superficie intestinale. Da poco è stato applicato clinicamente il trapianto di piccolo intestino. Il fatto che nessuna delle tecniche proposte abbia avuto finora una larga diffusione nella pratica clinica dimostra già in partenza come i risultati non siano stati del tutto soddisfacenti.

Le procedure di rallentamento dello svuotamento intestinale sono indicate in pazienti con una sufficiente area assorbente ma con transito accelerato (ad esempio dopo asportazione della valvola ileo-ciecale). Valvole e sfinteri sono stati creati artificialmente sia restringendo il lume intestinale dall'esterno (149-152), sia denervando chirurgicamente o chimicamente segmenti intestinali (153), sia infine aumentando la pressione endoluminale mediante invaginazione o tunnellizzazione sottomucosa (151-152). Problemi di carattere tecnico (necrosi delle valvole, invaginazione intestinale fino alla occlusione completa) hanno condizionato i risultati ottenuti sull'uomo contraddicendo quanto osservato sperimentalmente (150-151,152). La tecnica di inversione di segmenti di intestino tenue residuo è stata studiata in modo estensivo sperimentalmente (154) e clinicamente con risultati contrastanti (155-157), probabilmente per la diversa lunghezza dei tratti antiperistaltici utilizzati. La lunghezza ideale del segmento di tenue antiperistaltico è stata valutata in 10 cm nell'adulto e 3 cm nel bambino (158-159). Al contrario le esperienze con interposizione di tratti di colon hanno ottenuto migliore effetto utilizzando segmenti isoperistaltici (160-161). La lunghezza del tratto di colon interposto varia da 8 a 24 cm in presenza di 15-63 cm di intestino tenue residuo (161).

Contrariamente alle aspettative teoriche l'utilizzo di anse riciccolanti non ha dato risultati sperimentali o clinici incoraggianti (162).

L'aumento della superficie intestinale può rappresentare la soluzione ideale per la SIC perchè dovrebbe comportare sia un incremento della capacità di assorbimento che il rallentamento del transito. Presupposto per la applicabilità di queste tecniche è la dilatazione intestinale. Questa si verifica nel tratto prossimale nel caso di occlusione o subocclusione. Alla dilatazione dell'ansa si associano fenomeni negativi quali la stasi del contenuto e la proliferazione batterica endoluminale.

Mediante "tapering", cioè resezione longitudinale effettuata lungo il margine antimesenterico (163) o, meglio, introflettendo il tessuto in esubero (164-165) si sono ottenuti dei risultati funzionali discreti.

Nel 1980 Bianchi A. di Manchester ha presentato una elegante ed originale tecnica sperimentale che sfruttando la duplicità della vascolarizzazione intestinale sui versanti del foglietto mesenteriale permette il raddoppio della lunghezza intestinale e la riduzione del lume dopo resezione longitudinale dell'ansa preservandone l'irrorazione (166).

Successivamente gli stessi Autori hanno riportato le prime applicazioni cliniche con dimostrazione di una buona funzionalità a medio e lungo termine di segmenti intestinali di 10-30 cm (167).

Altri Autori hanno utilizzato la stessa metodica riportando risultati soddisfacenti nell'88% dei casi (168). Tuttavia è necessario ribadire che condizioni essenziali per il successo sono la dilatazione dell'ansa ed eventualmente un periodo di stimolazione con nutrizione enterale prima dell'intervento (169).

Al momento attuale grande interesse è rivolto ad alcune ricerche puramente sperimentali rivolte ad aumentare la superficie assorbente sfruttando la capacità rigenerativa della mucosa intestinale (170-172). E' dimostrato che questa varia secondo la porzione intestinale interessata, l'ampiezza del difetto di sostanza, la presenza di nutrienti endoluminali e di fattori di crescita (170,173).

Lo sviluppo longitudinale di neomucosa all'interno di strutture tubulari potrebbe consentire di ottenere un notevole incremento della superficie intestinale. Tuttavia, se vengono utilizzate protesi tubulari (anche riassorbibili), queste vengono rivestite con difficoltà da neomucosa e inevitabilmente provocano occlusione e peritonite (174-175).

Contrastanti sono i risultati sperimentali con la tecnica del patching intestinale, che consiste nell'autotrapianto di circa 10 cm di mucosa ileale (con mantenimento della vascolarizzazione) all'interno di un tratto di ansa colica denudata della mucosa e sottomucosa (176-177).

L'ultima possibilità, quella che appare più promettente tra tutte quelle proposte, è rappresentata dal trapianto di intestino; secondo alcuni è già una realtà clinica, secondo altri è metodica tuttora sperimentale.

D.- Epidemiologia della "Sindrome da Intestino Corto" in Italia.

Per avere un riscontro obiettivo dell'epidemiologia della SIC in Italia e' stato analizzato il Registro della Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) della Società Italiana di Nutrizione Parenterale Totale (SINPE). Qui sono conservati i dati raccolti dal 1980 relativi a 410 pazienti (358 adulti, 52 bambini) di 32 centri diversi d'Italia.

Dal Registro risulta che 97 soggetti, pari al 24% di tutta la popolazione, sono stati trattati con NPD per SIC. Nel 95% dei casi l'intestino residuo risulta di lunghezza inferiore a 100 cm. Se si escludono i pazienti operati per neoplasia (10 casi di SIC su 190 tumorali) questa percentuale raggiunge il 33% nei bambini e il 42% negli adulti con patologia benigna. Il 50% dei soggetti adulti è stato sottoposto a resezione intestinale per vasculopatia mesenterica, mentre meno frequenti sono le SIC che conseguono a interventi per malattie infiammatorie intestinali. L'età è compresa tra i 22 e gli 85 anni per gli adulti, tra i 4 e i 12 anni per i bambini.

Il 38% dei soggetti riceve esclusivamente nutrienti per via parenterale, un altro 38% una nutrizione prevalentemente parenterale con integrazione enterale pari al 10% del fabbisogno calorico; nei rimanenti casi l'apporto calorico ed azotato avviene in misura equivalente per via parenterale ed enterale. I nutrienti sono infusi nel 70% dei casi attraverso la v. succlavia, mentre nel 25% è utilizzata la v. giugulare interna.

Al momento attuale trentasette pazienti risultano in NPD per SIC; essi sono stati trattati per un periodo medio di 168 ± 136 settimane (range di 6-552). Altri dieci pazienti sono deceduti durante il trattamento a domicilio durato in media 101 ± 99 settimane (range 9-256).

Su 87 pazienti (adulti e bambini) con SIC per affezioni benigne, i dati disponibili hanno consentito una analisi più approfondita in 65 casi. Di questi 59 presentano un intestino corto dopo resezione (24 per vasculopatia mesenterica), 6 per insufficienza funzionale. Dei dieci pazienti deceduti durante il trattamento, 5 hanno presentato severi problemi epatobiliari, 5 gravi complicanze correlate all'esaurimento degli accessi venosi centrali.

L'ampia riserva funzionale e le possibilità di adattamento dell'intestino residuo hanno garantito in alcuni pazienti con SIC un graduale recupero della capacità di assorbimento durante alimentazione enterale con normalizzazione delle scariche alvine e stabilizzazione del peso corporeo.

Dal Registro risulta che su 65 pazienti, 18 hanno potuto recuperare totalmente la funzionalità dell'intestino riprendendo una alimentazione orale dopo 5-237 settimane. Dei pazienti con capacità di recupero il 59% si "svezza" dalla NPD entro un anno circa, il 76% entro 2 anni, mentre entro 3 anni l'88% ha ripreso una alimentazione esclusivamente enterale o per os. E' interessante notare come la lunghezza dell'intestino residuo sia una variabile importante: solo il 19% dei pazienti con intestino più corto di 40 cm si adatta, mentre la percentuale supera il 45% per coloro che dispongono di più di 40 cm.

Considerando, come detto prima, che la ripresa funzionale dell'intestino si verifica prevalentemente entro i primi 3 anni di NPD, abbiamo analizzato le caratteristiche di 17 pazienti resecati che sono stati trattati con NPD per più di 3 anni (non vengono considerati 3 intestini corti funzionali non sottoposti ad intervento). La lunghezza dell'ileo residuo (41 ± 30 cm) risulta in questo gruppo leggermente inferiore rispetto a quella dei pazienti che hanno potuto interrompere la NPD (51 ± 28 cm). La valvola ileociecale risulta asportata nel 76% dei pazienti in NPD protratta e tale percentuale non è significativamente differente rispetto a quella dei soggetti che si sono adattati (69%). Al contrario l'ileo risulta asportato completamente nel 71% dei casi in cui la NPD è prolungata oltre 3 anni, e solo nel 36% dei pazienti svezzati prima di questo termine. In questa casistica la presenza o meno di colon residuo, il numero di interventi chirurgici o le associazioni di due o più variabili non sembrano influenzare significativamente la ripresa funzionale a lungo termine dell'intestino che rimane.

III.- INDICAZIONI, CONDIZIONI PERMITTENTI E CONTRO-INDICAZIONI.

A.- Indicazioni.

Il trapianto intestinale/multiviscerale, quale opzione terapeutica alternativa al trattamento protratto con TPN, riconosce indicazioni generali nelle due seguenti condizioni cliniche:

- pazienti con insufficienza gastro-intestinale cronica, terminale, irreversibile;

- pazienti che richiedono un trapianto intestinale quale tempo assolutamente necessario, complementare e simultaneo al trapianto di altri vitali organi solidi addominali (fegato, pancreas, rene) in scompenso cronico terminale.

Le indicazioni generali alle differenti tipologie di trapianto intestinale/multiviscerale (trapianto di intestino isolato, trapianto combinato di fegato ed intestino, trapianto multiviscerale), nonché le diverse configurazioni anatomo-topografiche dei singoli grafts, si fondano essenzialmente sull'integrità anatomo-patologica e sulle condizioni funzionali dei segmenti residui del tratto gastro-enterico nativo e degli organi solidi addominali (fegato, pancreas, rene) del potenziale candidato.

La Tabella III riporta le indicazioni generali al diverso tipo di trapianto intestinale e multiviscerale.

a) Indicazioni al trapianto di intestino isolato.

Il trapianto di intestino isolato trova indicazione in pazienti affetti da insufficienza intestinale terminale, cronica, irreversibile, non associata a scompenso organico-funzionale terminale di altri organi solidi addominali (fegato, pancreas, rene), totalmente e da lungo tempo TPN-dipendenti, e con elevata incidenza di complicazioni iterative secondarie al trattamento protratto con TPN⁷.

Anzitutto, la "*sindrome da intestino corto*", con perdita di oltre l'80% dell'intestino tenue, costituisce

⁷ Frequenti episodi recidivanti di sepsi da cateteri venosi centrali; estese trombosi venose centrali con ingravescenti difficoltà di cannulazione venosa, successivo esaurimento degli accessi vascolari venosi centrali e conseguente impraticabilità della TPN.

l'indicazione generale piu' comune. Nella popolazione adulta, gli eventi morbosi eziologici piu' frequenti sono rappresentati da traumi addominali; da accidenti vascolari coinvolgenti il tronco celiaco ed il peduncolo mesenterico superiore; da enterectomie o entero-colectomie allargate per malattia infiammatoria intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerosa), per sindrome di Gardner, per tumori desmoidi incarceranti intra-addominali; da estese resezioni intestinali per ileo meccanico da peritonite aderenziale diffusa secondaria a multipli pregressi interventi chirurgici sul cavo addominale. Nella popolazione pediatrica, invece, le principali indicazioni al trapianto di intestino isolato sono costituite da gastroschisi, atresia intestinale, volvolo ileale, enterite necrotizzante.

Una seconda, benché meno frequente, indicazione generale al trapianto di intestino isolato è rappresentata dalle gravi **turbe della motilità gastro-intestinale**, secondarie a neuropatia viscerale, a miopatia viscerale o ad agenesia diffusa del plesso mioenterico (aganglia intestinale totale), con conseguente insorgenza di sindromi da pseud-ostruzione cronica.

Una terza, rara indicazione generale al trapianto di intestino isolato è costituita dalla grave **disfunzione dell'assorbimento e della secrezione degli enterociti**, quale si riscontra nella malattia da inclusi dei microvilli, nell'enteropatia auto-immune, nell'enterite attinica, nella malattia infiammatoria intestinale diffusa, nelle sindromi da poliposi intestinale diffusa associate a melena o enterorragia recidivanti e ad enteropatia proteino-disperdente.

Pur presentando solitamente segni modesti e reversibili di insufficienza epatica (persistenti deviazioni dei tests di funzionalità epatica senza peraltro alterazioni delle funzioni protido-sintetiche), unitamente a modeste anomalie istologiche della struttura epatica (colestasi lieve o moderata, steatosi, fibrosi), espressione del danno indotto dal trattamento a lungo termine con TPN, i pazienti di questo gruppo, candidati al trapianto di intestino isolato, sono generalmente anitterici.

b) Indicazioni al trapianto combinato di fegato ed intestino.

La principale indicazione al trapianto combinato di fegato ed intestino è rappresentata dalla **coesistenza di insufficienza intestinale e di insufficienza epatica terminale**, solitamente secondaria a grave epatopatia indotta dal trattamento protratto con TPN (41). Parametri di riferimento utili nel decidere circa la necessità di un trapianto complementare di fegato in questi candidati di trapianto intestinale si fondano sul quadro clinico (ittero, ipertensione portale con epato-spleno-megalia, varici esofagee, ascite, ipersplenismo), sui rilievi della biopsia epatica (colestasi, fibrosi, cirrosi) e sui tests di funzionalità epatica (iperbilirubinemia, innalzamento delle aminotransferasi, alterazioni dei test di protido-sintesi e di coagulazione).

Una seconda indicazione generale al trapianto combinato di fegato ed intestino viene posta per quei **candidati al trapianto di fegato con coesistente trombosi diffusa dell'intero sistema venoso porto-mesenterico**, con conseguente necessità di una enterectomia totale dell'intestino nativo peraltro normalmente funzionante.

Una terza, ancorché rara, indicazione generale al trapianto combinato di fegato ed intestino, nonostante la presenza di un fegato nativo peraltro strutturalmente e funzionalmente normale, si riscontra in quei pazienti con insufficienza intestinale terminale secondaria a **trombosi diffusa dell'intero sistema vascolare splancnico per difetti congeniti della coagulazione** (deficienza di anti-trombina III, di proteina C e di proteina S). Nelle suddette gravi condizioni anatomico-chirurgiche, il trapianto intestinale può essere espletato solamente associando un concomitante simultaneo trapianto di fegato in blocco, il solo in grado di garantire un adeguato afflusso arterioso epato-mesenterico nonché un adeguato efflusso venoso intestinale. Questi pazienti però, causa della frequente concomitante insufficienza vascolare a carico degli organi del distretto addominale sovra-mesocolico (stomaco, pancreas), richiedono preferibilmente un trapianto multiviscerale.

c) Indicazioni al trapianto multiviscerale.

Il trapianto multiviscerale è indicato nei pazienti con scompenso organico-funzionale in stadio terminale di più di due segmenti del tratto gastro-enterico (stomaco, duodeno,), ma sempre includendo l'intestino (digiuno, ileo, eventualmente colon). In questi pazienti, l'insufficienza terminale intestinale nonché il concomitante scompenso organico e funzionale terminale epatico e pancreatico sono solitamente secondari

a **trombosi diffusa dei sistemi vascolari splancnico e/o sistemico cavale inferiore**, con conseguente grave ipertensione venosa. In 2 dei 5 riceventi adulti di trapianto multiviscerale per trombosi diffusa del letto vascolare celiaco-mesenterico e cavale inferiore, venne riscontrata una deficienza congenita di proteina C e di proteina S in un caso, e di anti-trombina III nell'altro. Poiche' tali proteine sono sintetizzate dal fegato, queste patologie rappresentano un'ulteriore indicazione ai trapianti intestinali combinati o multiviscerali, i quali, includendo il fegato nella loro specifica configurazione anatomica, sono in grado di fornire all'organismo i fattori della coagulazione congenitamente assenti (42).

Il trapianto multiviscerale e' anche indicato in pazienti affetti da **tumori intestinali ed intra-addominali a bassa malignita'** (sindromi da poliposi diffusa intestinale, tumori desmoidi), da **neoplasie maligne potenzialmente curabili con interventi di exenteratio dell'addome superiore** (gastrinomi), e da gravi **disordini della motilita' gastro-intestinale** (sindromi da pseudo-ostruzione miogenica o neurogenica). In un ricevente pediatrico di trapianto multiviscerale il fegato nativo non venne rimosso essendo tuttora in soddisfacenti condizioni organico-funzionali: il paziente ricette un graft multiviscerale modificato, consistente in un graft multiviscerale in cui il fegato era stato rimosso in corso di chirurgia di banco e successivamente trapiantato con successo quale trapianto epatico ortotopico isolato in un altro ricevente. In una ricevente pediatrica di 5 anni (L.D., MvTx # 23), gia' sottoposta da oltre 12 mesi a cLVInTx per gastroschisi, e affetta da rigetto cronico di entrambi gli organi con associata insufficienza renale terminale, sono stati trapiantati in continuita' oltre ai sette organi del MvTx classico (stomaco, fegato, duodeno, pancreas, digiuno, ileo, colon), anche i 2 reni in blocco. In tutti i 7 casi di MvTx la milza, asportata dal graft multiviscerale in corso di chirurgia di banco, non e' mai stata trapiantata. Il MvTx e' stato iniziato ma non completato in 2 casi deceduti sul tavolo operatorio per emorragia infrenabile; i suddetti 2 casi non sono computati nella serie casistica in esame.

B.- "Timing" per il Trapianto Intestinale/Multiviscerale.

Il tempo ottimale per il InMvTx e' assai difficile da stabilire, in considerazione della notevole variabilita' del decorso clinico e della attesa di vita di questi pazienti estremamente critici. L' insorgenza di una epatopatia colestatica secondaria a trattamento protratto con TPN in rapido deterioramento, caratterizzata da gravi alterazioni dei tests di funzionalita' epatica e dei rilievi istologici della biopsia epatica, specie nei candidati pediatrici; l'elevata incidenza di episodi ricorrenti di sepsi da cateteri venosi centrali; il riscontro di estese trombosi venose centrali con ingravescenti difficoltas di cannulazione venosa, successivo esaurimento degli accessi vascolari venosi centrali e conseguente impraticabilita' della TPN, costituiscono solitamente le condizioni morbose determinanti il pronto ricorso al InMvTx.

C.- Controindicazioni al Trapianto Intestinale/Multiviscerale.

Fatte salve le **contro-indicazioni** generiche proprie di ogni tipo di allotrapianto (eta' avanzata > 60 anni, infezioni attive generalizzate, neoplasie in stadio avanzato, aggressive, incurabili, metastatizzate e diffuse, malattie sistemiche gravi, grave scompenso cardio-circolatorio e respiratorio, gravi sindromi auto-immuni e da immuno-deficienza, ecc.), per il InMvTx non esistono contro-indicazioni assolute, ad eccezione della malattia arteriosclerotica grave diffusa, incompatibile con efficaci anastomosi vascolari. Considerate all'inizio della nostra esperienza clinica quali contro-indicazioni, attualmente l'eta' avanzata, le infezioni localizzate all'ambito peritoneale, le neoplasie limitate al distretto addominale, le trombosi vascolari diffuse del distretto venoso splancnico e cavale inferiore, i pregressi ripetuti interventi chirurgici intraddominali con conseguente riduzione della capacita' addominale o addirittura con cavita' peritoneale congelata, pur rappresentando gravi fattori di rischio, non costituiscono piu' contro-indicazioni assolute all' InMvTx.

IV.- VALUTAZIONE DEI CANDIDATI AL TRAPIANTO INTESTINALE/MULTIVISCERALE.

La valutazione pre-trapianto dei potenziali candidati al InMvTx si propone di stabilire la diagnosi eziologica dell' insufficienza gastro-intestinale terminale, le attuali condizioni anatomico-chirurgiche, anatomico-patologiche e funzionali del tubo gastro-enterico o dei suoi segmenti residui, lo stato nutrizionale dei pazienti, nonché di definire e quantificare il coinvolgimento e l'eventuale danno organico e/o funzionale di altri organi, sistemi ed apparati intra- (fegato, pancreas) ed extra-addominali (sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare, apparato respiratorio, apparato renale, sistema emopoietico ed immunitario, sistema endocrino, ecc.), che in caso di eventuale scompenso organico e/o funzionale terminale possono essere almeno in parte trapiantati (cuore, polmone, fegato, pancreas, rene).

Oltre al generico consueto protocollo standard di valutazione generale dei candidati al trapianto (valutazione neuro-psichiatrica, cardiovascolare, respiratoria, nefro-urologica, ematologica, immunologica, endocrina, metabolica), un'anamnesi ed un esame clinico accurati unitamente ad un'approfondita e dettagliata valutazione nutrizionale, gastro-enterologica, epatica ed infettivologica dei potenziali candidati, sono premesse necessarie per il buon esito di un InMvTx (28), nonché per definire i criteri di selezione/esclusione ed i fattori di rischio di questa popolazione tanto peculiare di pazienti.

La Tabella IV riassume schematicamente il protocollo di valutazione dei candidati al InMvTx adottato presso il Pittsburgh Transplantation Institute.

A.- Anamnesi ed Esame Clinico.

Una dettagliata anamnesi clinica, medica e chirurgica, ed un accurato esame obiettivo dei potenziali candidati, rivolgendo particolare attenzione alle cause chirurgiche e non-chirurgiche dell' insufficienza gastro-intestinale, alla possibile associazione di anomalie (specie vascolari e tumorali) a carico di altri organi ed apparati, ad eventuali pregressi interventi chirurgici, alle passate e presenti condizioni nutrizionali ed allo stato infettivologico dei pazienti, rappresentano il primo passo e probabilmente il tempo più critico e significativo nel complesso e lungo processo di valutazione clinica dei candidati al InMvTx.

B.- Valutazione Nutrizionale.

La valutazione dello stato nutrizionale dei potenziali candidati al InMvTx si fonda principalmente su una accurata anamnesi nutrizionale, su rilievi antropometrici e su indici biochimici di malnutrizione.

L'anamnesi nutrizionale si concentra sulla durata cronologica del trattamento con TPN; sulle diverse formulazioni utilizzate per l'allestimento delle varie soluzioni di TPN; sulle complicazioni direttamente correlate all'uso protratto della TPN; sul tipo e sulla tolleranza di un'eventuale alimentazione orale o enterale residua; sulla composizione chimica delle formulazioni per le diete e/o per i supporti nutrizionali orali od enterali; sul profilo alimentare e nutrizionale dei pazienti (abitudini, quantità, cronologia, tolleranza); sulle caratteristiche quantitative e qualitative delle feci o dello scarico stomale.

Il profilo nutrizionale ed alimentare dei potenziali candidati al InMvTx riveste un'importanza notevole: molti candidati pediatrici non hanno mai avuto occasione di imparare a nutrirsi, ovvero hanno dimenticato cosa mangiare e come alimentarsi; inoltre, alcuni pazienti, sia pediatrici che adulti, associano all'atto di alimentarsi sensazioni spiacevoli o addirittura di avversione. Tali disordini alimentari possono successivamente avere un impatto negativo sul trattamento nutrizionale post-trapianto, con ritardi prolungati nel tempo di svezzamento

di questi trapiantati dalla TPN o dalla nutrizione enterale per via entero-stomica (gastro- duodeno- o meglio digiuno-stomica).

Il processo di valutazione nutrizionale viene ulteriormente proseguito e completato, ricorrendo a rilievi antropometrici di base⁸, nonché ad indici biochimici di malnutrizione⁹.

Tutti i pazienti, ad eccezione di 2 candidati al MvTx, si trovavano in Nutrizione Parenterale Totale (TPN) da 1 a 132 mesi; ognuno di essi ebbe a registrare più di un episodio di sepsi, di danno epatico colestatico o di altre complicazioni correlate alla TPN.

C.- Valutazione Gastro-Enterologica.

La valutazione dell' integrità anatomico-patologica macro- e micro-scopica e dell' integrità funzionale dei segmenti residui del tratto gastro-enterico nativo viene solitamente realizzata utilizzando studi contrastografici baritati del tubo digerente superiore ed inferiore; esami endoscopici (esofago-gastro-duodenoscopia, pan-colonscopia); rilievi biopsici per-endoscopici mirati dei segmenti gastro-enterici residui, con controllo comparativo di tutti i disponibili reperti istologici pregressi; indagini sulla motilità gastro-enterica (tempo di svuotamento gastrico con pasto baritato o con radionuclidi, tempo di transito intestinale, rilievi manometrici e mio-elettrici gastro-intestinali); tests di assorbimento gastro-intestinale (test di assorbimento del d-xilosio, test del grasso fecale a 72 ore).

Più specificamente, i pazienti affetti da patologie croniche primarie dell'intestino (malattia di Crohn, malattia da inclusioni dei microvilli, poliposi diffusa, enterite da radiazioni, malattia di Hirschsprung) richiedono una completa valutazione endoscopica, radiologica ed istologica dei segmenti residui del tratto gastro-enterico, al fine di escludere ogni malattia residua a carico dei restanti segmenti dell'intestino nativo, nonché di programmare conseguentemente appropriate strategie e tattiche chirurgiche e di anticipare adeguate configurazioni anatomiche dei singoli specifici grafts.

Pazienti affetti da disordini della emocoagulazione richiedono accurate e dettagliate indagini angiografiche (arteriografia celiaco-mesenterica, portografia, cavografia inferiore e superiore), unitamente ad un completo profilo emocoagulativo comprendente la determinazione dei livelli di anti-trombina III, proteina C e Proteina S.

In pazienti portatori di neoplasie intra-addominali potenzialmente curabili, a ridotta invasività e bassa malignità (tumori desmoidi, gastrinomi), è obbligatoria una meticolosa valutazione per immagini dell'estensione del tumore e dei suoi rapporti con gli organi ed i tessuti contigui.

Pazienti affetti da sindromi da pseudo-ostruzione gastro-intestinale necessitano di una completa valutazione della motilità gastro-enterica (tempo di svuotamento gastrico con pasto baritato o con radionuclidi, tempo di transito intestinale, rilievi manometrici e mio-elettrici gastro-intestinali).

D.- Valutazione Epatologica.

La valutazione delle condizioni del fegato deve essere eseguita di routine in ogni paziente candidato al InMvTx. Le caratteristiche istologiche ed i parametri funzionali del fegato rappresentano i

⁸ **Misurazioni antropometriche:** altezza, peso corporeo e sue variazioni quotidiane, rapporto altezza/creatinina, spessore della plica tricipitale, circonferenza medio-brachiale.

⁹ **Indicatori biochimici di malnutrizione:** livelli sierici dell' albumina, profilo amino-acidico, transferrina, TBPA, RBP, Vitamine A, D, E B₁, B₁₂, trigliceridi.

principali fattori determinanti nella scelta del tipo di trapianto (ilnTx vs. cLvMvTx vs. MvTx). La valutazione delle condizioni epatiche si vale dei medesimi protocolli di valutazione utilizzati per l'alottrapianto ortotopico di fegato, al fine di quantificare la riserva funzionale epatocitaria (livelli sierici di bilirubina, enzimi di necrosi e di colestasi, proteine ed albumina, ammonio; elettroforesi delle proteine sieriche; profilo emocoagulativo; markers tumorali epatici; indice di Child), di verificare il danno isto-patologico epatico (steatosi, colestasi, epatite, fibrosi, cirrosi, neoplasie), di dimostrare la eventuale coesistenza di ipertensione portale (varici esofagee, ipersplenismo, ascite) nonché la pervietà della vena porta e dell'intero sistema vascolare splancnico (ultrasonografia Doppler, TAC e/o MRI contrastografica dell'addome, arteriografia celiaco-mesenterica, flebografia splancnica e portografia). La pervietà della vena porta e del letto venoso splancnico è assolutamente necessaria per il drenaggio venoso degli organi addominali nativi (esofago addominale, stomaco, duodeno, pancreas con o senza milza, colon) che permangono nel ricevente dopo ilnTx e cLvInTx. Lungi dall'essere considerata una contro-indicazione, l'ostruzione trombotica della vena porta e/o la trombosi diffusa del distretto vascolare splancnico costituiscono oggi specifiche indicazioni al cLnInTx o al MvTx, dopo escissione, rispettivamente del fegato e dell'intestino nativi, ovvero dopo exenteratio addominale totale.

E.- Valutazione Infettivologica.

Ogni candidato al InMvTx viene sottoposto ad esami culturali, sierologici ed immunologici, volti ad ottenere screen per la virus-epatite (HAV, HBV, HCV, HδV); titoli sierici di riferimento per il CitoMegaloVirus (CMV) e per il virus di Epstein-Barr (EBV); culture batteriche, fungine e virali su sangue, sputo, escreato, BAL, urine, ascite ed altri essudati o trasudati biologici. Culture quantitative delle feci, dello scarico stomale o dei tragitti fistolosi entero-cutanei vengono eseguiti routinariamente. Una meticolosa e dettagliata anamnesi infettivologica diretta ad individuare le pregresse complicazioni infettive risulterà di estrema utilità nel guidare la profilassi antibiotica e l'eventuale decontaminazione intestinale selettiva prima del trapianto.

Negli oltre 200 pazienti potenziali candidati valutati presso il nostro centro nel corso degli ultimi 3 anni, il 61% venne considerato appropriato per il InMvTx. Di questi, il 43% è stato trapiantato, mentre il 57% venne posto in lista di attesa. Il 25% dei pazienti listati è deceduto in attesa del trapianto. Le principali cause di morte dei pazienti in lista di attesa consistono prevalentemente nell'insufficienza epatica colestatica secondaria a TPN protratta e nelle complicanze settiche (82).

V.- TECNICA CHIRURGICA.

A.- Intervento sul Donatore.

Un fattore chiave nel successo del InMvTx è rappresentato dal prelievo di grafts di buona qualità, di dimensioni e di configurazione anatomica adeguate. Valutazioni anatomo-chirurgiche molto accurate sono essenziali all'atto del prelievo, in considerazione del fatto che il ricevente richiede differenti combinazioni di organi in rapporto al tipo, alla estensione ed alla gravità del danno a carico degli organi addominali enterici ed extra-enterici (fegato, pancreas, rene); alle condizioni del sistema venoso splancnico;

alla severita' di un'eventuale ipertensione portale; ed in particolare alla gravita' del danno epatico. La configurazione anatomica del graft dovrebbe essere sempre decisa con largo anticipo sul tempo di prelievo, e dovrebbe essere altresì perfettamente nota ai chirurghi responsabili del prelievo, al termine della valutazione del candidato. All'atto dell'intervento sul ricevente, rimane comunque la remota possibilita' di rilievi intra-operatori imprevisti che potrebbero richiedere un cambiamento nella configurazione anatomica del graft in precedenza stabilita. Di conseguenza risultano assolutamente essenziali al successo del InMvTx uno stretto e continuo interscambio di informazioni tra il team di prelievo e il team di trapianto, nonché un'elastica flessibilita' nel variare le tecniche e le tattiche chirurgiche di prelievo, che debbono via via adattarsi alle specifiche richieste dei chirurghi responsabili del trapianto, e consentire la possibilita' di una dissezione e di una configurazione anatomica definitiva del graft al "back-table".

Oltre a ciò, il prelievo dell'intestino non deve interferire con il prelievo isolato di altri organi extra- (cuore, polmoni) ed intra-addominali (fegato, pancreas, rene).

a) Valutazione e selezione del donatore.

Ogni donatore ritenuto idoneo al prelievo di fegato, e' pure utilizzabile per il prelievo di intestino, senza la necessita' di una ulteriore valutazione anatomio-patologica e funzionale mirata sul tratto gastro-enterico, la cui adeguatezza viene stabilita in via diretta dal team chirurgico all'atto dell'intervento di prelievo.

Cionondimeno, i donatori dovrebbero essere di preferenza donatori locali (onde contenere il piu' possibile il tempo di ischemia a freddo), di giovane eta' (inferiore ai 45 anni), emodinamicamente stabili. Le dimensioni del donatore (altezza, peso, circonferenza toracica, circonferenza addominale) dovrebbero essere simili o preferibilmente inferiori a quelle del ricevente, la cui cavita' peritoneale, ripetutamente violata da pregressi interventi chirurgici, si e' solitamente contratta a capacita' assai ridotte.

I donatori dovrebbero essere cadaveri con diagnosi di morte cerebrale e cuore battente, con identita' per il sistema ABO e "random" isto-incompatibilita' per il sistema HLA rispetto ai rispettivi riceventi. Sebbene donatori con cross-match linfocitotossico positivo non siano stati esclusi, stante la necessita' di evitare tempi di ischemia a freddo prolungati in attesa dei risultati delle indagini immuno-ematologiche ed immunogenetiche, la prassi corrente presso il Pittsburgh Transplant Institute e' quella di evitare di eseguire InMvTx attraverso la barriera di un cross-match fortemente positivo, in particolare quando si tratti di ilnTx.

A causa dell'elevata incidenza di enterite da CMV, che rappresenta in questa popolazione l'evento morboso piu'

comune nonostante il ricorso ad una profilassi a lungo termine o ad una terapia aggressiva con piu' di un agente antivirale (acyclovir, gancyclovir, foscarnet, immunoglobuline anti-CMV "Cytogam"), la prassi recentemente adottata presso il Pittsburgh Transplantation Institute e' quella di trapiantare candidati CMV-sieronegativi solo con grafts provenienti da donatori CMV-sieronegativi, in particolare se si tratta di ilnTx.

b) Preparazione e trattamento pre-operatorio del donatore.

Oltre al trattamento standard routinario del donatore multi-organo (43), la preparazione e il trattamento pre-operatorio del donatore multiviscerale prevede una copertura antibiotica¹⁰ ed una decontaminazione intestinale (Tabella V). La decontaminazione selettiva batterica e fungina del tratto gastro-enterico viene realizzata con somministrazione di catartici¹¹ attraverso il sondino naso-gastrico. Dopo

¹⁰ **Ampicillina:** 1.0 gm (25 mg/kg/dose) ogni 6 hrs; **Cefotaxime:** 1.0 gm (25 mg/kg/dose) ogni 8 hrs; prima dose immediatamente dopo aver accettato il paziente per la donazione; ultima dose all'atto dell'intervento chirurgico di prelievo.

evacuazione, eventualmente potenziata da un clistere evacuativo¹², la decontaminazione intestinale selettiva viene completata con la somministrazione di una specifica soluzione antibiotica¹³ attraverso il sondino nasogastrico (34).

Non si procede ad alcun tentativo per ridurre l'immunogenicità dei grafts destinati al InMvTx, alterandone il tessuto linforeticolare a mezzo di immunoglobuline anti-linfocitarie poli- o mono-clonali (ALS, ALG, OKT3), ovvero utilizzando altre tecniche di immunomodulazione (pretrattamento immunodepressivo del donatore, irradiazione del donatore e/o del graft, ecc.).

c) Tecniche chirurgiche di prelievo.

Il principio chirurgico fondamentale comune a tutti i diversi interventi di prelievo del graft multiviscerale, nelle sue varie configurazioni anatomico-topografiche e nelle sue diverse costituzioni in organi cavi e solidi, consiste nel disseccare, perfondere e raffreddare il graft multiviscerale, preservando accuratamente l'integrità anatomica dei singoli peduncoli vascolari arteriosi e venosi, nonché l'integrità parenchimale e funzionale dei singoli componenti organici (1,20).

Le strategie, le tattiche e le tecniche chirurgiche di prelievo variano in rapporto alle differenti combinazioni di organ richiesti dalla patologia del ricevente. A tale proposito è opportuno sottolineare nuovamente che flessibilità tecnico-tattica ed adattabilità alle richieste dei chirurghi responsabili dell'impianto rappresentano presupposti irrinunciabili per l'esito favorevole del trapianto (19-21,24-25, 44-46). All'inizio della nostra esperienza clinica, erano state studiate ed utilizzate specifiche tecniche chirurgiche di prelievo per il graft di intestino isolato e per il graft composito di fegato + intestino (30-31). Successivamente però, in considerazione della possibilità di dover trapiantare grafts di più complessa configurazione anatomica e con organi solidi e cavi aggiuntivi, dopo avere verificato le reali condizioni anatomico-topografiche e le esigenze anatomico-chirurgiche all'atto della dissezione e dell'espianto nel ricevente, la prassi attualmente in uso presso il Pittsburgh Transplantation Institute consiste in un estensivo prelievo in massa di un graft multiviscerale, (comprendente esofago addominale, stomaco, duodeno, fegato, pancreas, digiuno, ileo colon e talora anche i reni: exenteratio abdominis radicale), indipendentemente dalla configurazione anatomica e dalla composizione in organi programmate in anticipo per lo specifico graft di quel determinato ricevente (32). La successiva dissezione ed isolamento di organi individuali, ovvero il confezionamento di grafts composti multiviscerali viene eseguito al "back-table", a prelievo del graft multiviscerale espletato e in corso di dissezione e di espianto nel ricevente, sulla base delle reali necessità di organi singoli o di grafts composti multiviscerali, dettate dal quadro anatomico-chirurgico, ormai perfettamente noto e definito, del ricevente.

L'intervento di prelievo del graft multiviscerale inizia con una lunga incisione mediana sterno-laparotomica estesa dalla fossa giugulare alla sinfisi pubica, solitamente allargata con una laparotomia crociata sottocostale trasversa bilaterale, al fine di facilitare la dissezione degli organi e dei visceri addominali dalle riflessioni postero-laterali della sierosa peritoneale. Penetrati in cavità peritoneale, gli organi solidi ed i visceri cavi addominali vengono accuratamente esplorati, valutandone la qualità e le dimensioni, e controllando eventuali anomalie a carico dei rispettivi peduncoli vascolari, arteriosi e venosi. Dopo mobilizzazione del fegato, realizzata sezionando il legamento rotondo ed incidendo il legamento triangolare sinistro, mentre il team di prelievo cardio-polmonare opera entro la cavità toracica disseccando le strutture cardio-vascolari e bronco-polmonari, il team di prelievo addominale procede alla dissezione ed all'isolamento dell'aorta addominale

¹¹ Polietilen-Glicole in Soluzione Elettrolitica ("Go-Lytely"): Donatori adulti: 2000 mL attraverso sondino naso-gastrico @ 30 mL/min; Donatori pediatrici > 10 anni: 1000 mL attraverso sondino naso-gastrico @ 10 mL/min; Donatori pediatrici < 10 anni: 500 mL attraverso sondino naso-gastrico @ 10 mL/min.

¹² Sodio Mono- e Di-Fosfato ("Fleet Enema"): 118 mL per via rettale x 1; enteroclisma per via rettale x 1, sino ad effluente limpido.

¹³ "The Mud" ("Il Fango"): Anfotericina B: 500 mg o Nystatin: 2.000.000 U.I. + Polimixina E Solfato (Colistina): 100 mg + Gentamicina: 80 mg; in Acqua distillata: 42 mL; somministrazione attraverso sondino naso-gastrico ogni 4 hrs.

sottorenale, identificando ed esponendo la biforcazione aorto-bisiliaca, l'origine dell'arteria mesenterica inferiore, la vena mesenterica inferiore, la vena renale sinistra.

L'aorta addominale sotto-diaframmatica sopra-celiaca o il segmento distale dell'aorta discendente toracica sopra-diaframmatica vengono quindi dissecati, isolati e caricati con reperi, utilizzando rispettivamente un approccio trans-crurale o trans-diaframmatico.

Il legamento epato-duodenale e l'ilo epatico con i suoi elementi vascolo-biliari vengono quindi accuratamente esplorati senza procedere però alla loro dissezione ed al loro isolamento. Solo il fondo della cistifellea viene inciso, il suo contenuto in bile aspirato e la cavità colecistica irrigata con soluzione fisiologica.

Si procede quindi all'omentectomia, separando il grande omento dal colon trasverso e dalla grande curvatura gastrica, prestando attenzione a conservare l'arcata vascolare gastro-epiploica; i vasi gastrici brevi, nello spessore del legamento gastr-splenico, vengono sezionati tra doppie legature.

Con una estesa manovra di Kocher il blocco duodeno-pancreatico viene quindi mobilizzato, procedendo da destra a sinistra, dalle sottostanti strutture (rene destro, vena cava inferiore sotto-epatica, aorta addominale soprarenale), sino a visualizzare e ad esporre il peduncolo arterioso mesenterico superiore, di cui si ricerca un'eventuale anomala branca epatica destra, la cui presenza potrebbe comportare in una fase successiva, in caso di utilizzazione di grafts isolati di intestino e di fegato, la transezione dell'arteria mesenterica superiore alla sua origine. Successivamente, l'angolo destro del colon e la porzione destra del colon e del mesocolon trasverso vengono mobilizzati e separati dal sottostante piano duodeno-pancreatico, utilizzando una estesa manovra di Cattel-Gregoire con sezione tra legature dell'ansa venosa comunicante di Henle.

Il cieco, il colon ed il mesocolon ascendente, unitamente all'angolo destro ed alla porzione destra del colon e del mesocolon trasverso vengono quindi separati dalle rispettive fusioni retroperitoneali e dalle sottostanti strutture anatomiche (rene ed ureter destro, blocco duodeno-pancreatico, vasi gonadici destri, vena cava inferiore sotto-epatica) e progressivamente mobilizzati da destra a sinistra verso la linea mediana. Una analoga manovra viene eseguita sull'emiaddome sinistro, dissecando e mobilizzando il colon ed il mesocolon sigmoideo e discendente, l'angolo sinistro del colon, la porzione sinistra del colon e del mesocolon trasverso dalle fusioni retroperitoneali sinistre e dalle sottostanti strutture anatomiche (rene ed uretere sinistro, polo inferiore della milza, coda e corpo del pancreas, vasi gonadici sinistri ed aorta addominale).

Successivamente, la milza ed il pancreas vengono totalmente dissecati e mobilizzati da sinistra a destra, avendo cura di preservare accuratamente l'arteria e la vena splenica, le branche arteriose e venose spleno-pancreatiche nonché la vena mesenterica inferiore e la sua confluenza spleno-meseraica.

Si procede quindi alla dissezione, isolamento e mobilizzazione del fondo gastrico, della giunzione esofago-gastrica e dell'esofago addominale, sezionando il legamento gastro-frenico ed il mesogastrio posteriore; il legamento gastro-epatico viene invece lasciato intatto, preservando accuratamente l'arteria gastrica sinistra, un'eventuale branca anomala epatica sinistra, la vena gastrica destra.

A questa fase dell'intervento di prelievo, il tratto gastro-enterico addominale, il fegato, il pancreas e la milza risultano completamente mobilizzati, lasciando scoperta e liberamente esposta l'aorta addominale, la vena cava inferiore sotto-epatica, nonché l'origine e la confluenza delle loro branche principali (asse celiaco, arteria mesenterica superiore, arterie renali, vene renali, arteria mesenterica inferiore, biforcazione aortica e cavale, arterie e vene iliache comuni).

Si procede quindi ad eparinizzazione sistemica del donatore¹⁴, a cannulazione dell'aorta addominale sottorenale, e a cross-clampaggio dell'aorta addominale sopra-celiaca o dell'aorta toracica distale sopra-diaframmatica preventivamente repertate. La perfusione ipotermica in-situ del graft multiviscerale viene eseguita utilizzando soluzione di Belzer (UW solution, Via-Span), fornendo un libero "venting" all'efflusso venoso dal graft mediante transezione della vena cava inferiore sovra-epatica intra-pericardica, e talora anche della vena cava inferiore sotto-epatica sovra-renale. Ulteriore ipotermia intra-addominale di superficie viene realizzata per mezzo di una mistura di ghiaccio e soluzione fisiologica ghiacciata uniformemente distribuita entro il cavo peritoneale.

Il principio generale è quello di raffreddare il graft multiviscerale con una *limitata* quantità di soluzione di Belzer¹⁵, infusa attraverso la sola aorta addominale, al fine di evitare iper-perfusione ed edema del graft, con conseguenti complicazioni intestinali e duodeno-pancreatiche.

Benche' possa sembrare che dopo questa perfusione a volume limitato il fegato e l'intestino non abbiano raggiunto un soddisfacente livello ipotermico, sufficiente a prevenire eventuali lesioni ischemiche, ciò in realtà non dovrebbe suscitare eccessive preoccupazioni, a patto che il graft si sia omogeneamente perfuso con completo "wash-out" del sangue. Trattandosi di un viscere cavo, infatti, l'intestino si raffredderà assai più rapidamente ed efficacemente di un organo solido per semplice immersione nel bagno ipotermico di conservazione. Quanto al fegato, una perfusione addizionale selettiva per via portale potrà essere realizzata pochi minuti più tardi al "back-table".

Al termine della perfusione ipotermica trans-aortica in situ, si procede alla confezione di un "patch" aortico secondo Carrel, includente entrambi gli orifici di origine dell'asse celiaco e dell'arteria mesenterica superiore. Analogamente, se il graft deve comprendere l'intera lunghezza del colon sino al giunto sigmoideo-rettale, come richiesto nelle ricostruzioni colo-rettali secondo la tecnica "pull-through" in riceventi pediatrici affetti da poliposi familiare diffusa o da malattia di Hirschsprung, l'origine dell'arteria mesenterica inferiore viene confezionata allo stesso modo, ritagliando anche in questo caso un "patch" aortico secondo Carrel, e preservando accuratamente il peduncolo vascolare del colon distale (arcata vascolare di Drummond-Riolano) nonché il suo segmento terminale (ansa vascolare mesenterica inferiore).

Infine, se ciò non è stato ancora fatto, si procede alla transezione della vena cava sopra-renale infra-epatica, a sezione del diaframma e del sacco pericardico attorno e al di sopra del fegato, concludendo con la rimozione in blocco del graft composito multiviscerale dalla cavità addominale.

I restanti tempi dell'intervento seguono le tecniche standard di prelievo (44-45).

¹⁴ Eparina Sodica: 3.0 mg/kg (pari a 300 U.I./kg) per bolo endovena.

¹⁵ Donatori adulti: 1000-2000 mL; donatori pediatrici: 50-100 mL/kg; temperatura: 5-10°C; pressione di perfusione: 50 cmH₂O.

B.- Chirurgia di Banco.

Il graft multiviscerale rimosso dal cavo addominale, viene trasportato al "back-table" e subito immerso in un bagno ipotermico di conservazione (soluzione di Belzer), contenuto in un catino sterile, per le successive varie procedure previste dalla chirurgia di banco: riperfusione del fegato, irrigazione-lavaggio del lume intestinale, dissezione del graft multiviscerale, confezionamento della configurazione anatomica del graft e/o separazione dei singoli organi isolati, conservazione del graft.

a) Ripetrfusione del fegato.

Se a causa del volume ridotto della perfusione trans-aortica "in situ", il fegato non ha raggiunto un soddisfacente livello ipotermico, si puo' procedere ad una nuova perfusione attraverso una cannula portale inserita in una branca periferica della vena mesenterica inferiore o preferibilmente della vena splenica all'ilo splenico, indirizzando e confinando la soluzione ipotermica al solo distretto epatico, con esclusione di ogni perfusione retrograda del pancreas o dell'intestino, per mezzo della semplice compressione digitale della vena porta subito-prossimalmente all'estremita' distale della cannula portale (1).

b) Irrigazione-lavaggio del lume intestinale.

All'inizio della nostra esperienza clinica, non venne mai eseguita l'irrigazione-lavaggio del lume dell'intestino tenue, le cui estremita' prossimale e distale venivano semplicemente suture utilizzando suturatrici meccaniche. Successivamente, l'irrigazione del lume intestinale con una soluzione di lavaggio assai simili a quella utilizzata per la decontaminazione selettiva batterica e fungina dell'intestino, divenne un procedimento standard, specie quando il colon viene prelevato quale segmento viscerale distale del graft intestinale. L'irrigazione-lavaggio del lume intestinale viene eseguita per gravita' con una soluzione ipotermica di antibiotici in Ringer-lattato sino ad ottenere un effluente limpido¹⁶.

c) Dissezione del graft multiviscerale.

I monconi sovra- e sotto-epatico della vena cava inferiore vengono preparati seguendo le stesse modalita' standardizzate per la preparazione di un graft epatico isolato.

L'ilo epatico non viene dissecato per evitare ogni eventuale traumatismo a carico dei suoi elementi vascolo-biliari. La dissezione dell'asse celiaco viene eseguita asportando il tessuto connettivo, linfo-adiposo e ganglionare peri-avventiziale, estendendola dalla sua origine aortica sino all'emergenza dell'arteria splenica, e preservando accuratamente l'arteria gastrica sinistra.

Analogamente, l'arteria mesenterica superiore viene dissecata dalla sua origine sino all'emergenza dell'arteria colica media, avendo particolare cura di rispettare e conservare gli esili rami arteriosi pancreatico-duodenali inferiori da essa emergenti.

Se anche il colon discendente e' stato prelevato ed incluso quale porzione distale del graft intestinale, il segmento prossimale dell'arteria mesenterica inferiore viene preparato dalla sua emergenza aortica sino all'origine della branca arteriosa colica ascendente sinistra.

La dissezione e l'isolamento dei suddetti assi arteriosi (tronco celiaco, arteria mesenterica superiore ed inferiore) per i relativamente lunghi tratti sopra descritti, si rendono necessari al fine di prevenire malposizioni e/o dislocazioni del graft, nonche' tensioni, torsioni ed angolazioni di tali peduncoli arteriosi.

Se non gia' eseguita in presedenza "in situ", si procede ora alla splenectomia con dissezione assai accurata dell'ilo splenico onde ridurre al minimo ogni manipolazione pancreatica ed evitare eventuale lesioni traumatiche a carico della coda del pancreas.

Gli ultimi tempi chirurgici della preparazione al banco del graft multiviscerale consistono in una piloro-miotomia o piloro-plastica, e nel confezionamento di un'ansa ileostomica terminale anti-peristaltica a circa 10 cm prossimalmente alla valvola ileo-ciecale, secondo la tecnica di Bishop-Koop. I suddetti procedimenti possono essere entrambi eseguiti "in situ", dopo l'avvenuto impianto del graft nel ricevente.

d) "Tailoring" della configurazione anatomica del graft.

Nonostante la pregressa esauriente valutazione del candidato, la dettagliata pianificazione dell'intervento sul ricevente ed il continuo scambio di informazioni tra il team di prelievo ed il team di trapianto, allorché il graft prelevato arriva all'ospedale

¹⁶ Soluzione di irrigazione-lavaggio del lume intestinale: Anfotericina B: 500 mg o Nystatin: 2.000.000 U.I. + Polimixina E Solfato (Colistina): 100 mg + Gentamicina: 80 mg; in Ringer-lattato: 1000 mL; volume di irrigazione: 2000-6000 mL; temperatura: 5°-10°C; pressione di perfusione: 50 cmH₂O.

sede dell'impianto, il chirurgo responsabile del trapianto esamina accuratamente il graft, discute le esigenze anatomico-topografiche ed anatomico-chirurgiche del ricevente alla luce degli ultimi rilievi intraoperatori registrati durante l'espianto degli organi residui nativi e prende la decisione definitiva circa la esatta configurazione anatomica e la specifica composizione in organi del graft destinato al trapianto (MvTx vs. cLvInTx vs. ilnTx).

1) graft di intestino isolato.

Se per il trapianto si richiede solo un graft di intestino isolato, l'ilo del fegato viene disseccato come per un graft epatico singolo secondo le consuete tecniche standard. Il segmento distale del dotto coledoco viene isolato e sezionato in prossimità del pancreas, avendo cura di drenarne la bile residua irrigandone il lume con soluzione di Belzer; le arterie gastrica destra, gastro-duodenale e splenica sono disseccate e sezionate tra doppie legature; la vena porta viene esposta e sezionata distalmente alla confluenza delle sue radici venose spleno-mesenteriche. Il fegato viene allora rimosso dal graft composito, temporaneamente conservato in soluzione UW ipotermica e successivamente trapiantato in un differente ricevente.

Quanto al graft di intestino isolato, si debbono distinguere due differenti situazioni anatomico-chirurgiche, a seconda che si debba o meno disseccare e rimuovere il pancreas per un eventuale impianto pancreatico isolato.

- *Se il pancreas non viene richiesto per un concomitante trapianto pancreatico*, la vena porta e la vena mesenterica superiore vengono esposte sezionando il piloro ed il collo pancreatico. L'asse venoso mesenterico-portale viene completamente isolato dal pancreas e dal duodeno contigui, disseccando, legando e sezionando tutte le esili branche tributarie venose posteriori e laterali drenanti il collo e la testa pancreatica, allacciando e sezionando la vena splenica in prossimità della sua confluenza con l'asse porto-mesenterico, separando e rimuovendo infine il graft intestinale dal pancreas e dal duodeno.

- *Se, invece, il pancreas viene richiesto per un concomitante trapianto pancreatico*, entrambe l'arteria e la vena mesenterica superiore vengono disseccate, isolate e sezionate al di sotto del margine inferiore del collo del pancreas, alcuni millimetri distalmente all'origine dei vasi colici medi. In questo caso, poiché la lunghezza del peduncolo vascolare del graft intestinale risulta conseguentemente troppo breve, i corti monconi dell'arteria e della vena mesenterica superiore vengono allungati, anastomizzando alla loro estremità libera i graft iliaci arterioso e venoso prelevati dal medesimo donatore.

2) graft composito di fegato e intestino.

Per confezionare un graft composito di fegato ed intestino, il pancreas deve essere sacrificato, essendo necessario in tal caso disseccare ed isolare la vena mesenterica superiore dal pancreas e dal duodeno, mantenendone la continuità anatomica con l'asse mesenterico-portale.

L'ilo epatico viene solo parzialmente disseccato; il dotto coledoco viene isolato e sezionato a livello del segmento distale sovra-pancreatico ed il suo contenuto biliare residuo drenato irrigandone il lume con soluzione di Belzer; le arterie gastrica destra, gastro-duodenale e splenica sono disseccate e sezionate tra doppie legature; la vena porta, a differenza di quanto avviene per la confezione del graft di intestino isolato, viene esposta ma non scheletrizzata né sezionata, conservando la sua continuità anatomica con la vena mesenterica superiore retro-pancreatica, e consentendo in tal modo il diretto drenaggio portale-epatico dell'efflusso venoso dalla componente intestinale del graft combinato fegato/intestino. I rimanenti tempi chirurgici del confezionamento del graft combinato fegato/intestino seguono le stesse procedure usate per il graft di intestino isolato senza dissezione di un concomitante graft pancreatico singolo (vedi sopra).

Poiché il doppio peduncolo arterioso del graft combinato fegato/intestino risulta sovente troppo corto, il patch aortico secondo Carrel comprendente entrambi gli orifizi di origine dell'asse celiaco e dell'arteria mesenterica superiore viene solitamente anastomizzato termino-terminalmente ad un graft di aorta toracica o addominale prelevata dal medesimo donatore, al fine di ottenere una maggiore lunghezza del condotto comune di afflusso arterioso del graft.

e) Conservazione a breve termine del graft.

Qualunque siano le dimensioni e la configurazione anatomica del graft, se esso non è immediatamente impiantato nel ricevente al termine delle procedure chirurgiche di banco, esso viene immerso in un doppio sacchetto sterile di plastica riempito con soluzione di Belzer, ed il tutto riposto all'interno di un contenitore termico con ghiaccio, per una semplice conservazione ipotermica di superficie di breve termine, contenuta al di sotto delle 10 ore.

Nella presente serie non sono stati utilizzati donatori viventi né donatori cadaveri in arresto cardiaco; tutti i grafts sono stati prelevati da donatori cadaveri¹⁷ con diagnosi di morte cerebrale e cuore battente, con età media di 15.02 ± 15.32 anni (range = 8 giorni - 48 anni), di dimensioni e peso prossimi, ma con variazioni del 20% in più (57% adulti, 36% pediatrici) o in meno (43% adulti, 64% pediatrici) rispetto al peso del ricevente.

¹⁷ Campione clinico dei donatori e dei grafts intestinali/multiviscerali (n=47): 43 utilizzati per trapianto primario; 2 utilizzati per ritrapianto; 2 grafts non utilizzati per decesso intraoperatorio dei riceventi prima dell'impianto.

Tutti i donatori erano stabili sotto il profilo emodinamico, in assenza o con somministrazione di minime dosi di vasopressori, con soddisfacenti parametri respiratori ed emogasometrici, con tests di funzionalità epatica, renale e pancreatiche normali.

La sierologia per HAV, HBV, HCV, EBV, HSV, HZV, HIV era negativa in tutti i casi; 14 donatori sono risultati sieropositivi per il CMV.

Tutti i donatori presentavano rispetto ai rispettivi riceventi identità per il sistema ABO e "random" isto-incompatibilità per il sistema HLA; 2 casi mostravano un DTT-cross-match linfocitotossico fortemente positivo. Non si è proceduto ad alcun tentativo per ridurre l'immunogenicità dei grafts, alterandone il tessuto linfocitario a mezzo di immunoglobuline anti-linfocitarie poli- o mono-clonali (ALS, ALG, OKT3), ovvero utilizzando altre tecniche di immunomodulazione (pretrattamento immunodepressivo del donatore, irradiazione del donatore e/o del graft, ecc.).

Gli ultimi 13 grafts della presente serie clinica di 43 riceventi di InMvTx comprendevano nella loro configurazione anatomica anche il colon, la cui lunghezza variava in rapporto alla lunghezza ed all'integrità anatomica e funzionale dei segmenti residui del colon nativo. Il colon venne incluso quale segmento distale dei graft intestinali isolati o composti multiviscerali, al fine di migliorare l'assorbimento dei liquidi, nonché di preservare la valvola ileo-ciecale, nel tentativo di diminuire l'elevata incidenza di diarrea e di ipercrescita batterica, frequenti nei riceventi di grafts intestinali o multiviscerali comprendenti l'intestino tenue ma privi del colon.

In conseguenza a rilievi pre-operatori non diagnosticati o di reperti intra-operatori inaspettati, l'intervento chirurgico di prelievo preventivamente pianificato venne aumentato da "SB graft" a "LvSB graft" in 2 casi (4.26%), da "SB graft" a "Mv graft" in 1 caso (2.13%), e da "LvSB graft" a "Mv graft" in 2 casi (4.26%). Inoltre, 2 altri aumenti da "LvSB graft" a "Mv graft" furono programmati ma non realizzati, per indisponibilità degli organi addizionali richiesti: in entrambi i casi, tuttavia, gli originari "LvSB grafts" furono trapiantati con esito favorevole.

Inversamente, in 1 caso il "LvSB graft" programmato pre-operatoriamente venne diminuito a "iSB graft", con trapianto del fegato separato dal graft intestinale in un diverso ricevente.

Il prelievo di grafts intestinali e multiviscerali, ovvero il cambiamento nella loro configurazione anatomica già in precedenza programmata, non ha né interferito né messo a repentaglio il prelievo di altri organi intra- od extra-addominali. In una serie continua di 35 prelievi intestinali/multiviscerali, furono rimossi con successo anche 19 cuori, 4 polmoni, 54 reni, 11 fegati ed 1 pancreas; i rimanenti 24 fegati e 4 pancreas furono prelevati quali componenti di 20 grafts composti fegato/intestino o di 4 grafts multiviscerali (31).

Non sono state registrate complicazioni post-trapianto riferibili alle tecniche di prelievo o ai metodi di preservazione/conservazione, ad eccezione di un caso di pancreatite acuta emorragica secondaria a grave "harvesting injury" in un ricevente di trapianto multiviscerale, che ha richiesto una pancreatectomia totale in urgenza.

La durata del **tempo operatorio complessivo di prelievo** si aggira intorno alle 3-4 ore; quella del **tempo operatorio complessivo di chirurgia di banco** dalle 2 alla 4 ore; il **tempo di ischemia a freddo** dovrebbe essere contenuto al di sotto delle 10 ore per prevenire lesioni da "preservation injury" a carico della componente intestinale del graft. La durata media relativamente contenuta del tempo di ischemia a freddo registrata nella nostra serie clinica e pari a 7.4 ± 2.2 ore (range = 2.8-11.2 ore) riflette la prassi in uso presso il Pittsburgh Transplantation Institute di utilizzare donatori locali nonché di ottimizzare il più rigorosamente possibile il coordinamento cronologico e la sincronizzazione dell'intervento di prelievo e quello di trapianto. A tale proposito, al fine di minimizzare la durata del tempo di ischemia a freddo, l'intervento chirurgico sul ricevente ha solitamente inizio non appena il chirurgo responsabile del prelievo informa il team responsabile del trapianto circa le condizioni di adeguatezza del graft intestinale/multiviscerale.

C.- Intervento sul Ricevente.

a) Trattamento pre-operatorio del ricevente.

Non appena un donatore intestinale o multiviscerale si rende disponibile, oltre al consueto trattamento pre-operatorio di routine come per un candidato di trapianto ortotopico di fegato, tutti i candidati a InMvTx vengono sempre sottoposti a profilassi anti-infettiva sistemica ed a decontaminazione dei segmenti residui del tratto gastro-intestinale nativo. La profilassi anti-infettiva viene realizzata con copertura antibiotica sistemica¹⁸; la decontaminazione selettiva batterica e fungina del tratto gastro-enterico residuo e' attuata con la somministrazione attraverso sondino naso-gastrico degli stessi agenti anti-microbici utilizzati per la decontaminazione intestinale del donatore¹⁹ (34) (Tabella V). I monconi residui del colon e del retto nativi sono irrigati con clisteri evacuativi²⁰ seguiti da irrigazione con soluzioni medicate di agenti anti-microbici²¹. Nei candidati che conservano per intero il proprio tratto gastro-enterico (malattia di Hirschsprung, sindromi da pseudo-ostruzione, sindromi da malassorbimento, sindromi da poliposi) la decontaminazione selettiva batterica e fungina del tratto gastro-enterico viene effettuata con somministrazione di catartici²² attraverso il sondino naso-gastrico; dopo evacuazione, eventualmente potenziata da un clistere evacuativo²⁰, la decontaminazione intestinale selettiva viene completata con la somministrazione di una specifica soluzione antibiotica²¹ attraverso il sondino naso-gastrico.

b) Tecniche chirurgiche di trapianto.

Ogni intervento chirurgico sul ricevente presenta peculiarita' individuali che richiedono differenti tecniche e tattiche chirurgiche, specifiche per ogni singolo caso. Benché tutti gli interventi di trapianto intestinale/multiviscerale differiscano l'uno dall'altro sotto il profilo tecnico e tattico, tuttavia essi si possono in via generale suddividere in 3 categorie principali: trapianto di intestino isolato (iInTx), trapianto combinato di fegato ed intestino (cLvInTx), trapianto multiviscerale propriamente detto (MvTx). La decisione finale circa il tipo di trapianto intestinale/multiviscerale da adottare in uno specifico candidato viene presa al momento della dissezione e della esplorazione preliminare nel ricevente, focalizzando l'attenzione sulle condizioni anatomiche e funzionali del fegato e dei residui gastro-intestinali nativi, come già descritto in precedenza.

La strategia tecnico-tattica fondamentale per l'intervento chirurgico sul ricevente, comune ai tre diversi tipi di trapianto intestinale/multiviscerale, si articola generalmente in tre fasi distinte e successive: nell'ordine, una prima fase preliminare dissettiva/demolitiva intra-addominale, seguita da una seconda fase di anastomosi vascolari, e infine, da una terza fase di ricostruzione intestinale e biliare (1,19-21,24-25,32,46).

La prima fase di **dissezione e di demolizione intra-addominale con rimozione degli organi nativi colpiti da malattia** e' comune a tutti e tre i tipi di intervento. E' solitamente la fase più lunga, più

¹⁸ **Ampicillina:** 1.0 gm (25 mg/kg/dose) ogni 6 hrs; **Cefotaxime:** 1.0 gm (25 mg/kg/dose) ogni 8 hrs; prima dose immediatamente dopo la certificazione di morte cerebrale del donatore; ultima dose all'inizio dell'intervento chirurgico di trapianto.

¹⁹ **"The Mud" ("Il Fango"):** **Anfotericina B:** 500 mg o **Nystatin:** 2.000.000 U.I. + **Polimixina E Solfato (Colistina):** 100 mg + **Gentamicina:** 80 mg; in **Acqua distillata:** 42 mL; somministrazione attraverso sondino naso-gastrico ogni 4 hrs.

²⁰ **Sodio Mono- e Di-Fosfato ("Fleet Enema"):** 118 mL per via rettale x 1; enteroclisma per via rettale x 1, sino ad effluente limpido.

²¹ **"The Mud" ("Il Fango"):** **Anfotericina B:** 500 mg o **Nystatin:** 2.000.000 U.I. + **Polimixina E Solfato (Colistina):** 100 mg + **Gentamicina:** 80 mg; in **Acqua distillata:** 42 mL; somministrazione attraverso sondino rettale ogni 4 ore.

²² **Poli-etilen-Glicole in Soluzione Elettrolitica ("Go-Lytely"):** Donatori adulti: 2000 mL attraverso sondino naso-gastrico @ 30 mL/min; Donatori pediatrici > 10 anni: 1000 mL attraverso sondino naso-gastrico @ 10 mL/min; Donatori pediatrici < 10 anni: 500 mL attraverso sondino naso-gastrico @ 10 mL/min.

complessa ed emorragica dell'intero intervento di trapianto intestinale/multiviscerale. Come già descritto in precedenza, fatta eccezione per i candidati affetti da sindromi pseudo-ostruttive, da malassorbimento o da poliposi, i quali possono presentare una cavità addominale chirurgicamente vergine senza gli esiti di pregresse chirurgie, la maggior parte dei pazienti candidati a InMvTx presenta una lunga storia di pregressi multipli interventi chirurgici intra-addominali per resezioni intestinali, procedure di allungamento intestinale, complicazioni di ordine ostruttivo e/o settico, con conseguente contrazione della capacità del cavo addominale e formazione di diffuse e tenaci aderenze intra- e retro-peritoneali, configuranti il quadro anatomopatologico dell' "addome congelato". Oltre a ciò, le sequele della malattia primaria del paziente e le conseguenze delle pregresse operazioni (enterostomie dirette ed indirette, drenaggi peritoneali e biliari, fistole entero-enteriche ed entero-cutanee, cirrosi epatica con ipertensione portale, trombosi dei sistemi vascolari splanchnico e/o cavale inferiore) possono complicare ulteriormente la già difficile dissezione e rimozione degli organi nativi residui colpiti da malattia.

La seconda fase di esposizione e di anastomosi dei peduncoli vascolari con riperfusione del graft differisce in ciascuno dei tre tipi InMvTx, in base al differente livello topografico della sede dell'afflusso arterioso e dell'efflusso venoso, nonché dell'eventuale necessità, nel caso di cLvInTx, di uno shunt porto-cavale temporaneo o permanente, per il drenaggio dell'efflusso venoso splanchnico dagli organi nativi dell'addome superiore (esofago addominale, stomaco, duodeno, pancreas, milza) che non vengono solitamente rimossi ma rimangono in situ. Espletate le anastomosi vascolari, si procede alla riperfusione del graft: l'afflusso arterioso viene declampato per primo, consentendo al sangue di perfondere completamente il letto vascolare del graft. Al fine di evitare le complicazioni configuranti la cosiddetta "sindrome da riperfusione" (ipotensione, iperkaliemia ed acidosi), il sangue che perfonde inizialmente il graft viene drenato all'esterno del letto vascolare dello stesso, attraverso la vena mesenterica superiore (nel ilnTx) o la vena cava sotto-epatica (nel cLvInTx e MvTx), le cui anastomosi sono lasciate temporaneamente parzialmente aperte, evitando in tal modo che la soluzione di conservazione stagnante all'interno del letto vascolare del graft e carica di cataboliti tossici emodinamicamente attivi possa improvvisamente inondare la circolazione sistemica.

La terza fase di ricostruzione gastro-intestinale e biliare è comune e fondamentalmente simile in tutti e tre i tipi di InMvTx: ciò che varia è solo il livello della sede delle entero-anastomosi prossimale e distale. Nel ilnTx e nel cLvInTx, a seconda della lunghezza e della qualità del residuo moncone gastro-enterico nativo prossimale, la continuità del tratto alimentare prossimale viene ricostruita anastomizzando la porzione sana più distale ed accessibile del tubo gastro-enterico superiore del ricevente (monconi gastrico, duodenale o digiunale residui) all'estremità prossimale del digiuno del graft (gastro-, duodeno-, digiuno-digiunostomia); la gastro-digiuno-stomia viene solitamente confezionata con un'anastomosi latero-laterale; la duodeno-digiuno-stomia e la digiuno-digiuno-stomia sono eseguite con un'anastomosi latero-laterale, termino-laterale o termino-terminale. Nel MvTx, invece, la continuità del tratto alimentare prossimale viene ricostruita con una anastomosi tra l'esofago addominale distale o il moncone del fondo gastrico residuo del ricevente e lo stomaco del graft (esofago-gastro-stomia latero-terminale o gastro-gastro-stomia termino-terminale). In base alla lunghezza ed alla qualità del residuo moncone procto-colico nativo nel ricevente, e a seconda che il colon sia incluso nel graft, l'anastomosi intestinale distale viene solitamente confezionata tra l'estremità intestinale distale del graft (ileo terminale o colon del donatore) e la porzione sana più prossimale del residuo moncone intestinale nativo (ileo terminale, colon ascendente, trasverso, discendente, sigmoideo o retto del ricevente). Se la lunghezza della componente colica del graft viene limitata al colon ascendente, trasverso e discendente, con esclusione del colon sigmoideo, la rivascolarizzazione attraverso l'arteria mesenterica inferiore non è necessaria.

Nei riceventi privi del proprio segmento sigmoido-rettale viene di necessità confezionata una ileostomia o una colostomia terminale definitiva. In due pazienti pediatrici affetti da poliposi familiare e da malattia di Hirschsprung, venne eseguito un intervento di "pull-through" colo-rettale, utilizzando l'intera lunghezza del colon del donatore e conservando l'integrità funzionale degli sfinteri ano-rettali del ricevente.

Diversi tipi di enterostomie vengono utilizzate con il duplice scopo del monitoraggio (ispezione, esplorazione digitale ed endoscopica, biopsia) e della decompressione del graft gastro-enterico trapiantato. Con il maturare delle conoscenze cliniche ed il progredire dell'esperienza chirurgica, l'utilizzazione e le modalità di costruzione dei diversi tipi di enterostomia esterna e di drenaggio gastro-intestinale hanno subito una graduale evoluzione (20,33).

All'inizio della nostra esperienza clinica, nei primi 5 pazienti di questa serie, entrambe le estremità del graft intestinale trapiantato furono esteriorizzate confezionando una digiuno-stomia prossimale ed una ileo-stomia distale temporanee, utilizzando la tecnica dell'ansa defunzionizzata diretta ad Y sec. Roux ("chimney technique") (19). Successivamente (casi # 6 - 29), venne confezionata la sola ileostomia distale, sostituendo la digiuno-stomia prossimale con una digiunostomia indiretta su tubo, associata o meno ad una concomitante gastro-stomia indiretta su tubo. Le suddette enterostomie esterne indirette su tubo furono entrambe confezionate per provvedere una efficace decompressione gastro-digiunale nonché una nutrizione enterale digiunostomica, ambedue necessaria durante il periodo post-operatorio precoce.

Più recentemente, nei primi 10 dei 13 riceventi di grafts comprendenti il colon, venne eseguita sul colon trasverso del graft una colostomia su ansa defunzionizzata diretta ad Y sec. Roux ("chimney technique"). Tale soluzione tecnica comportava però una significativa perdita di liquidi attraverso la colostomia, con conseguente necessità di rimpiazzo idrico-elettrolitico per via endovenosa; oltre a ciò l'esplorazione endoscopica della valvola ileo-ciecale e dell'ileo distale attraverso la suddetta colostomia risultava particolarmente indaginosa se non addirittura impossibile. Per tali ragioni, negli ultimi 3 riceventi di grafts comprendenti il colon venne eseguita un'anastomosi colo-clica termino-terminale senza alcuna colostomia esterna, sostituita invece da una ileostomia distale su ansa defunzionizzata invertita anti-peristaltica ad Y sec. la tecnica di Bishop-Koop, utilizzando l'ileo terminale. Tale ileostomia presenta il vantaggio di ridurre sensibilmente le perdite di fluidi intestinali attraverso la entero-stomia, nonché di facilitare notevolmente l'esplorazione endoscopica sia dell'ileo terminale che del colon. Le varie enterostomie esterne vengono successivamente smontate entro un lasso di tempo compreso tra 2 ed 11 mesi dall'avvenuto trapianto, utilizzando un approccio extra-peritoneale.

Solo in caso di LvInTx la ricostruzione bilio-digestiva viene eseguita confezionando una coledoco- o meglio epatico-digiunostomia termino-laterale su ansa defunzionizzata alla Roux. Nel corso di MvTx, invece, si procede ad un drenaggio biliare esterno temporaneo, a mezzo di un tubo transcistico introdotto entro il lume del coledoco, al fine di evitare o di ridurre le potenziali e talora fatali complicanze pancreatiche postoperatorie. A ciò viene associata una splenectomia e una piloromiectomia o piloroplastica, se queste non sono già state eseguite in precedenza al banco.

La terza fase viene infine completata con una colecistectomia e una appendicectomia, eseguita in tutti i casi sul fegato e sul cieco nativo o trapiantato, al fine di evitare complicanze infettive acute post-operatorie.

b₁) Trapianto di intestino isolato (Fig.1).

1) dissezione/demolizione intra-addominale e rimozione degli organi nativi colpiti da malattia.

Nel ilnTx la dissezione intra-addominale e l'esposizione delle strutture vascolari sono solitamente facilitate dall'assenza di ipertensione portale. L'accesso e l'esposizione della cavità addominale sono forniti da una lunfa laparotomia mediana xifo-pubica, eventualmente allargata se necessario con una incisione laparotomica trasversa sotto-costale mono- o bi-laterale. Le estese e diffuse aderenze conseguenti alla patologia intestinale primaria e/o secondarie ai pregressi multipli interventi chirurgici ed alle iterative complicazioni vengono disseccate e sezionate con cautela. I segmenti residui del tratto gastro-enterico nativo vengono identificati e accuratamente dissecati: solitamente essi sono rappresentati dallo stomaco, dal duodeno in continuità con un breve moncone digiunale, e da un segmento di lunghezza variabile dell'ileo terminale o del colon. La maggior parte dei pazienti affetti da "sindrome da intestino corto" ha già subito in precedenza una o più resezioni intestinali: in questi casi pertanto si cerca di conservare il più possibile quanto rimane del duodeno, dell'intestino tenue e del colon, a patto che essi siano anatomico-patologicamente e funzionalmente normali. Viceversa, nei pazienti con porzioni residue dell'intestino tuttora affette dalla patologia intestinale primaria si procede alla rimozione dei segmenti residui ammalati, completando la bonifica intestinale a mezzo di una enterectomia radicale. Analogamente, nei pazienti affetti da sindrome da pseudo-ostruzione, da malassorbimento o da poliposi, i quali solitamente conservano l'intero tratto gastro-intestinale, si procede all'enterectomia radicale totale dell'intestino tenue e del colon.

2) esposizione dei peduncoli vascolari nativi, anastomosi vascolari, riperfusione del graft.

I monconi vascolari residui della vena mesenterica superiore e della vena splenica, nonché la confluenza spleno-mesenterica nella vena porta prossimale a livello della faccia posteriore del collo pancreatico, vengono identificati, accuratamente dissecati ed esposti, insieme al contorno postero-laterale destro della vena porta sovra-pancreatica nello spessore del legamento epato-duodenale (Fig.1, inserto sinistro). Il segmento infrarenale dell'aorta addominale, prossimalmente all'arteria mesenterica inferiore, viene dissecato ed esposto prima di portare il graft intestinale sul campo operatorio.

Dapprima si confeziona l'anastomosi arteriosa con una sutura continua latero-terminale tra la parete anteriore dell'aorta infrarenale del ricevente e il moncone dell'arteria mesenterica superiore del graft, con (Fig.1, inserto destro) o senza (Fig.1, figura principale) l'interposizione di un graft arterioso iliaco qualora fosse tecnicamente indicato (20).

L'efflusso venoso dal graft intestinale puo' essere scaricato sia entro il sistema venoso portale, sia entro la vena cava inferiore sopra-renale infra-epatica del ricevente. Quando tecnicamente possibile (n= 14 casi su 15), il moncone scheletrizzato della vena mesenterica superiore o della vena porta del graft viene preferibilmente suturato con un'anastomosi termino-terminale al residuo moncone venoso mesenterico superiore del ricevente, ovvero con un'anastomosi termino-laterale a livello della confluenza spleno-mesenterica del ricevente (Fig.1, inserto destro) o con un'anastomosi termino-laterale a livello del contorno postero-laterale destro della vena porta del ricevente, entro l'ilo epatico nello spessore del legamento epato-duodenale ("piggy-back technique") (47) (Fig1, figura principale ed inserto destro). Si ritiene infatti che il drenaggio dell'efflusso venoso del graft entro il sistema portale del ricevente, a differenza dello scarico venoso dello stesso entro la vena cava inferiore, sia vantaggioso in quanto consentirebbe il trasporto di fattori epato-trofici al fegato (1,48-49) oltre a consentire altri vantaggi di natura immunologica (50-52). Se il suddetto drenaggio venoso del graft entro il sistema portale del ricevente non e' tecnicamente possibile a causa di discrepanze dimensionali o di difficili rapporti anatomico-chirurgici, in tal caso l'efflusso venoso dal graft viene scaricato entro il sistema cavale inferiore, confezionando uno shunt porto-cavale latero-laterale a livello della vena cava inferiore sopra-renale infra-epatica (n= 1 caso) (fig1, inserto destro).

3) ricostruzione intestinale.

L'estremita' prossimale digiunale del graft viene suturata con anastomosi latero-laterale (Fig1, inserto sinistro), termino-laterale o, preferibilmente, termino-terminale (Fig.1, figura principale) o allo stomaco, o al duodeno o al moncone digiunale residuo del ricevente. L'estremita' distale, ileale o colica, del graft intestinale viene suturata al moncone residuo nativo o dell'ileo terminale, o del colon trasverso, discendente, sigmoideo, o del retto del ricevente. Nei pazienti sottoposti a procto-retto-colectomia totale e come tali privi di moncone retto-sigmoideo, si procede ad una ileo-stomia o colo-stomia terminale definitiva. Una ileo-stomia distale temporanea, secondo la tecnica dell'ansa defunzionizzata diretta isoperistaltica ad Y di Roux ("chimney technique"), o preferibilmente, una ileostomia distale temporanea su ansa defunzionizzata invertita anti-peristaltica ad Y sec. la tecnica di Bishop-Koop (Fig1, tavola principale), associata o meno ad una colostomia diretta su ansa defunzionizzata ad Y e ad una digiunostomia indiretta su tubo (Fig.1, tavola principale e d inserto sinistro), con o senza una gastro-stomia indiretta su tubo, vengono confezionate rispettivamente per il monitoraggio, la decompressione e la nutrizione enterostomica del graft intestinale. Una colecistectomia ed una appendicectomia completano l'intervento di ilnTx.

b₂) Trapianto combinato di fegato ed intestino (Fig.2).

Il cLvnTx presenta rispetto al precedente maggiori difficolta' tecnico-tattiche. A differenza del ilnTx, il cLvnTx comporta la rimozione del fegato nativo, con conseguente fase anepatica ed alterazioni di ordine emodinamico e metabolico. Oltre a cio', ad epatectomia espletata, occorre provvedere allo scarico dell'efflusso venoso dagli organi nativi addominali superiori (esofago addominale, stomaco, duodeno, pancreas, milza), che vengono solitamente conservati e mantenuti in situ. Inoltre, la dissezione intra-addominale preliminare e' solitamente assai piu' emorragica e rischiosa, a causa delle estese aderenze riccamente vascolarizzate, della congestione dei diffusi circoli venosi collaterali secondari all'ipertensione portale, e della coagulopatia epatica, condizioni queste frequentemente riscontrate in tali candidati.

1) dissezione/demolizione intra-addominale e rimozione degli organi nativi colpiti da malattia.

Nei pazienti candidati al cLvnTx il fegato ed i residui dell'intestino nativo vengono rimossi ma gli organi dell'addome superiore (esofago addominale, stomaco, duodeno, pancreas, milza) debbono essere conservati (Fig.2, tavola principale). I segmenti intestinali residui del ricevente (giunzione duodeno-digiunale, digiuno prossimale, ileo distale o moncone colo-rettale distale), vengono identificati, dissecati con cura, conservati e mantenuti in situ se in condizioni normali, ovvero resecati se tuttora affetti dalla primitiva malattia intestinale. L'epatectomia del fegato nativo puo' essere effettuata o rimuovendo (tecnica standard) o preferibilmente conservando (tecnica "piggy-back") (53) la vena cava inferiore retro-epatica. Se si adotta questa ultima tecnica, si evita il ricorso al by-pass veno-venoso (54) necessario per drenare il sangue dai sistemi venoso splanchnico e cavale inferiore verso il cuore destro. Questa tecnica presenta l'ulteriore vantaggio di non dover procedere alla cannulazione dei tronchi venosi centrali, che in tali pazienti risultano spesso estesamente trombosi per pregresse complicazioni da TPN protratta, ovvero, se tuttora pervii, debbono essere assolutamente risparmiati in vista di una futura TPN post-operatoria di mantenimento temporaneo. Dopo dissezione dell'ilo epatico, viene confezionato uno shunt porto-cavale termino-laterale, temporaneo o persistente, onde decomprimere e drenare l'efflusso venoso proveniente dagli organi dell'addome superiore del ricevente che non vengono espianati (Fig.2, inserto destro) (55). Tale shunt porto-cavale viene solitamente realizzato durante le fasi iniziali della dissezione intra-addominale, al fine di minimizzare emorragie profuse potenzialmente mortali secondarie all'espianato del fegato e dei residui intestinali nativi in presenza di una grave ipertensione portale non drenata.

2) esposizione dei peduncoli vascolari nativi, anastomosi vascolari, riperfusione del graft,

L'aorta sotto-renale viene dissecata ed esposta come precedentemente descritto. Il segmento sub-diagrammatico della vena cava inferiore ovvero il suo intero tratto sovra-renale retro-epatico vengono dissecati, solati ed esposti utilizzando rispettivamente la tecnica standard o la tecnica "piggy-back" di epatectomia. Dapprima si ricostruisce lo scarico venoso del graft composito: se l'epatectomia del fegato nativo viene eseguita con la rimozione in blocco della vena cava retroepatica, tale segmento cavale viene ritrapiantato con il graft composito, utilizzando la tecnica standard di trapianto epatico; se invece l'epatectomia sul ricevente viene eseguita conservando il segmento retro-epatico della vena cava inferiore e la confluenza cavale delle vene sovra-epatiche native, allora lo scarico venoso dal graft composito epato-intestinale viene confezionato anastomizzando termino-lateralmente il moncone cavale sovra-epatico del graft alla vena cava inferiore del ricevente, a livello della confluenza epato-cavale (tecnica "piggy-back"); in questo caso, il moncone cavale inferiore sottoepatico del graft viene chiuso con una legatura per trasfissione, dopo la riperfusione ed il "venting" del

graft (Fig.2, tavola principale). Successivamente viene ricostruito l'afflusso arterioso al graft, anastomizzando latero-terminalmente il

contorno anteriore dell'aorta infra-renale del ricevente al "patch" aortico secondo Carrel del peduncolo arterioso del graft, comprendente entrambi gli orifici di origine del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore. Se non e' gia' stato in precedenza eseguito al banco, si provvede a questo punto all'interposizione di un graft di aorta addominale o toracica (Fig. 2, tavola principale), ovvero di un graft biforcuto di arteria iliaca (Fig. 2, inserto destro) prelevati dal medesimo donatore, al fine di allungare il condotto arterioso comune del graft, spesso troppo breve. Il graft viene infine ripulito dopo declampaggio arterioso ed adeguato "venting" del graft attraverso il suo moncone cavale sotto-epatico lasciato a tal fine temporaneamente beante. Come si e' visto, nel cLvInTx l'asse venoso portale tra l'intestino ed il fegato del donatore viene conservato intatto. Pertanto, sebbene lo shunt porto-cavale precedentemente confezionato possa essere lasciato in via definitiva (Fig. 2, inserto destro), e' preferibile dopo la ripulitura del graft smontarlo e riconvertirlo ad uno shunt porto-portale, con una anastomosi termino-terminale tra il moncone portale del ricevente drenante l'efflusso venoso dagli organi nativi dell'addome superiore ed il contorno postero-laterale sinistro della vena porta del graft (tecnica "piggy-back") (Fig.2, tavola principale) (47). Il suddetto shunt porto-portale consente l'afflusso al fegato trapiantato di importanti fattori epato-trofici con conseguenti vantaggi metabolici (1,48-49). I fattori limitanti anatomico-chirurgici, che possono impedire tale riconversione dallo shunt porto-cavale temporaneo allo shunt porto-portale definitivo, sono essenzialmente rappresentati dalla brevità del moncone portale residuo del ricevente e dal calibro ridotto della vena porta del graft.

3) ricostruzione biliare ed intestinale.

La ricostruzione della continuita' intestinale viene realizzata nello stesso modo del InTx. Poiche' la via biliare principale e' stata sezionata nel corso del prelievo del graft composito epato-intestinale, la continuita' bilio-digestiva viene conseguentemente ricostruita con una coledoco- o epato-digiuno-stomia termino-laterale su ansa defunzionizzata ad Y sec. Roux (Fig.2, tavola principale).

b₃) Trapianto multiviscerale (Fig.3).

Il MvTx puo' essere interpretato quale un trapianto "cluster" allargato, con incorporazione della maggior parte degli visceri gastro-intestinali.

1) dissezione/demolizione intra-addominale e rimozione degli organi nativi colpiti da malattia.

In tutti i riceventi di MvTx viene eseguita una estesa "exenteratio abdominis". Fatta eccezione per i pazienti affetti da sindromi da pseudo-ostruzione, da malassorbimento o da poliposi, i quali solitamente conservano per intero il proprio tratto gastro-intestinale entro una cavita' addominale integra non violata da pregressi interventi chirurgici, l'exenteratio addominale totale costituisce costantemente un intervento di estrema difficolta', profusamente emorragico, che spesso mette a repentaglio la stessa vita del ricevente. Cio' e' tanto piu' vero per quei pazienti affetti da sindrome di Budd-Chiari, da trombosi diffuse delle vene splancniche, sovra-epatiche e della cava inferiore, con conseguente grave ipertensione venosa negli omologhi distretti vascolari. L'epatectomia del ricevente viene solitamente eseguita con tecnica "piggy-back", evitando in tal modo il ricorso al by-pass veno-venoso. L'exenteratio addominale totale comporta a sua volta la rimozione dell'intero tratto gastro-enterico dalla giunzione esofago-gastrica al giunto sigmoido-rettale, nonche' l'exeresi del blocco duodeno-pancreato-splenicico mediante una duodeno-pancreato-splenectomia totale.

2) esposizione dei peduncoli vascolari nativi, anastomosi vascolari, ripulitura del graft.

Come nel cLvInTx, l'efflusso venoso del graft viene ricostruito per primo, con una anastomosi termino-laterale tra il moncone della vena cava sovra-epatica del graft e la vena cava inferiore sotto-diaframmatica del ricevente, a livello del confluente sovra-epatico-cavale opportunamente disseccato e conservato, secondo la tecnica "piggy-back". L'afflusso arterioso al graft multiviscerale viene successivamente confezionato con una anastomosi latero-terminale tra il contorno anteriore della aorta sotto-renale o dell'aorta peri-celiaca ed il condotto arterioso comune del graft. A differenza del cLvInTx, nel MvTx lo shunt porto-cavale temporaneo e la sua successiva riconversione a shunt porto-portale definitivo non vengono eseguiti, in quanto tutti gli organi del ricevente drenanti entro il distretto venoso splancnico vengono rimossi nel corso della exenteratio addominale totale.

3) ricostruzione intestinale e drenaggio bilare.

La continuita' prossimale del tratto alimentare viene ricostruita con una anastomosi tra l'esofago addominale distale o l'esiguo moncone del fondo gastrico residuo del ricevente e lo stomaco del graft (esofago-gastro-stomia latero-terminale o gastro-gastro-stomia termino-terminale)

Essendo lo stomaco del graft totalmente vagotomizzata, si procede a questo punto ad una piloro-miotomia o ad una piloro-plastica (Fig.1c), se cio' non e' gia' stato eseguito in precedenza al "back-table". La continuita' distale del tratto intestinale viene ristabilita come nel InTx e nel cLvInTx. Nel MvTx l'ilo epatico viene lasciato intatto: non si rende quindi necessaria una ricostruzione bilio-digestiva come nel cLvInTx. Tuttavia, al fine di minimizzare il rischio di pancreatite acuta post-operatoria, si procede ad una diversione temporanea della bile a mezzo di un drenaggio esterno trans-cisticodella via biliare principale (Fig.3).

c) Varianti tecniche e rifinimenti chirurgici.

Con il maturare dell'esperienza clinica e ed il progredire della tecnica chirurgica (56), sono state introdotte via via alcune modificazioni e perfezionamenti:

1) prelievo del graft multiviscerale.

Attualmente non vengono piu' prelevati geafts di intestino isolato o grafts composti di fegato e intestino. La prassi attualmente in uso presso il Pittsburgh Transplantation Institute consiste, come si e' detto, nell'estensivo prelievo in massa di un graft multiviscerale, (comprendente esofago addominale, stomaco, duodeno, fegato, pancreas, digiuno, ileo colon e talora anche i reni: exenteratio abdominis radicale), indipendentemente dalla configurazione anatomica e dalla composizione in organi programmate in anticipo per lo specifico graft di quel determinato ricevente. La successiva dissezione ed isolamento di organi individuali, ovvero il confezionamento di grafts composti multiviscerali viene eseguito al "back-table", a prelievo del graft multiviscerale espletato e in corso di dissezione e di espianto nel ricevente, sulla base delle reali necessita' di organi singoli o di grafts composti multiviscerali, dettate dal quadro anatomico-chirurgico, ormai perfettamente noto e definito, del ricevente.

2) aggiunta del colon quale segmento distale della componente intestinale del graft.

Al fine di minimizzare la gravita' della diarrea e della deidratazione post-operatoria nonche' di ridurre il rischio della ipercrescita batterica ileale, il colon in continuita' con la valvola ileo-ciecale viene attualmente prelevato e trapiantato di routine (n = 13 casi). L'irrorazione arteriosa del colon, che deve essere accuratamente preservata, si fonda sulle branche coliche dell'arteria mesenterica superiore ed inferiore, nonche' sull'arcata arteriosa marginale (arcata di Drummond-Riolano); l'efflusso venoso si avvale dei rami tributari della vena mesenterica superiore ed inferiore.

3) embolizzazione arteriosa pre-operatoria.

La dissezione della cavita' addominale del ricevente e la rimozione degli organi nativi o trapiantati, in presenza di una coesistente grave ipertensione venosa secondaria alla trombosi dei sistemi venosi splanchnico e cavale inferiore, puo' comportare emorragie catastrofiche, principalmente legate all'impossibilita' di controllare prontamente ed efficacemente l'afflusso arterioso splanchnico a mezzo di un clampaggio chirurgico dei peduncoli arteriosi, situati in profondita' e difficili da esporre. Dopo il decesso di due candidati al MvTx per emorragia infrenabile intra-operatoria, al fine di ridurre il rischio, si e' proposto un approccio combinato radiologico e chirurgico: dopo anestesia generale del candidato al MvTx, le arterie destinate agli organi che debbono essere rimossi (asse celiaco, arteria mesenterica superiore e loro rami) vengono embolizzate radiologicamente; successivamente la dissezione e la resezione degli organi nativi possono essere espletate in un campo chirurgico praticamente esangue.

4) efflusso venoso portale dal graft.

Nel ilnTx l'efflusso venoso del graft puo' essere drenato anastomizzando il moncone scheletrizzato della vena porta o della vena mesenterica superiore del graft termino-terminalmente al moncone residuo della vena mesenterica superiore del ricevente; ovvero termino-lateralmente, alla confluenza spleno-mesenterica o al contorno postero-laterale destro della vena porta del ricevente (tecnica "piggy-back") (47). Se il suddetto drenaggio "portale" non e' tecnicamente realizzabile a causa di discrepanze dimensionali o di difficili rapporti anatomico-chirurgici, lo scarico venoso dal graft viene drenato entro il sistema cavale inferiore, confezionando uno shunt porto-cavale termino-laterale definitivo a livello della vena cava inferiore sopra-renale infra-epatica (n = 1 caso). Nel cLvnTx, se per motivi di ordine tecnico lo shunt porto-cavale temporaneo preventivamente confezionato non puo' essere riconvertito a shunt porto(ricevente)-portale(graft), tale riconversione porto-portale puo' essere omessa con un buon margine di sicurezza, nonostante alcuni importanti fattori epatotrofici secreti dal pancreas nativo vengano by-passati e non giungano conseguentemente al fegato trapiantato.

5) anastomosi intestinali.

All'inizio della nostra esperienza clinica, la maggior parte delle anastomosi intestinali erano eseguite con suture latero-laterali o termino-laterali. Attualmente pero', sulla base di alcuni rilievi sperimentali nel cane, la tecnica di anastomosi intestinale oggi in uso e' quella termino-terminale, allo scopo di migliorare la motilita' del graft gastro-intestinale.

6) enterostomie di decompressione e di scarico.

I procedimenti chirurgici di decompressione e di scarico gastro-intestinale oggi utilizzati in tutti i InMvTx sono rappresentati dalla digiuno-stomia con o senza gastro-stomia, unitamente alla ileo-stomia distale su ansa defunzionizzata invertita anti-peristaltica ad Y sec. la tecnica di Bishop-Koop, utilizzando l'ileo terminale, con, o piu' spesso senza, una colo-stomia su ansa defunzionizzata diretta isoperistaltica ad Y sec. Roux ("chimney technique"). La ileo-stomia distale sec. Bishop-Koop facilita i procedimenti endoscopici sull'ileo e sul colon, riducendo altresì lo scarico di liquidi intestinali attraverso lo stoma. La digiuno-stomia indiretta prossimale su tubo, associata o meno ad una gastro-stomia su sondino, sono confezionate routinariamente al fine di decompressione gastro-intestinale e di nutrizione enterale attraverso sonda nel periodo post-operatorio precoce.

7) chiusura della parete addominale.

I pazienti affetti da lungo tempo da "sindrome da intestino corto" presentano solitamente una cavita' addominale contratta e di volume ridotto. Conseguentemente, la sutura della parete addominale, al termine del InMvTx, non e' talora tecnicamente realizzabile sia per mancanza di spazio, sia per mancanza di tessuti ad elevata resistenza meccanica (fascia, muscoli), spesso sostituiti da deboli ed anelastici tessuti fibrosi cicatriziali. In questi casi e' sufficiente la semplice sutura mono-strato della cute, confezionando estesi lembi cutanei, scollati dalle regioni anteriori e postero-laterali dell'addome e del torace. Se neppure la sutura cutanea

e' tecnicamente possibile, possono essere usati lembi cutaneo-muscolari pedunculati scollati dalle regioni crurali, ovvero protesi temporanee di materiale plastico (rete rinforzata di Marlex-Silastic).

La durata complessiva dell' intervento chirurgico sul ricevente e' generalmente assai

protratta, variando dalle 8 alle 18 ore; al contrario, il tempo richiesto per l'esecuzione delle anastomosi vascolari (**tempo di ischemia a caldo**) e' relativamente breve, inferiore in genere ai 30' minuti.

VI.- MONITORAGGIO E TRATTAMENTO POST-OPERATORIO.

Il decorso postoperatorio dei pazienti sottoposti a InMvTx e' solitamente assai travagliato e spesso drammatico, specie in quei pazienti che prima del trapianto presentano un grave deterioramento del proprio "performance status" e scompenso severo di piu' organi e sistemi, condizioni cliniche queste che possono persistere nel periodo post-operatorio, pur in presenza di trapianto perfettamente funzionante. Il decorso post-operatorio e' generalmente piu' turbolento per il cLvMvTx ed il MvTx che non per il InTx, il quale presenta solitamente un quadro clinico meno grave (34,57).

Di conseguenza, il monitoraggio ed il trattamento post-operatorio di questi pazienti richiedono un approccio assai tempestivo ed aggressivo, con coinvolgimento multidisciplinare di diverse competenze mediche (chirurgia, anestesia, terapia intensiva, medicina interna, radiologia, anatomia patologica, ecc.) ed infermieristiche. Essi richiedono inoltre, talora per periodi di tempo protratti, il ricovero in terapia intensiva, con facile disponibilita' ed accesso a molteplici strutture e modalita' diagnostiche (sorveglianza immunologica ed infettivologica continua, sofisticato monitoraggio emodinamico, broncoscopia e lavaggio bronco-alveolare, trombo-elasto-grafia, endoscopia gastro-enterologica, radiologia invasiva e non-invasiva, isto-patologia, tests di laboratorio ripetuti ed in urgenza, ecc.), nonche' a trattamenti terapeutici tempestivi ed adeguati (terapia immuno-soppressiva ed antibiotica; modalita' avanzate di ventilazione meccanica e di terapia respiratoria; emodialisi, emofiltrazione e plasmateresi; supporto idro-elettrolitico e nutrizionale; chirurgia d'urgenza per complicazioni acute, assistenza infermieristica attenta e specializzata).

Il requisito piu' importante, tuttavia, e' rappresentato dall'impegno rigoroso, continuo e diligente al monitoraggio ed al trattamento del paziente, sia da parte del personale medico che da parte del personale infermieristico. Ogni sintomo soggettivo o disturbo segnalato dal paziente, nonche' ogni nuovo segno obiettivo o cambiamento nel quadro clinico del paziente deve essere sempre considerato con estrema attenzione, criticamente valutato e perseguito con tenacia sino al conseguimento della diagnosi o alla sua risoluzione (27).

Benche' talora difficile da formulare, la diagnosi precoce delle complicazioni post-operatorie rappresenta il principale fattore di successo nella chirurgia del InMvTx, costituendo la "*conditio sine qua non*" per un tempestivo, efficace e mirato trattamento terapeutico. Il monitoraggio post-operatorio dei riceventi di InMvTx e' rivolto alla diagnosi la piu' precoce possibile delle **complicanze**, in particolare **di natura immunologica** (rigetto acuto, rigetto cronico, GVHD) ed **infettiva** (infezioni opportunistiche, batteriche, fungine e virali). Esso e' anche volto al controllo della funzionalita' del graft trapiantato, con particolare riguardo alle funzioni di **assorbimento**, di **secrezione** e di **motilita'** del tratto gastro-enterico trapiantato, che si riflettono direttamente sull'equilibrio idro-elettrolitico e sullo stato nutrizionale del paziente. In caso di trapianto multiviscerale, al monitoraggio della componente gastro-enterica si associa costantemente il controllo degli altri organi trapiantati (fegato, pancreas, rene, midollo osseo), con protocolli di monitoraggio specifici per ogni singolo organo (58).

A.- Trattamento Post-Operatorio.

Il trattamento post-operatorio precoce dei riceventi di InMvTx segue protocolli standard di terapia intensiva trapiantologica, i cui aspetti piu' rilevanti sono rappresentati dalla immunosoppressione, dalla profilassi infettiva, dal supporto nutrizionale, nonche' dalla terapia gastro-enterologica, respiratoria, renale ed idro-elettrolitica.

a) Immunosoppressione.

Il medesimo regime immunosoppressivo viene utilizzato in ciascuno dei tre diversi tipi di InMvTx (19-20,27-29,33).

a₁) Profilassi e terapia immunosoppressiva di mantenimento.

L'induzione e la terapia immunosoppressiva di mantenimento si valgono di due e talora di tre agenti farmacologici: FK-506, steroidi ed azathioprina (60-61) (Tabella VI).

1) FK-506.

Quale agente immunosoppressivo principale, esso viene somministrato gia' intra-operatoriamente dopo declampaggio e rivascularizzazione del graft, alla dose di 0.15 mg/kg/giorno, per infusione endovena continua nelle 24 ore. Ad 1-2 settimane dal trapianto, con la ripresa della funzionalita' gastro-enterica (ripresa della motilita' e dell'assorbimento gastro-intestinale, diminuzione dello scarico stomale), dopo avere controllato l'integrita' delle anastomosi chirurgiche gastro-intestinali a mezzo di indagini contrastografiche e conseguente inizio della alimentazione enterale, si passa alla somministrazione enterale del farmaco per via orale o digiunostomica, alla dose di 0.3 mg/kg/giorno, suddivise in due dosi giornaliere, con graduale riduzione della dose endovenosa, graduale incremento del dosaggio enterale e sovrapposizione delle due posologie nell'arco di diversi giorni. Poiche' l'assorbimento del FK-506 somministrato per via enterale e' indipendente dalla circolazione entero-epatica della bile, si possono raggiungere adeguati livelli plasmatici di FK-506 gia' nel decorso post-operatorio precoce (84-86). Considerando che nei riceventi di InMvTx l'incidenza degli episodi di rigetto e' sensibilmente piu' elevata di quella registrata nei riceventi di trapianto epatico, la prassi attualmente in uso e' quella di somministrare dosi piu' elevate di FK-506 al fine di ottenere concentrazioni plasmatiche piu' alte nei riceventi di InMvTx rispetto a quelli di OLTx (58,87-89). Il livello plasmatico efficace ("12 hrs trough level") e' di 3-5 ng/ml nel decorso peri-operatorio e post-operatorio precoce (prime 4 settimane), durante il quale la somministrazione avviene per via endovenosa continua; nel periodo post-operatorio tardivo (1-3 mesi), con la ripresa della somministrazione enterale od orale, il livello plasmatico viene ridotto a livelli inferiori (2-3 ng/ml); livelli ancora piu' bassi (1-2 ng/ml) vengono solitamente mantenuti nel corso del successivo follow-up (dopo 3 mesi dall'avvenuto trapianto). Continue regolazioni nella posologia del farmaco sono richieste sulla base dei valori del livello plasmatico, di una eventuale reazione di rigetto, della positivita' piu' o meno elevata del cross-match linfocitotossico, della coesistenza di una complicanza infettiva, del livello di funzionalita' epatica e renale, della presenza di complicanze nefro- e neurotossiche da iperdosaggio.

2) steroidi.

- **steroidi per via endovenosa** : sono rappresentati dal **6-metil-prednisolone (Solu-Medrol)** e dall' **idrocortisone (Solu-Cortef)**. Il 6-metil-prednisolone (riceventi adulti, riceventi pediatrici > 30 kg) o l'idrocortisone (riceventi pediatrici < 30 kg) viene somministrato per-operatoriamente a bolo endovena alla dose di 1.0 gm all'atto del declampaggio e della riperfusione del graft. A partire dalla prima giornata post-operatoria viene iniziato un "taper cycle" con 6-metil-prednisolone (riceventi adulti e pediatrici) della durata di 5 giorni ²³. La

²³ "Steroid Taper Cycle" con 6- metil-prednisolone:

- *Adulti e Bambini > 30 kg*: 1a giornata post-operatoria (GPO): 50 mg/6 ore ev x 4 dosi; 2ª GPO: 40 mg/6 ore ev x 4 dosi; 3ª GPO: 30 mg/6 ore ev x 4 dosi; 4ª GPO: 20 mg/6 ore ev x 4 dosi; 5ª GPO: 20 mg/12 ore ev x 2 dosi; giorni successivi: 20 mg/giorno ev;

- *Bambini < 30 kg*: 25 mg/6ore ev x 4 dosi; 2a GPO: 20 mg/6ore ev x 4 dosi; 3a GPO: 15 mf/6 ore ev x 4 dosi; 4a GPO: 10 mg/6 ore ev x 4 dosi; 5a GPO: 10 mg/12 ore ev x 2 dosi; giornate successive: 10 mg/giorno ev.

dose di mantenimento nel periodo post-operatorio precoce e' di 20 mg IV QD sino alla sostituzione della via endovenosa con quella orale.

- **steroidi per via enterale:** sono rappresentati dal **prednisone (Deltasone)**; esso viene somministrato nel periodo postoperatorio tardivo, dopo ripresa funzionale del tratto gastroenterico, con adeguato assorbimento ed ridotto output stomale, in sostituzione degli steroidi endovena, alla dose di 20 mg/giorno (riceventi adulti) o di 10 mg/giorno (riceventi pediatrici) per via digiunostomica od orale. Tale posologia viene successivamente ridotta alle dosi di mantenimento minime compatibili (5.0, 2.5 mg/giorno), **sino alla sua sospensione definitiva quando possibile, in particolare nei pazienti pediatrici.**

3) azathioprina (Imuran): viene utilizzata talvolta (n = 22 casi) in associazione alla precedente duplice terapia, quando si renda necessaria una significativa riduzione nella posologia del FK-506 (nefrotossicità, neurotossicità), a dosi relativamente basse (1-2 mg/kg/d IV o PO), titrandone il dosaggio in rapporto al WBC (WBC > 3000/mm³).

4) prostaglandina E₁ (PGE₁, Alprostadi, Prostin): in aggiunta alla sopra descritta duplice o triplice terapia immunoprofilattica, attualmente ai riceventi di InMvTx viene somministrata anche prostaglandina E₁ nel decorso post-operatorio immediato e precoce. Con esclusione dei primi 8 casi, tutti i pazienti hanno ricevuto PGE₁. Il trattamento viene iniziato intra-operatoriamente subito dopo la riperfusione del graft, o nel periodo postoperatorio immediato non appena le condizioni di stabilità emodinamica del ricevente lo consentono, alla dose di 0.2 mcg/kg/hr, incrementando la posologia sino a 0.6-0.8 mcg/kg/hr per infusione continua, e con aggiustamenti della posologia in rapporto alle condizioni di stabilità emodinamica. Il ciclo viene continuato per la durata di 7-14 giorni., e sospeso generalmente alla sospensione del FK-506 per via endovenosa. La posologia di PGE₁ nei riceventi pediatrici e' di 0.003-0.009 mg/kg/min, per infusione continua e per la durata dei primi 5 giorni post-trapianto. La PGE₁ viene somministrata per i suoi benefici effetti sulla perfusione renale, nonché per le sue peculiari proprietà di prevenire la trombosi micro-vascolare, che costituisce l'evento patogenetico responsabile delle lesioni isto-patologiche riscontrate nella "harvesting injury", nella "ischemic injury", nella "reperfusion injury" e nel rigetto acuto cellulare (18).

a₂) Trattamento immunosoppressivo della crisi di rigetto acuto cellulare (ACR) .

Il trattamento immunosoppressivo della crisi di rigetto acuto cellulare (ACR) in atto prevede gli stessi agenti farmacologici utilizzati per l'immunoprofilassi di induzione e di mantenimento (FK-506, steroidi, azatioprina); nei casi più resistenti si ricorre ad anticorpi monoclonali (OKT3). Il dosaggio e la via di somministrazione variano in rapporto alla gravità dei criteri di monitoraggio dell'episodio di rigetto, quantificato principalmente sulla base di una scala (lieve, moderato, grave), fondata su parametri isto-patologici (infiltrato infiammatorio, necrosi ed apoptosi delle cellule criptiche, sovrvertimento della citotettonica dei villi, ulcerazioni focali o diffuse), e correlata ai rilievi clinici ed endoscopici. Il rigetto intestinale può ridurre sensibilmente l'assorbimento del FK-506, con conseguenti livelli plasmatici inadeguati: di conseguenza, si deve provvedere alla ottimizzazione di tali livelli plasmatici (3-5 ng/mL), sia aumentando la dose enterale basale di mantenimento, sia somministrando dosi supplementari di FK506,

Lacrisi **ACR di gravità lieve** viene inizialmente trattata con la somministrazione in bolo endovenoso singolodi una dose da 1.0 gm di 6-metil-prednisolone (riceventi adulti) o di idrocortisone (riceventi pediatrici), ed aumentando il dosaggio enterale o endovenoso di FK-506 secondo le necessità e la tolleranza.

In caso di **ACR di gravità moderata** si somministra un riciclo a dosi scalari discendenti di 6-metil-prednisolone della durata di 5 giorni²³, in aggiunta al bolo singolo endovenoso di steroidi ed all'incremento della posologia di FK-506, come sopra riferito. Tale aumento nella posologia di steroidi si e' reso necessario in circa il 50% dei riceventi della presente serie clinica di InMvTx.

Se nonostante il ricorso alla terapia sopra riportata, la crisi moderata evolve verso una crisi di **ACR di gravità severa** si somministrano anticorpi monoclonali (Orthoclone-OKT3, Muronoab-CD3) alla dose di 5-10 mg/giorno (riceventi adulti e pediatrici > 30 kg), ovvero di 2.5-5.0 mg/giorno (riceventi pediatrici < 30 kg), a bolo endovenoso lento, per la durata di 7-14 giorni. Oltre che nei caio di rigetto steroideo-resistente, la somministrazione

di anticorpi monoclonali dovrebbe essere considerata quale terapia immunosoppressiva *iniziale* nel ACR grave, come documentato da gravi lesioni isto-patologiche a carico delle cripte e da uno sfaldamento diffuso della mucosa, con formazione di pseudomembrane. La somministrazione di OKT3 si e' registrata in circa il 18% dei riceventi di InMvTx della presente serie clinica.

La Tabella VII riporta schematicamente la terapia immunosoppressiva del rigetto acuto cellulare in atto, in rapporto alla sua gravita'.

Il trattamento immunosoppressivo della crisi di rigetto acuto cellulare, se attuata precocemente, con tempestivita' e con posologia adeguata, ha generalmente successo; se esso fallisce, la sola opzione disponibile e' costituita dall'espianto totale o parziale del graft trapiantato.

b) Profilassi e trattamento delle complicazioni infettive.

Come riferito in precedenza, in tutti i riceventi di InMvTx la profilassi anti-infettiva viene iniziata gia' durante la fase di preparazione pre-trapianto e nell'immediato periodo-pre-operatorio con la somministrazione endovenosa sistemica di antibiotici a largo spettro¹⁰ e con la decontaminazione selettiva del residuo tratto gastro-enterico nativo. Oltre a cio', durante la fase di preparazione al trapianto, ogni recente episodio infettivo ed ogni micro-organismo patogeno isolato da eventuali coesistenti fistole enteriche deve essere trattato energicamente con adeguata terapia antibiotica mirata.

La somministrazione endovenosa di antibiotici a largo spettro¹⁰ con finalita' di profilassi anti-infettiva aspecifica viene proseguita per le prime 5 giornate post-operatorie; successivamente, in occasione dell'eventuale insorgenza di episodi infettivi, si instaura un trattamento antibiotico specifico, la cui scelta, posologia e durata si fonda sui risultati delle culture e del decorso clinico.

In aggiunta alla suddetta profilassi anti-infettiva sistemica, nel periodo post-operatorio immediato e precoce (4-6 settimane dall'avvenuto trapianto), il ricevente di InMvTx viene sottoposto a decontaminazione selettiva del tratto gastro-enterico, utilizzando una soluzione di antibiotici attivi sulla flora mista intestinale, somministrata per via enterale. Tale decontaminazione enterica selettiva viene eventualmente ripresa in tempi successivi in occasione di episodi di rigetto di gravita' moderata o severa, nonche' di ipercrescita batterica conclamata (29,34,93).

Quando clinicamente indicato (gravi e diffuse contaminazioni per-operatorie intra-addominali, fistole gastro-enteriche, reinterventi multipli, immunosoppressione aggressiva in corso di rigetto, ecc.), si attua pure una profilassi contro le infezioni fungine a base di Anfotericina B a basso dosaggio²⁴. Se viceversa si verifica l'insorgenza di una infezione fungina attiva ed invasiva, si ricorre ad una terapia anti-micotica aggressiva a posologia piena di lungo termine, con eventuale riduzione e talora sospensione temporanea del trattamento immunosoppressivo.

Oltre alla suddetta profilassi anti-batterica ed anti-micotica, si attua pure una profilassi antivirale, con somministrazione di Gancyclovir²⁵ e di Acyclovir²⁶, rivolta principalmente contro le infezioni da Citomegalovirus (CMV). A causa dell'elevata incidenza di enterite da CMV tra i riceventi di grafts da donatori con sierologia CMV-positiva, si attua in questa evenienza una profilassi con Gancyclovir²⁷ della durata di 3

²⁴ **Profilassi con Anfotericina B:** 0.2-0.3 mg/kg giorno, per infusione endovenosa lenta, per la durata di 2-4 settimane.

²⁵ **Gancyclovir:** 5 mg/kg/12 ore IV per 14 giorni; successivamente Acyclovir endovena o orale; dosaggio modulato in base alla funzionalita' renale.

²⁶ **Acyclovir:** 5-10 mg/kg/8 ore IV; 400-800 mg TID o QID PO; dosaggio modulato in base alla funzionalita' renale.

mesi. Se nonostante l'adozione di tali misure profilattiche si dovesse verificare l'insorgenza di una grave infezione da CMV, in sostituzione o in associazione al Gancyclovir vengono somministrati fosfonoformato (Foscarnet)²⁸ e/o immunoglobuline anti-CMV (Cytogam)²⁹. E' comunque opportuno sottolineare che il modo piu' efficace per controllare l'insorgenza di nuove infezioni da CMV consiste ancora nell'evitare grafts da donatori CMV-sieropositivi nonche' nella temporanea riduzione o sospensione della terapia immunosoppressiva.

La **profilassi anti-protozoaria**, principalmente rivolta contro le infezioni da Pneumocystis Carinii, viene attuata indefinitivamente in tutti i riceventi di InMvTx con la somministrazione di Trimethoprim-Sulfametossazolo (Bactrim), sostituito da Pentamidina o Dapsone in caso di intolleranza al farmaco³⁰.

Mentre il principio generale fondamentale del trattamento delle infezioni con riduzione o sospensione temporanea del trattamento immunosoppressivo e' generalmente efficace nei pazienti trapiantati o immunocompromessi, esso puo' risultare non valido nel caso di riceventi di InMvTx. In questa particolare popolazione di trapiantati, la translocazione di micro-organismi di origine enterica attraverso lesioni della mucosa intestinale, con conseguenti gravi complicazioni settiche, viene generalmente precipitata dall'insorgenza di rigetto acuto o cronico. Tale coesistenza di infezione e di rigetto rappresenta una condizione clinica peculiare dei riceventi di InMvTx: in questi casi, infatti, il trattamento deve essere rivolto al tempo stesso su entrambi i fronti, infettivo ed immunologico, attuando da un lato una specifica terapia anti-infettiva estremamente aggressiva, senza ridurre, dall'altro, ma anzi aumentando la terapia immunosoppressiva.

c) Supporto nutrizionale e terapia gastro-enterologica.

Nel periodo peri- e post-operatorio precoce il paziente viene mantenuto in **trattamento infusione endovenoso** continuo al fine di compensare eventuali eccessive deplezioni del volume intravascolare, secondarie ad accumulo di liquidi nel terzo spazio, a sequestrazione di fluidi nel graft InMv, a perdite di liquidi attraverso le stomie, allo sviluppo di ascite post-operatorio, e di bilanciare in tal modo l'equilibrio idro-elettrolitico talora gravemente compromesso.

Alla terapia infusione endovenosa viene costantemente associata la in questa fase iniziale un supporto nutrizionale, riassumendo la somministrazione di **TPN** secondo le stesse modalita' adottate nel periodo pre-trapianto, ed utilizzando formulazioni standard a base di destrosio, aminoacidi cristallini, emulsioni lipidiche, elettroliti, vitamine ed oligo-elementi, fornendo in tal modo un apporto proteico di circa 1.5-1.8 gm/kg/giorno ed un apporto calorico di 30-35 kCal/kg/giorno.

La **nutrizione enterale** inizia solitamente in 7^a-10^a giornata postoperatoria, dopo conferma, a mezzo di appropriate indagini contrastografiche, dell'integrita' delle anastomosi chirurgiche e della parziale ripresa della funzionalita' gastro-intestinale (ripresa dell'assorbimento e della motilita' gastro-intestinale, diminuito scarico stomale). Essa viene realizzata con una dieta elementare isotonica contenente polipeptidi,

²⁷ **Gancyclovir**: 5 mg/kg/12 ore IV per la durata di 3 mesi dall'evvenuto trapianto; dosaggio modulato in base alla funzionalita' renale.

²⁸ **Fosfonoformato Sodico (Foscarnet)**: *Induzione*: 60mg/kg/8 ore IV per infusione lenta; *mantenimento*: 90-120 mg/kg/giorno IV per infusione continua; dosaggio modulato in base alla funzionalita' renale.

²⁹ **Cytogam** (CytoMegaloVirus Immuno-Globulin Intravenous Human: **CMV-IGIVH**): 60/mg/kg/ora IV per infusione continua; dose totale raccomandata per infusione: 100-150 mg/kg/infusione.

³⁰ **Profilassi contro le infezioni da Pneumocystis Carinii**: Trimethoprim/Sulfametossazolo (**Bactrim**): 1.0 mg/kg/giorno IV; 80/400 mg/giorno PO; **Pentamidina Ischionato**: 300 mg in 6 mL di acqua sterile per nebulizzazione x1/mese; **Dapsone**: 100 mg/giorno PO.

trigliceridi e glutamina (Peptamen), a volumi scalari progressivamente crescenti, somministrata preferibilmente attraverso la sonda digiunostomica, o pure attraverso il sondino naso-gastrico, naso-duodenale, o la sonda gastro-stomica. Contemporaneamente il volume della TPN viene ridotto gradualmente in modo proporzionale all'incremento della nutrizione enterale, in base allo stato nutrizionale del paziente e della capacita' di assorbimento della gastro-mucosa intestinale del graft. La modalita' di nutrizione enterale continua con volumi progressivamente crescenti e' preferibile rispetto al metodo a bolo intermittente. Nei trapiantati adulti la nutrizione enterale viene successivamente gradualmente ridotta via via che si procede ad un progressivo incremento della **dieta per via orale**. Nei pazienti pediatrici, dopo 4-6 settimane dal trapianto, con la progressiva normalizzazione della motilita' e dell'assorbimento gastro-enterico, la dieta elementare iniziale viene sostituita con una dieta standard proteica, priva di lattosio e di glutine e ricca di contenuto in fibre (Compleat B), allo scopo di promuovere la normalizzazione della motilita' e delle funzioni intestinali. A normalizzazione avvenuta, anche nei riceventi pediatrici la nutrizione enterale attraverso sonda viene progressivamente ridotta e definitivamente sospesa, diminuendo dapprima il volume, indi la durata di somministrazione, e riassumendo gradualmente la nutrizione per via orale. Nel decorso post-operatorio precoce, la maggior parte dei riceventi di InMvTx non e' in grado di assumere per via orale un apporto calorico e proteico quantitativamente adeguato. Tale disordine alimentare, assai piu' evidente nei bambini, puo' essere legato a molteplici fattori eziologici: gran parte dei pazienti pediatrici non sono mai stati nutriti per via orale e di conseguenza non hanno mai avuto occasione di imparare ad alimentarsi; riceventi sia pediatrici che adulti associano all'atto di alimentarsi sensazioni spiacevoli o addirittura di avversione; la mancata abitudine all'alimentazione orale puo' diminuire la soglia e quindi evocare facilmente il riflesso del vomito (102). Per le suddette ragioni, tali pazienti richiedono un lungo ed intensivo periodo di riabilitazione e di educazione alimentare, al fine di imparare cosa, quanto e come alimentarsi. In conclusione comunque, ogni qual volta l'apporto alimentare orale risulti inadeguato o la funzionalita' intestinale appaia compromessa si rende necessario il ricorso al supporto alimentare enterale periodico intermittente attraverso sondino (103-104).

In caso di elevato scarico stomale, di diarrea e/o di intensa ipermotilita' intestinale, vengono somministrati **oppioidi**³¹, **farmaci antimuscarinici bloccanti i recettori colinergici**³², **adsorbenti**³³, **"bulk-forming agents"**³⁴, **somatostatina**³⁵ ed **antibiotici orali**³⁶, isolatamente o in combinazione tra loro.

³¹ **Oppioidi: Tintura di Opio:** 0.6 mL PO QID; **Tintura Canforata di Opio (Paregoric):** 5-10 mL/6-24 ore PO; **Difenossilato Cloruro con Atropina Solfato (Lomotil):** 1-2 tab/6 ore PO, 10 mL/6 ore PO; **Loperamide (Immodium):** 2 mg (... caps) PO dopo ogni scarica diarroica.

³² **Farmaci anti-muscarinici bloccanti i recettori colinergici: Atropina Solfato:** 0.4-0.6 mg/8 ore PO; **Tintura di Alcaloidi della Belladonna:** 0.6-1.0 mL/8 ore PO.

³³ **Adsorbenti: Caolino con Pectina (Kaopectate):** 60-120 mL dopo ogni scarica diarroica; **Bismuto Subsalicilato (Pepto-Bismol):** 524 mg (2 tabs) PO q30-q60 min' PRN (max: 8 dosi/giorno), 30 mL PO q30-q60 min' PRN (max: 8 dosi/giorno).

³⁴ **"Bulk-Forming Agents": Derivati dello Psyllium (Metamucil):** 5-10 gm PO qd-tid.

³⁵ **Octreotide (Analogo di sintesi della Somatostatina, Sandostatin):** 100-400 mcg/giorno SC suddivisi in 2-3 dosi.

³⁶ **Antibiotici Orali: Metronidazolo (Flagyl):** ; **Tetraciclina:** .

Farmaci eucinetici³⁷ vengono somministrati in corso di dismotilità gastro-intestinale, associata o meno a nausea e/o vomito. In caso di condizioni ipersecretive e di discinesie del tratto gastroenterico superiore, è indicato un breve corso di **omeoprazolo (Prilosec)**³⁸.

Infine, a tutti i pazienti sottoposti a InMvTx vengono somministrati **anti-acidi**³⁹, **antagonisti dei recettori H₂**⁴⁰ ed **agenti muco-protettori**⁴¹.

Tuttora in corso di valutazione clinica controllata sono il ruolo nutrizionale e le proprietà eutrofiche sulla mucosa intestinale della **glutamina** somministrata per via orale ed endovenosa.

d) Trattamento respiratorio.

Nei riceventi di InMvTx, l'assistenza respiratoria con ventilazione meccanica è proseguita per circa 48 ore. La sospensione della ventilazione meccanica e l'estubazione oro-tracheale debbono essere eseguite con cautela solo dopo aver attentamente valutato i "weaning parameters"⁴², per un periodo di tempo sufficientemente lungo ed in "CPAP mode". Diversi fattori eziopatogenetici compromettenti la funzionalità respiratoria, possono ritardare lo svezzamento dei riceventi di InMvTx dalla ventilazione meccanica e dalla cannula oro-tracheale: grave stato malnutrizionale pre-operatorio con conseguente atrofia muscolare e marasma generalizzato; discrepanza dimensionale tra donatore e ricevente con conseguente aumento della pressione intra-addominale, innalzamento del diaframma, compressione della cavità toracica e frequente impossibilità di chiudere la parete dell'addome; dolore addominale post-operatorio con risultante tachi-ipo-pnea; "primary dysfunction" del graft InMv; insufficienza epatica; sepsi; ascite e versamenti pleurici; narcotici endovenosi post-operatori; paresi o paralisi dell'emidiaframma destro (27,59). I riceventi di InMvTx richiedono altresì il frequente ricorso alla tracheostomia per un supporto respiratorio di lungo termine, una terapia respiratoria ed una terapia fisica intensive per prevenire un'eventuale re-intubazione e complicazioni bronco-polmonari, nonché frequenti toracentesi e paracentesi.

³⁷ **Farmaci Eucinetici: Metoclopramide (Reglan):** 10-15 mg PO q6 ore, 10-15 mg IV prn; **Procloroperazina (Compazina):** 5-10 mg PO/PR q 6 ore, 5-10 mg IV/IM q 6 ore.

³⁸ **Omeoprazolo (Prilosec):** 60-120 mg PO q 24 ore.

³⁹ **Farmaci Antiacidi: Idrossido di Alluminio e Magnesio (Amphojel, Riopan, Maalox, Mylanta):** 30 mL PO q6 ore.

⁴⁰ **Antagonisti dei recettori H₂: Cimetidina (Tagamet):** 800 mg PO q24 ore, 300-600 mg IV /IM q6 ore; **Ranitidina (Zantac):** 150 mg PO q12 ore, 50 mg IV/IM q6-q8 ore; **Famotidina (Pepcid):** 20-40 mg PO q24 ore, 20 mg IV q12 ore.

⁴¹ **Agenti muco-protettori: Sucralfato (Carafate):** 1.0 gm PO q6 ore; **Mysoprostol (Cytotec):** 200 mcg PO qid.

⁴² **"Weaning Parameters".-** V_T (Tidal Volume) = > 5 mL/kg; FVC (Forced Vital Capacity) = > 10 mL/kg; SMV (Spontaneous Minute Ventilation) = < 10L/min'; NIP (Negative Inspiratory Pressure) = > -30 mmHg.

e) Terapia renale ed idro-elettrolitica.

A 48-72 ore dall'avvenuto InMvTx si registra solitamente un significativo accumulo di liquido interstiziale nei distretti periferico, polmonare e del graft trapiantato. Tale condizione simil-anasarcatica, si associa generalmente alla sequestrazione di volumi cospicui di liquido nell'interstizio e nel lume dell'intestino trapiantato dovuta ad "ischemic (harvesting, preservation e reperfusion) injury", nonché allo sviluppo di ascite secondario alla transezione ed alla permeabilità dei linfatici mesenterici e mesocolici. Ne deriva una notevole contrazione della massa circolante (ipovolemia) con conseguente insufficienza pre-renale. Si rende pertanto necessario un accurato monitoraggio emodinamico ed un preciso trattamento di rimpiazzo idrico ed elettrolitico, fondati sul rilievo continuo delle pressioni di riempimento (CVP, PCWP) e miranti ad ottimizzare la perfusione del graft trapiantato nonché a mantenere l'integrità anatomica e funzionale dei reni, i quali sono peraltro anche esposti al danno di potenziali agenti nefrotossici, quali l' FK-506, alcuni antibiotici (aminoglicosidi), ed alcuni agenti anti-fungini (Amphotericina B) ed anti-virali (Gancyclovir, Acyclovir) (27).

B.- Complicazioni Immunologiche.

a) Monitoraggio del rigetto acuto cellulare del graft intestinale.

Il monitoraggio del rigetto acuto cellulare (ACR) del graft intestinale trapiantato si fonda principalmente su criteri clinici, endoscopici, istopatologici, radiologici ed immunologici (20,29,60-61).

1) criteri clinici.

Il monitoraggio clinico della crisi acuta di rigetto del graft intestinale trapiantato si fonda su numerose valutazioni cliniche susseguentisi nell'arco della giornata, con particolare attenzione sullo stato clinico generale del paziente e sulle caratteristiche fisiche della/e stomia/e intestinale/i. Il rigetto acuto del graft intestinale può essere asintomatico, ma solitamente presenta uno spettro di sintomi e di segni fisici essenzialmente rappresentati da febbre, astenia, cambiamento di umore, dolore addominale, distensione intestinale con ipoperistalsi ed ileo paralitico, nausea e vomito, diarrea acquosa o aumentato output stomale. La stomia del graft intestinale (solitamente una ileostomia) viene attentamente esaminata, rilevandone il colore, la consistenza e la friabilità della mucosa; lo stoma può presentarsi via via edematoso, eritematoso, pallido, congesto, cianotico e con aumentata friabilità. Lo scarico stomale è valutato in base al volume, consistenza, presenza o meno di sangue e di sostanze riducenti, testate con la misurazione del pH e con clinitest, frequentemente reperite, oltre che in corso di rigetto, anche in corso di infezione e di malassorbimento. In corso di episodi di rigetto più gravi si possono registrare erosioni, ulcerazioni e sfaldamento della mucosa intestinale, con sanguinamento, ileo paralitico ed esaurimento temporaneo dello scarico stomale. In seguito al sovvertimento della mucosa ed alla conseguente compromissione della normale funzione di barriera della mucosa intestinale, si può verificare una translocazione batterica e/o fungina con conseguenti complicazioni settiche, talora con stato di shock e sindrome simil-ARDS.

I criteri clinici rappresentano la chiave di volta della diagnosi precoce di rigetto acuto, che nel InMvTx deve essere essenzialmente clinica, a differenza dei trapianti di altri organi solidi (rene, fegato, pancreas) che si avvalgono invece prevalentemente di parametri bioptici e bioumorali. Nel InMvTx i criteri endoscopici, bioptici, immunologici, radiologici e metabolici servono solo a confermare, ma non ad eseguire la diagnosi di rigetto acuto, già formulata clinicamente in precedenza; è generalmente troppo tardi attendere i loro risultati per confermare la diagnosi clinica e per iniziare il trattamento immunosoppressivo della crisi acuta di rigetto. Sarebbe un grave e talora fatale errore sprecare tempo prezioso con conseguente perdita del graft e spesso anche del paziente, essendo talora il margine di reversibilità del danno immunologico solamente di poche ore.

2) criteri endoscopici.

Il monitoraggio endoscopico, sempre associato a multipli prelievi bioptici mirati, viene eseguito per via esogago-gastro-digiuno-scopica, ileoscopica e procto-pancolo-scopica, con una

frequenza mono- o bi-settimanale entro i primi tre mesi post-trapianto, mono-mensile nel corso degli ulteriori tre mesi, mentre successivamente si procede ogni 3-6 mesi o quando le condizioni cliniche ne suggeriscono l'esecuzione.

Un aspetto edematoso, ischemico, con riduzione o scomparsa del reticolo vascolare mucoso, iperemico o congesto della mucosa digiuno-ileale o colica, con distribuzione focale o diffusa, associato alla perdita dell'aspetto vellutato della mucosa, ad una fine granularita', ad aumentata friabilita', a modeste erosioni focali e alla riduzione della peristalsi, sono i parametri endoscopici della crisi di rigetto iniziale di gravita' lieve o moderata. Nei casi piu' gravi ed avanzati, il viscere presenta nodularita' sottomucose, ulcerazioni focali o diffuse, sfaldamento diffuso del rivestimento mucoso con conseguente melena o enterorragia, formazione di pseudomembrane e scomparsa della peristalsi.

Tali rilievi sono stati raccolti in oltre 500 procedimenti endoscopici eseguiti sui 43 pazienti (62-63).

La diagnosi differenziale endoscopica deve essere posta principalmente tra ACR ed enterocolite da citomegalovirus (eritema puntiforme, lesioni erosive ed ulcerative).

3) criteri isto-patologici.

Il monitoraggio isto-patologico del graft intestinale viene eseguito con frequenti biopsie mucose sotto diretto controllo endoscopico: biopsie mucose eseguite alla cieca possono non rilevare specifiche lesioni focali di rigetto o, viceversa, possono rilevare lesioni aspecifiche, simili ma non patognomoniche di rigetto.

Biopsie eseguite simultaneamente nella stessa seduta endoscopica sulla mucosa del tratto digiunale e del tratto ileale del graft intestinale hanno dimostrato la maggiore suscettibilita' al rigetto acuto cellulare da parte dell'ileo rispetto al digiuno: di conseguenza il risultato della biopsia ileale rappresenta una condizione necessaria per confermare o escludere la diagnosi di rigetto intestinale.

Nel rigetto acuto cellulare di gravita' lieve o moderata i rilievi isto-patologici piu' significativi sono rappresentati da un allargamento della lamina propria, con edema, infiltrato misto cellulare e venulite focale della lamina propria. L'infiltrato misto cellulare e' costituito in prevalenza da grandi linfoblasti attivati, piccoli linfociti, eosinofili, macrofagi, plasmacellule e talora da granulociti neutrofili. L'infiltrato cellulare puo' attraversare la *muscularis mucosae*, superare la membrana basale ed infiltrare lo strato epiteliale della mucosa. Ulteriori reperti istologici del rigetto acuto lieve o moderato consistono in ingrandimento delle placche di Peyer, criptite con apoptosi, deplezione delle cellule calciformi e di Paneth, necrosi delle cellule epiteliali con riduzione di grado variabile del numero delle cripte.

Ad uno stadio piu' avanzato e piu' grave di rigetto (rigetto acuto cellulare di gravita' severa), si registra uno sfaldamento diffuso della mucosa intestinale, ulcerazioni focali, distruzione e perdita delle cripte, obliterazione dei capillari della lamina propria ad opera di granulociti neutrofili, formazione di tessuto di granulazione e di pseudomembrane che rimpiazzano la mucosa intestinale distrutta.

In corso di rigetto acuto cellulare tardivo (a distanza di oltre tre mesi dal trapianto), oltre ai rilievi isto-patologici sopra riportati, puo' rilevarsi fibrosi della lamina propria, che presenta invece un infiltrato infiammatorio di cellule attivate piu' modesto.

E' opportuno sottolineare che le lesioni isto-patologiche del rigetto acuto cellulare del graft intestinale possono essere focali (64-67).

Una crisi di rigetto acuto cellulare intestinale trattata con successo si manifesta con la rapida risoluzione dei sintomi e dei segni clinici nel breve arco di pochi giorni; al contrario, il miglioramento e la risoluzione dei rilievi isto-patologici si verifica solitamente 5-7 giorni dopo la risposta clinica. In tal caso si assiste ad un processo di rigenerazione e di guarigione istologica, che si sovrappone al quadro infiammatorio, degenerativo e necrotico sopra descritto. In questa fase riparativa-rigenerativa, i rilievi isto-patologici piu' significativi consistono in una piu' accentuata attivita' mitotica dell'epitelio intestinale con incremento del rapporto nucleo/citoplasmatico degli enterociti in rigenerazione, aumento nella profondita' delle cripte, raddoppiamento del monostrato epiteliale mucoso, con conseguente sovvertimento della citotettonica mucosa e della struttura della parete intestinale, irregolarita' del lume criptico, appiattimento dei villi; il riassorbimento dell'edema e dell'infiltrato infiammatorio della lamina propria segna la risoluzione dell'episodio di ACR intestinale.

La diagnosi differenziale isto-patologica, sovente difficile, si pone tra ACR, "ischemic injury"

ed enterite da CMV, che rappresenta l'infezione piu' comune nei riceventi di InMvTx.

Le lesioni da "ischemic (harvesting, preservation e reperfusion) injury" del raft intestinale insorgono generalmente dopo 7.5 ore di tempo di ischemia fredda. Biopsie prelevate al back-table prima della ri-perfusione del graft dimostrano una separazione ed uno sfaldamento dell'epitelio dei villi dalla sottostante lamina propria, con aree focali di mucosa denudata del rivestimento epiteliale. Biopsie prelevate poco dopo la ri-perfusione del graft registrano una ulteriore denudazione epiteliale focale dei villi, associata a congestione capillare, stravasos emorragico della lamina propria, marginazione di granulociti neutrofili nelle vene della sottomucosa. Ad uno stadio piu' tardivo, i rilievi isto-patologici consistono in un infiltrato infiammatorio neutrofilo e nella formazione di tessuto di granulazione nel contesto della lamina propria, nonche' nella formazione di pseudomembrane mucose alla superficie del lume intestinale. Le suddette lesioni si risolvono nell'arco di 10-14 giorni dopo l'avvenuto trapianto (68), con completa rigenerazione dell'epitelio. Rispetto all'intestino tenue, il colon sembra essere meno suscettibile all'insorgenza di lesioni ischemiche.

Le principali caratteristiche isto-patologiche dell'enterite da CitoMegaloVirus consistono nella comparsa di cellule epiteliali giganti della mucosa con nuclei pleomorfici, all'interno delle quali si possono rinvenire inclusioni basofile nucleari e citoplasmatiche, di un infiltrato cellulare misto, di criptite, necrosi delle cellule epiteliali, apoptosi ed atrofia dei villi.

4) criteri radiologici.

Si valgono di indagini morfologiche contrastografiche, di TAC nonche' di studi del transito e dello svuotamento gastro-intestinale, e consistono essenzialmente nella dilatazione del lume intestinale, edema ed ispessimento della parete intestinale, appiattimento o scomparsa delle pliche mucose, ileo paralitico con allungamento dei tempi di transito e di svuotamento (69-70) .

5) criteri immunologici.

Nella valutazione del rigetto acuto cellulare del graft intestinale dovrebbero essere sempre prese in considerazione alcuni parametri immunologici del donatore e del ricevente, quali l'identita' o la diversita' tra i sessi, l'identita' , compatibilita' o incompatibilita' rispetto al sistema ABO (n=43 casi di identita') ed HL-A (random-incompatibilita' moderata in tutti i casi), la marcata positività del cross-match linfocitotossico e del PRA% (n=2 casi).

La valutazione dello stato piu' o meno accentuato di chimerismo, o la determinazione del livello delle linfokine circolanti e delle attivita' enzimatiche del "brush border" dei microvilli, rimangono tuttora confinate all'ambito di indagini sperimentali.

b) Monitoraggio del rigetto cronico.

Il processo di transizione dal rigetto acuto cellulare al rigetto cronico del graft intestinale e' un evento lento, subdolo e treacherous. Il rigetto cronico del graft intestinale e' stato registrato in riceventi con episodi persistenti o ricorrenti di rigetto acuto farmaco-resistente (71).

Clinicamente si presenta come una disfunzione cronica e progressiva del graft trapiantato, con febbre intermittente, ingravescente malnutrizione e calo ponderale, dolore addominale di lunga durata con esacerbazioni parossistiche, diarrea intrattabile persistente o ricorrente con de- e dis-idratazione, melena o enteroraggia intermittente, episodi settici ricorrenti.

L'endoscopia registra un aspetto rigido, anelastico, tubulare, ipocinetico delle anse intestinali, con ispessimento della mucosa, appiattimento ed atrofia delle pliche mucose, comparsa di ulcere croniche e di pseudomembrane, sanguinamento intestinale.

L'istopatologia mostra un progressivo grave sovvertimento dell'architettura mucosa, con appiattimento dei villi ed allargamento della lamina propria. E' generalmente presente un quadro di grave criptite, con apoptosi delle cellule criptiche, severa riduzione o scomparsa delle cellule caliciformi e di Paneth, scarso e rado infiltrato infiammatorio. Nei casi piu' avanzati si manifestano ulcere focali croniche e micro-scissi

intramurali, metaplasia epiteliale, fibrosi della lamina propria, della sottomucosa e dei linfonodi mesenterici, nonché il quadro di una grave tromboangioite obliterante, come dimostrato da biopsie a tutto spessore della parete intestinale.

Radiologicamente, la contrastografia dimostra un aspetto rigido, tubuliforme delle anse intestinali, talora con stenosi, con riduzione e scomparsa delle pliche mucose, quadro di ileo paralitico con prolungati tempi di transito e svuotamento gastro-enterico. La CT mostra reperti analoghi ai precedenti, con un evidente ispessimento della mucosa. L'angiografia evidenzia stenosi segmentarie delle arcate arteriose mesenteriche, compatibile con il quadro di una tromboarterite obliterante cronica.

Per il rigetto acuto cellulare e per il rigetto cronico è stata proposta una classificazione ed una scala di stadiazione (ACR: lieve, moderato, severo; rigetto cronico: precoce, tardivo), basate sull'estensione dell'infiltrato infiammatorio, sulla gravità del danno a carico delle cellule criptiche, sulla presenza di apoptosi, sul rilievo di ulcerazioni mucose focali o diffuse, sulla severità del sovvertimento a carico della citotettonica della mucosa intestinale (66).

c) Monitoraggio della "Graft-versus-Host Disease" (GVHD).

Il monitoraggio della GVHD si vale dell'esame clinico (febbre, rash cutaneo, quadro simil-settico), dell'istologia classica ed immuno-istochimica ("immuno-staining", identificazione del cromosoma sessuale dopo ibridazione in situ in fluorescenza - FISH) e di più recenti e sofisticate tecniche di tipizzazione del DNA ("PCR-karyotyping", "DNA fingerprinting"). Con le tecniche suddette è possibile differenziare e riconoscere le cellule immunocompetenti migranti del donatore ("donor passenger leukocytes") dalle cellule del ricevente, nonché dimostrare l'infiltrazione e l'azione citolesiva delle cellule immunocompetenti del donatore contro le cellule cutanee del ricevente.

Uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di GVHD è rappresentato da una immunosoppressione inadeguata. Ma nonostante la reverenziale paura "storica" (33) per un'elevata incidenza di GVHD nel InMvTx, derivante dai risultati di trapianti intestinali sperimentali (6,72-75), la nostra esperienza clinica ha dimostrato in realtà una incidenza minima (n = 1 singolo caso su 45 graft trapiantati).

Uno dei risultati più interessanti emerse dalle suddette ricerche immuno-istochimiche ed immuno-genetiche, è il riscontro di una graduale progressiva sostituzione delle cellule emato-linfoidi del donatore nella parete intestinale e nei linfonodi del graft, ad opera di cellule ematolinfoidi immunocompetenti provenienti dal ricevente, che riconfigurano la citotettonica del sistema immunitario della normale mucosa intestinale (76). Contemporaneamente ed in senso opposto, immunociti migranti del donatore ("donor passenger leukocytes") migrano dal graft penetrando nel torrente circolatorio del ricevente, invadendone ubiquitariamente e diffusamente i tessuti. Questo nuovo stato immunologico ("chimerismo sistemico") potrebbe rappresentare il fondamento biologico per la futura induzione di una non-reattività specifica verso i tessuti del donatore (tolleranza immunologica) (16,77-80).

C.- Complicazioni Infettive.

a) Agenti eziologici.

Nei riceventi di InMvTx l'elevata incidenza di complicazioni infettive costituisce la principale causa di morbilità e di mortalità (57,60-61,90-92).

I fattori di predisponenti più significativi di natura medica sono rappresentati da una aggressiva immunosoppressione; da infezioni pre-operatorie a carico della cavità addominale, dell'apparato respiratorio, dei cateteri endovenosi a dimora; dall'insufficienza epatica terminale pre-operatoria (nel cLvlTx e nel MvTx);

tra i fattori etiologici di natura chirurgica si annoverano invece la difficoltà e la complessità dell'intervento operatorio, che richiede tempi assai lunghi, volumi elevati di emotrasfusione ed il ricorso a frequenti reinterventi esplorativi post-operatori.

Gli agenti patogeni batterici sono per lo più rappresentati da stafilococchi e da enterococchi Gram-positivi, tra i quali il ceppo enterococcico pan-resistente (*Enterococcus Faecium*) attualmente emergente desta notevole preoccupazione.

Candida Albicans e *Torulopsis Glabrata* sono tra i più comuni patogeni fungini. Le infezioni micotiche insorgono principalmente dopo immunosoppressione ad alte dosi in corso o dopo episodi di rigetto, ovvero dopo fistole enteriche e/o reinterventi esplorativi ripetuti.

L'agente virale più frequentemente riscontrato è il CitoMegaloVirus (CMV), in particolare nei riceventi adulti; virus meno comuni, che colpiscono di preferenza la popolazione pediatrica, sono il Respiratory Syncytial Virus (RSV), l'Adenovirus, il virus dell'influenza e della para-influenza, e ben più importante il virus di Epstein-Barr (EBV). Le infezioni virali sono tutte infezioni opportunistiche, secondarie generalmente al ricorso di una pesante immunosoppressione per il trattamento di episodi di rigetto (93).

Il quadro clinico delle complicazioni infettive varia in rapporto ai diversi agenti eziologici. Le infezioni batteriche si presentano clinicamente per lo più come sepsi da cateteri a dimora, polmoniti, ascessi intra-addominali o della ferita chirurgica. Talora si assiste all'insorgenza di infezioni multiple a sedi diverse generate dallo stesso agente patogeno, ovvero all'insorgenza simultanea di focolai infettivi multipli causati da patogeni batterici differenti.

Le infezioni fungine insorgono preferibilmente a carico dell'esofago, della cavità peritoneale, dei seni paranasali, del sistema respiratorio superiore ed inferiore, del tratto genitale femminile.

Le infezioni virali si manifestano sotto forma di enterite da CMV, per lo più nei riceventi adulti; altri quadri clinici virali sono rappresentati da epatite polmonite gastrite retinite da CMV, ovvero da sindrome sistemica diffusa da CMV. I riceventi pediatrici sembrano essere più sensibili alle infezioni virali da EBV, in forma di linfadenite acuta e/o di "Post-Transplant-Lymphoproliferative Disease" (PTLD).

Due condizioni fisio-patologiche di natura infettivologica sono caratteristiche di questa particolare popolazione di riceventi di InMvTx: la ipercrescita batterica ("bacterial overgrowth") e la traslocazione microbica (94-97).

b) Ipercrescita batterica ("Bacterial overgrowth").

La **ipercrescita batterica** insorge allorché le culture quantitative delle feci o dello scarico ileostomico registrano valori superiori a 10^9 CFU/mL. Tale condizione sembra rappresentare un reperto di frequente riscontro a carico dell'ileo terminale dei grafts intestinali. Tra i fattori predisponenti al "bacterial overgrowth" ileale si possono annoverare: le manipolazioni ed i traumatismi chirurgici con conseguenti lesioni ischemiche intestinali e lesioni a carico dei linfatici mesenterici; l'assenza della valvola ileo-ciecale; l'ileo paralitico post-operatorio; steroidi a dosi elevate ed aggressiva immunosoppressione; la neutralizzazione della barriera acida mucosa dello stomaco; la nutrizione parenterale con sospensione dell'alimentazione orale ovvero l'alimentazione enterale con formule dietetiche sbilanciate.

c) Translocazione microbica.

La **translocazione microbica (batterica e/o fungina)** si verifica quando uno o più *identici* microorganismi vengono isolati *simultaneamente* nelle culture del lume intestinale e del sangue di un paziente, in assenza di altre evidenti possibili fonti alternative di infezione. Tale fenomeno insorge comunemente in corso di episodi di rigetto acuto del graft intestinale, allorché le normali funzioni di barriera della mucosa intestinale sono

gravemente danneggiate dall'evento immunologico.

A tale proposito, si puo' pertanto concludere che l'elevata incidenza di infezioni sistemiche in questa specifica popolazione di InMvTx puo' essere significativamente correlata alla *compromissione dei meccanismi immunologici di difesa anti-infettiva* dell'ospite, secondaria ad una aggressiva immunosoppressione; alla *translocazione microbica* conseguente alla perdita delle normali funzioni di barriera della mucosa intestinale dovuta a rigetto, manipolazioni e traumatismi chirurgici, "ischemic injury"; ed alla *ipercrescita batterica*.

Il monitoraggio infettivologico, oltre ai quotidiani controlli di routine comuni ad ogni paziente trapiantato in trattamento immunosoppressivo, si vale piu' specificamente di frequenti culture del sangue, escreato, secrezioni bronco-alveolari, urine, essudati dalla ferita chirurgica e dai drenaggi. Particolarmente significative sono le culture quantitative delle feci e del fluido stomale, al fine di verificare modificazioni a carico della flora batterica intestinale, nonche' di dimostrare dirette correlazioni tra episodi infettivi, "bacterial overgrowth", lesioni della barriera mucosa intestinale e translocazione microbica.

D.- Complicazioni Gastro-Intestinali.

a) Valutazione delle condizioni anatomico-funzionali del graft InMv.

Una prima valutazione clinica del graft InMv viene condotta gia' per-operatoriamente sul tavolo operatorio, ad addome aperto, dopo riperfusione del graft e prima della chiusura della parete addominale. Una uniforme colorazione rosata dell'intestino e del mesentere trapiantati, l'assenza di edema e di congestione venosa nonche' di un colorito pallido o fosco, la presenza di onde peristaltiche anche occasionali depongono per una soddisfacente integrita' anatomico-funzionale del graft trapiantato. Entrambe le anastomosi arteriosa e venose sono minuziosamente ispezionate per escludere ogni tensione, ridondanza, torsione o angolazione a carico dei peduncoli vascolari. Ogni anastomosi gastro-enterica viene attentamente esaminata alla ricerca di adeguate irrorazione arteriosa e pervieta, con esclusione di eventuali stenosi o fistole.

La valutazione post-operatoria dei grafts InMv si avvale degli stessi procedimenti e dei medesimi criteri utilizzati per valutare il rigetto e le complicazioni infettive, come sopra riferito. In aggiunta alla valutazione clinica, endoscopica, isto-patologica e radiologica, una piu' approfondita valutazione funzionale del graft prevede anche il ricorso a **tests di assorbimento intestinale** (test di assorbimento al d-xilosio ad alla Vitamina E, test di escrezione dei grassi fecali, test farmacocinetici del FK-506 somministrato per via enterale) (84-86, 98-100), a **studi della motilita' gastro-intestinale** (determinazione del tempo di svuotamento gastrico con metodo contrastografico e/o radioisotopico, determinazione del tempo di transito intestinale, rilievi manometrici e mioelettrici gastro-intestinali) (69-70,101), al **profilo nutrizionale del ricevente** (misurazioni antropometriche⁸, indicatori biochimici di malnutrizione⁹, variazioni quotidiane del peso corporeo, caratteristiche quanti- e qualitative dell'output stomale e delle scariche alvine, equilibrio idrico e salino).

Nei riceventi di cInMvTx e di MvTx , i consueti tests di funzionalita' epatica, biliare, pancreatico e renale, unitamente a rilievi biotici ed isto-patologici periodici e ad indagini radiologiche (US, TAC/RMI, PTC/TTC, ERCP, flussimetria e scan con radionuclidi, ecc.), vengono utilizzati per il monitoraggio delle condizioni anatomico-funzionali della componente in organi solidi del graft composito multiviscerale, secondo gli specifici protocolli di monitoraggio previsti per il trapianto di fegato, di pancreas e di rene, od ogni qualvolta tali indagini siano clinicamente indicate.

b) Complicazioni gastro-intestinali.

1) emorragia gastro-intestinale.

Rappresenta sempre un grave segno premonitore, che richiede una diagnosi tempestiva a mezzo di indagini endoscopiche, biotipiche/istologiche e radiologiche in urgenza, ed una terapia immediata. Il rigetto del graft gastro-enterico rappresenta l'eziologia piu' comune.

2) fistola anastomotica gastro-intestinale.

Le fistole a carico di una qualsiasi delle anastomosi gastro-intestinali o delle enterostomie sono generalmente dovute alla compromissione del processo di guarigione e di cicatrizzazione a causa di un irrorazione sanguigna inadeguata, di infezioni, di terapia steroidea ad alte dosi. Tale complicazione e' piu' frequente nei riceventi pediatrici. Il quadro clinico si presenta come una grave sindrome settica conclamata. La diagnosi deve essere perseguita con rapidita' e tenacia, ricorrendo ad indagini radiologiche contrastografiche e spesso anche a laparotomia esplorativa diagnostica, la quale dovrebbe essere sempre utilizzata ogni qualvolta si verifica l'insorgenza di sepsi in assenza di evidenti ed ovvie fonti di infezione.

3) atonia gastrica e pilorospasmo dello stomaco nativo.

Sono complicazioni di modesta entita', solitamente auto-limitanti, che possono determinare precoce senso di sazieta' post-prandiale, nausea e talora vomito, e che insorgono nel decorso post-operatorio precoce (70,101).

4) dismotilita' del graft intestinale.

Tale complicita' puo' manifestarsi sia in forma di sindromi da iper-motilita' che di sindromi da ipomotilita' e di ileo paralitico (69,101). Questi disordini della motilita' gastro-intestinale possono insorgere nel decorso post-operatorio precoce e persistere a lungo nel periodo post-operatorio tardivo, ma solitamente mostrano la tendenza a risolversi spontaneamente nel lungo termine. Rapide ed improvvise variazioni della motilita' intestinale, manifestantesi in particolare sotto forma di ileo paralitico, distensione e dolore addominale, nausea e vomito, dovrebbero costantemente attivare urgenti indagini per la diagnosi di rigetto acuto intestinale.

E.- Complicazioni Tecniche.

a) Complicazioni emorragiche.

1) emorragia intra-operatoria.

Si tratta della complicazione intra-operatoria piu' grave che puo' talora mettere a repentaglio la vita stessa del malato, e dovuta a molteplici e differenti determinanti eziologici: anatomo-patologici, anatomo-chirurgici, fisio-patologici e iatrogenici. I piu' gravi fattori eziologici di natura anatomo-patologica ed anatomo-chirurgica consistono nella estesa trombosi dei sistemi venosi splancnico e sistemico cavale inferiore, con conseguente grave ipertensione venosa. Ipertensione portale puo' anche essere il risultato di una cirrosi epatica, secondaria ad epatopatia colestatica terminale da TPN protratta, ovvero a sindrome di Budd-Chiari. Il sanguinamento intra-operatorio puo' essere ulteriormente aggravato dalla presenza di diffuse aderenze viscer-viscerali e viscer-parietali, secondarie a pregressi multipli interventi chirurgici, riccamente vascolarizzate da estesi circoli collaterali venosi congesti per lo stato di ipertensione portale. Nei riceventi di cLvInTx, l'emorragia intra-operatoria viene spesso ulteriormente esacerbato dall' ipersplenismo, con conseguenti alterazioni piastriniche quali- e quantitative, dalla fase anepatica, ma principalmente dalla coesistente coagulopatia epatica (105-106). La coagulopatia epatica riconosce determinanti eziologici diversi e complessi: ridotta o inadeguata sintesi dei fattori pro-coagulativi⁴³ e dei fattori coagulo-inibitori⁴⁴ di

derivazione epatica; ridotta od assente clearance epatica dei fattori attivati della coagulazione e degli enzimi fibrinolitici, con conseguente DIC, coagulopatia da consumo e fibrinolisi; deficienza di Vitamina K, secondaria a malassorbimento intestinale e ad esaurimento dei siti metabolici e dei depositi epatocitari dovuto all'insufficienza epatica. Addizionali fattori eziologici contributivi del sanguinamento intra-operatorio possono essere costituiti dalla temporanea insorgenza di coagulopatia da riperfusione, mediata da attivatori del plasminogeno provenienti dal graft trapiantato⁴⁵ (107); nonché da potenziali fattori iatrogeni (coagulopatia da diluizione, coagulopatia da consumo secondaria ad eccessiva infusione di complessi protrombinici concentrati e di fibrinogeno, intossicazione da citrato).

Il difficile e complesso trattamento dell'emorragia intra-operatoria si vale di un monitoraggio emo-coagulativo accurato (TEG, profilo emo-coagulativo) ed è rivolto alla normalizzazione di tutti gli aspetti della coagulopatia, a mezzo di trasfusione di sangue fresco intero e di emoderivati, di autotrasfusione per pre-donazione e di recupero per-operatorio di sangue autologo con "cell saver", dell'utilizzo del by-pass veno-venoso nei casi di trapianto di grafts compositi, del ricorso all' embolizzazione arteriosa splancnica pre-operatoria nei candidati di MvTx.

La terapia emosostitutiva è rivolta a mantenere una adeguata capacità di trasporto per l'O₂, una sufficiente massa circolante ed una buona coagulabilità ematica, mediante la somministrazione di una miscela di sangue e di emoderivati⁴⁶ a mezzo di un sistema rapido di infusione (RIS).

Oltre al trattamento emo-trasfusionale, vengono somministrati secondo necessità specifici emoderivati (piastrine, FFP, cryoprecipitati) ed agenti farmacologici (acido ε-amino-caproico, eparina, protamina solfato), isolatamente o in combinazione, sulla base del tracciato trombo-elasto-grafico e del profilo emo-coagulativo del paziente.

2) emorragia intra-addominale post-operatoria.

Se la coagulopatia è stata efficacemente corretta durante l'intervento chirurgico, una emorragia intra-addominale insorgente nel decorso post-operatorio immediato o precoce è per lo più il risultato di un errore tecnico: quasi sempre il sanguinamento ha origine da imperfette anastomosi vascolari o dalla estesa superficie nuda, priva di sierosa peritoneale, delle pareti poster-laterali dell'addome. Di conseguenza, l'emorragia intra-addominale post-operatoria deve essere quasi costantemente considerata di natura chirurgica: il suo trattamento consiste pertanto in una tempestiva e precoce re- laparotomia esplorativa, nell'evacuazione delle raccolte ematiche e dei coaguli ed in un'accurata e definitiva emostasi chirurgica.

b) Complicazioni vascolari.

1) trombosi dell'afflusso arterioso del graft.

Si tratta di una complicanza tragica, con esito in necrosi massiva degli organi e dei

⁴³ **Fattori pro-coagulativi di derivazione epatica:** fibrinogeno, protrombina, fattori VII, IX, X, XI.

⁴⁴ **Fattori inibitori della coagulazione di derivazione epatica:** proteina C, proteina S, anti-trombina III.

⁴⁵ **Attivatori del plasminogeno:** tPA (tissue plasminogen activator), pUK (pro-urokinase), frammenti del fattore Hageman.

⁴⁶ **Miscela di sangue e di emoderivati utilizzata nel RIS:** PRBC: 300 mL (per l'ossigenazione); FFP: 200 mL (per i fattori della coagulazione); Plasmalyte: 250 mL (per la volemia e l'emodiluizione). Le principali caratteristiche biologiche sono: Ht = 27%; Fibrinogeno = 130 mg%; Protrombina = 0.59 U/mL; Fattore 5 = 0.21 U/mL; Fattore VII = 0.58 U/mL; Fattore VIII = 0.57 U/mL.

visceri appartenenti al distretto arterioso trombosato. Il quadro clinico varia a seconda della necrosi dei differenti grafts o dei loro singoli componenti in organi solidi o viscerali; quasi costantemente si manifesta in forma di un repentino e rapido deterioramento del quadro clinico, caratterizzato dall'insorgenza di una sindrome settica acuta e, nel caso di cLvInTx e di MvTx, di coma epatico.; la enterostomia appare di colorito pallido o fosco, i tests di funzionalita' epatica (in particolare le aminotransferasi) presentano valori elevati. La diagnosi clinica e' solitamente assai facile, ed e' confermata da un'indagine ultrasonografica-Doppler e/O da un'angiografia. L'unica opzione terapeutica e' costituita dall'immediata rimozione chirurgica del graft necrotico o della sue componenti solide o viscerali non vitali. Nel caso di ilnTx l'enterectomia puo' essere realizzata con una prognosi relativamente buona di sopravvivenza e di guarigione del paziente; nel caso di grafts compositi, invece, l'esito della rimozione del graft trapiantato e' quasi costantemente fatale.

2) trombosi dell'efflusso venoso del graft.

E' una complicazione meno frequente della precedente, probabilmente perche' nei grafts compositi l'asse venoso mesenterico-portale viene conservato; solo nel ilnTx si ritrova un'anastomosi a livello dell'efflusso venoso del graft che potrebbe potenzialmente occludersi (in seguito a torsione o ad angolazione) o trombosarsi (in seguito a stenosi o a sutura non corretta). Segni patognomonici sono rappresentati dall'insorgenza di ascite e dalla congestione del graft (enterostomia di colorito cianotico, melena); la diagnosi clinica viene confermata da un'indagine doppler-ultrasonografica. L'unico trattamento consiste nel pronto espianto del graft.

3) stenosi delle anastomosi arteriosa e venosa.

Solo in assenza di rigetto e di infezione, che pure possono simulare tale complicazione, la diagnosi di sospetto puo' essere formulata sulla base del riscontro clinico, biotico e di laboratorio di una disfunzione piu' o meno accentuata del graft. La conferma diagnostica e' fornita dall'angiografia. Il trattamento consiste nella correzione chirurgica della stenosi anastomotica, se pregressi tentativi di dilatazione con catetere a palloncino non hanno fornito risultati soddisfacenti.

c) Complicazioni biliari.

Teoricamente dovrebbero insorgere solo in riceventi di cLvInTx, per i quali si rende necessaria la confezione di un'anastomosi bilio-digestiva su ansa ad Y sec. Roux; nei riceventi di ilnTx e di MvTx, infatti, la continuita' bilio-duodenale e' mantenuta intatta.

1) fistole biliari.

Le cause piu' comuni sono costituite da errori tecnici nella confezione della coledodo- (o epatico)-digiunostomia e dalla trombosi arteriosa. La diagnosi di fistola biliare viene solitamente formulata sulla base della presenza di liquido biliare che filtra attraverso la ferita chirurgica e/o che si scarica attraverso i drenaggi addominali, generalmente entro le prime 2 settimane post-operatorie, ovvero sulla base di una sindrome settica ad origine oscura. La diagnosi e' confermata dalla TAC addominale e dalla PTC. Il trattamento consiste nell'immediata ri-esplorazione chirurgica e nella revisione dell'anastomosi bilio-digestiva. Il PTC non appare una misura terapeutica adeguata a causa dell'immunosoppressione che inibisce il processo di guarigione della ferita e che sopprime i meccanismi dell'immunita' anti-infettiva.

2) ostruzione bilare.

Si tratta generalmente di una complicazione tardiva, secondaria per lo piu' ad un errore tecnico nella confezione dell'anastomosi bilio-digestiva, con esito in stenosi ed ostruzione biliare, ed annunciata solitamente dall'insorgenza di una sindrome colestatica e/o colangitica. La diagnosi viene sostanziata dalla PTC. I tentativi di dilatazione con catetere a palloncino falliscono in genere miseramente, per cui il trattamento radicale di tale complicita' consiste nella revisione chirurgica o, preferibilmente, nella confezione di una nuova anastomosi epatico-digiunale.

A proposito di complicazioni post-operatorie, in tutti i casi di sepsi ad origine oscura,

insorgenti nei riceventi di lnMvTx, il principio generale di esplorare radiologicamente ogni anastomosi chirurgica (vascolare, gastro-intestinale, biliare) per mezzo di US, Doppler-US, TAC, angiografia, indagini contrastografiche baritate, PTC, ecc., ricorrendo eventualmente anche alla ri-esplorazione chirurgica nel caso che il dubbio diagnostico persista, e' da considerarsi assolutamente imperativo e deve essere sempre tempestivamente adottato.

VII.- ESPERIENZA CLINICA E RISULTATI.

A.- Campione Clinico.

Nel corso degli ultimi tre anni, dal 2 Maggio 1990 al 15 Aprile 1993, presso la Division of Organ Transplantation del Pittsburgh Transplantation Institute sono stati trapiantati su 43 riceventi, 45 grafts lnMvTx (ilnTx=16, cLvlnTx=22, MvTx=7). Dal numero totale di riceventi (n=43), sono stati esclusi 2 candidati di MvTx deceduti intra-operatoriamente in seguito ad emorragia massiva infrenabile insorta durante la dissezione intra-addominale, mentre 2 casi di ritrapianto (ilnTx=1, cLvlnTx=1) sono stati compresi nel numero totale dei grafts.

Dei 43 pazienti trapiantati, 22 erano casi pediatrici, con eta' media di 3.5 ± 3.6 anni (range=0.5-15.5 anni), e 21 erano casi adulti, con eta' media di 33.3 ± 10.2 anni (range=19.1-58.0 anni). Il rapporto maschi/femmine era 1.05 (22 maschi, 21 femmine); 33 pazienti erano di razza caucasica, 4 ispano-americani, 4 afro-americani, 1 indo-americana, 1 orientale.

Con l'eccezione di 2 candidati al MvTx, tutti i candidati si trovavano in trattamento pre-operatorio con TPN per la durata di 1 a 132 mesi (durata media= 40.9 ± 41.9 mesi); ognuno di essi ebbe a registrare uno o piu' episodi di complicazioni correlate al trattamento protratto con TPN.

Il livello medio della bilirubina totale sierica era di 11 ± 13 mg/dL considerando globalmente l'intera popolazione dei pazienti (ilnTx= 1.0 ± 0.6 mg/dL; cLvlnTx= 19.0 ± 14.0 mg/dL; MvTx= 5.0 ± 9.0 mg/dl).

Sul numero totale dei 43 riceventi, i primi 30 pazienti ricevettero grafts senza il colon (SBTx=10; cLvSBTx=17; MvTx=3), mentre gli ultimi 13 ricevettero anche il colon in continuita' con l'intestino tenue (ilnTx=5; cLvlnTx=4; MvTx=4).

L'indicazione principale per il ilnTx fu la sindrome da intestino corto secondaria a malattia di Crohn; complicanze intestinali peri-natali con conseguente insufficienza epatica da TPN a lungo termine furono l'indicazione piu' frequente per il cLvlnTx; difetti congeniti della coagulazione con conseguente trombosi del letto vascolare celiaco-mesenterico rappresentarono l'indicazione piu' comune per il MvTx (Tabella I).

Alla data del 1 Novembre 1993, la durata media del periodo di follow-up considerando l'intera popolazione clinica di 43 riceventi era di 15 ± 10 mesi (ilnTx= 14 ± 7 ; cLvlnTx=1612; MvTx= 11 ± 8)⁴⁷. I risultati qui di seguito riportati si riferiscono ai 45 lnMvTx eseguiti sui 43 riceventi, con una durata media del periodo di follow-up per i 30 riceventi tuttora in vita pari a 17 ± 9 mesi (range=6-39 mesi) (33).

Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione casistico sono riportate nella Tabella VIII.

B.- Mortalita' e Sopravvivenza.

a) Sopravvivenza dei pazienti.

Dei 43 pazienti sottoposti a trapianto intestinale o multiviscerale, 13 (30.23%) risultano

⁴⁷ Alla data del 16 Novembre 1993 sono stati eseguiti altri 18 trapianti, per un totale di 63 trapianti lnMvTx (ilnTx=23; cLvlnTx=27; MvTx=13) su 59 riceventi. Nel numero totale dei lnMvTx grafts (n=63) sono inclusi 4 re-trapianti (ilnTx=1; cLvlnTx=1; MvTx=2). Gli ultimi 18 lnMvTx della presente serie clinica sono stati esclusi dalle analisi statistiche riportate in questa relazione, a causa del troppo breve periodo di follow-up.

deceduti (ilnTx=4/15, 26.67% ;cLvlnTx=8/21, 38.10%; MvTx=1/7, 14.29%), mentre 30 (69.77%) sono tuttora in vita.

Le curve attuariali di sopravvivenza (Fig. 4a) per i 43 pazienti a 3, 6, 12, 24 mesi mostrano valori percentuali rispettivamente dell' 88%, 84%, 81% e 74%.

I valori percentuali delle curve attuariali di sopravvivenza per i tre diversi tipi di trapianto (Fig. 4b) sono rispettivamente per il ilnTx, cLvlnTx e MvTx:

- a 3 mesi =	100%	81%	86%
- a 6 mesi =	93%	76%	86%
- a 12 mesi =	93%	71%	86%
- a 24 mesi =	83%	65%	86%

Il ilnTx ed il MvTx sembrano mostrare pertanto una sopravvivenza significativamente migliore rispetto al cLvlnTx.

b) Cause di morte.

Le cause di morte furono in genere multiple per ogni singolo ricevente; le cause determinanti furono principalmente rappresentate da: complicanze infettive (n=5; ilnTx=3, cLvlnTx=2), complicanze tecniche di ordine chirurgico (n=4; ilnTx=1, cLvlnTx=3), PTLD disseminata (n=2; cLvlnTx=1, MvTx=1), rigetto acuto (n=1; cLvlnTx), rigetto cronico (n=1; cLvlnTx).

Sei decessi si sono verificati entro o poco oltre i primi 3 mesi postoperatori, mentre altri sette sono avvenuti a distanza di circa 1 anno dal trapianto.

Tutti i 4 pazienti deceduti dopo ilnTx erano adulti; 3 di essi sono morti per complicazioni settiche dopo la rimozione del proprio graft rigettato; il quarto morì per insufficienza respiratoria con graft ben funzionante. All'inverso, 6 degli 8 decessi dopo cLvlnTx erano pazienti pediatrici; 3 di essi sono deceduti per complicazioni settiche secondarie ad errori chirurgici (fistole enteriche e/o biliari); gli altri 3 riceventi pediatrici sono morti il primo per polmonite da RSV, il secondo per rigetto acuto cellulare del secondo graft, il terzo per malattia linfoproliferativa disseminata post-trapianto (PTLD). Le cause responsabili della morte dei due riceventi adulti di cLvlnTx furono l'insufficienza epato-renale associata a rigetto cronico in un caso, ed una sepsi disseminata da coccidioidomicosi, contratta nel corso di una epidemia, nell'altro.

Nella serie di MvTx, l'unico decesso è stato determinato dall'insorgenza di PTLD, erroneamente disagnosticata come rigetto, e come tale trattata con uno sconsiderato iper-dosaggio della terapia immunosoppressiva, che risultò rapidamente fatale.

La Tabella IX riporta la sopravvivenza e le cause di morte dei singoli pazienti deceduti, suddivisi per tipo di trapianto.

c) Sopravvivenza dei grafts.

Le curve attuariali di sopravvivenza a 3, 6, 12 e 24 mesi per l'intero campione di 45 trapianti mostrano valori percentuali pari all'80%, 78%, 72% e 59% (Fig.5a).

Nel periodo postoperatorio precoce (3 mesi), il ilnTx ha presentato la sopravvivenza migliore (88%) rispetto al cLvlnTx (73%) ed al MvTx (86%). Ma dopo 6 mesi, e soprattutto nel lungo termine (18 mesi), la migliore sopravvivenza è stata registrata per il MvTx (86%) rispetto al ilnTx (64%) ed al cLvlnTx(62%) (Fig.5b).

d) Cause di perdita dei grafts.

Sul numero totale di 45 trapianti si sono registrate 16 perdite del graft (ilnTx=6, cLvlnTx=9, MvTx=1), di cui 6 dovute ad espianto totale (ilnTx=5, cLvlnTx=1, MvTx=0), e 10 a decesso dei pazienti (ilnTx=2, cLvlnTx=7, MvTx=1).

La causa determinante di tutti i 6 casi di **espianto totale** è rappresentata dal rigetto, secondario in tutti i casi

a insufficiente terapia immunosoppressiva, ridotta per ragioni diverse: "drug non-compliance" da parte del paziente, riduzione o sospensione della terapia a causa di episodi infettivi (enterite da CMV, polmonite da RSV), di neurotossicità (sindrome neurologica da demielinizzazione), o di diagnosi errata con conseguente erroneo trattamento immunosoppressivo. L'espianto del graft seguito o meno da ritrapianto, non è in genere servito ad evitare la morte del paziente: 1 solo caso su 6 è sopravvissuto.

Si sono anche registrati 2 casi di **espianto parziale**: una duodeno-pancreatectomia totale in un MvTx, dovuta a grave irreversibile "preservation injury" a carico del pancreas, nonché una epatectomia totale per trombosi dell'arteria epatica in un cLvInTx. Il primo caso è tuttora vivente, mentre il secondo, sottoposto a re-trapianto epatico è deceduto nel periodo postoperatorio precoce.

La Tabella X riporta la sopravvivenza e le cause di rimozione dei grafts intestinali/multiviscerali, suddivisi per tipo di trapianto.

C.- Rigetto.

a) Rigetto acuto cellulare.

Sui 45 trapianti eseguiti, ben 43 (95.56%) hanno sperimentato rigetto della componente intestinale, mentre solo 12 (46.15%) dei 28 grafts comprendenti il fegato⁴⁸ hanno registrato rigetto epatico. L'incidenza media degli episodi di rigetto per graft è stata di 4.1 per la componente intestinale e di 0.6 per il fegato. Il numero degli episodi di rigetto per graft è risultato molto simile in ciascuno dei tre diversi tipi di trapianto. Dell'intero campione di 45 grafts, solo 2 cLvInTx non hanno presentato alcuna evidenza clinica o istologica di rigetto.

La Tabella XI registra l'incidenza del rigetto intestinale ed epatico nei pazienti sottoposti a InMvTx.

La diagnosi clinica di rigetto venne formulata nel 95% dei casi, ma venne confermata istologicamente solo nel 72%. La diagnosi istologica di rigetto registra un'incidenza più elevata nel ilnTx (93%) rispetto al cLvInTx (62%) ed al MvTx (57%).

Il tempo medio di insorgenza del primo episodio di rigetto considerando l'intera serie casistica è di 19 ± 28 giorni (range = 3-138 giorni) dalla data del trapianto. Più specificamente esso risulta essere di 10.7 ± 6 per il ilnTx, di 22 ± 34 per il cLvInTx e di 15 ± 7 per il MvTx. Il rigetto può manifestarsi anche tardivamente: circa il 50% dei pazienti ha sperimentato episodi di ACR dopo il terzo mese post-trapianto. Tale elevata incidenza di episodi tardivi di rigetto acuto cellulare è almeno in parte dovuta al tentativo di ridurre l'immunosoppressione, solitamente per l'insorgenza di complicanze settiche (infezioni opportunistiche, enterite da CMV, PTLD) (89).

La gravità degli episodi di rigetto è quantificata generalmente come "mild" e "moderate": poco più della metà (n = 23; 52%) dei grafts hanno richiesto il ricorso al riciclo steroideo e solo 8 (18%) ha fatto uso di OKT3 (89).

Non esistono differenze statisticamente significative fra i 3 gruppi di trapianto riguardo all'incidenza, frequenza e gravità degli episodi di rigetto: di conseguenza la presenza del fegato trapiantato non sembra "proteggere" gli altri componenti del graft dall'insulto immunologico (5,58,67,108-110).

Nei 13 grafts comprendenti anche il grosso intestino, 5 (37.51%) hanno dimostrato evidenza istologica di rigetto colico. Nei grafts multiviscerali comprendenti lo stomaco ed il pancreas, non si è mai verificato rigetto gastrico, mentre si sono dovuti registrare 2 episodi di pancreatite, riconducibili ad insulto immunologico, in quanto risoltisi rapidamente con l'incremento della terapia immunosoppressiva.

⁴⁸ Sui 29 casi di grafts compositi (cLvMvTx = 22, MvTx = 7) è stato escluso il graft multiviscerale modificato (stomaco + duodeno + pancreas + intestino) da cui è stato rimosso il fegato trapiantato in un differente ricevente.

b) Rigetto cronico.

I rilievi isto-patologici su sezioni a tutto spessore della parete intestinale, eseguiti sui 6 grafts espianati ((ilnTx=5, cLvlnTx=1) hanno dimostrato l'evidenza di rigetto cronico in 3 casi (ilnTx=2, cLvlnTx=1) con cross-match fortemente positivo. Oltre a cio', nel caso del cLvlnTx il rigetto cronico ha interessato entrambi gli organi (fegato ed intestino) (89).

c) Rigetto e perdita del graft.

Sui 16 grafts intestinali/multiviscerali (ilnTx=6, cLvlnTx=9, MvTx=1) andati perduti in seguito ad espianato (n=6) o a morte del ricevente (n=10), la meta' (n=8, 50%) ha dimostrato evidenza istopatologica di rigetto acuto cellulare (n=5), di rigetto cronico (n=2) o di entrambi, acuto e cronico (n=1). Di questi 8 grafts, 5 (in 4 riceventi) erano ilnTx e 3 (in 2 riceventi) erano cLvlnTx. L'espianato del graft (n=6casi) seguito o meno da ritrapianto, non e' in genere servito ad evitare la morte del paziente: 1 solo caso di ilnTx (16.67%) su 6 pazienti espianati (ilnTx=5, cLvlnTx=1) e' sopravvissuto.

d) "Graft versus Host Disease" (GVHD).

Si e' manifestato in un solo caso di cLvlnTx pediatrico, trattato con immunosoppressione assai ridotta in conseguenza di una polmonite da Pneumocystis Carinii e di una fistola enterica anastomotica. La sindrome e' insorta in decima giornata dall'avvenuto trapianto con un grave quadro settico e di rash cutaneo. Utilizzando tecniche istologiche standard ed immunoistochimiche ("karyotyping, ibridizzazione in situ) che permettono la differenziazione delle cellule del donatore da quelle del ricevente, e' stato possibile dimostrare l'infiltrazione e l'azione citolesiva delle cellule immunocompetenti del donatore contro le cellule cutanee del ricevente.

D.- Complicanze Infettive.

a) Infezioni batteriche.

Si sono registrati 114 episodi infettivi batterici in 38 (88.37%) (ilnTx=12, cLvlnTx=20, MvTx=6) dei 43 pazienti trapiantati. L'incidenza piu' alta di episodi infettivi batterici venne registrata nei riceventi di cLvlnTx (6/7, 95.24%), rispetto al ilnTx (12/15, 80%) ed al MvTx (6/7, 85.71%).

La frequenza media per paziente degli episodi infettivi batterici recidivanti, considerata sull'intera popolazione, e' stata pari a 3.1 episodi /paziente (ilnTx=1.8, cLvlnTx=3.7, MvTx=3.7).

Gli episodi infettivi consistevano, in ordine di frequenza, in "line sepsis", polmonite, infezione della ferita e della cavita' addominale, infezioni delle vie urinarie, colite, artrite e batteriemia criptogenetica.

Gli agenti batterici isolati erano principalmente rappresentati da microorganismi della flora batterica intestinale (Enterococcus Fecalis, Enterococcus Fecium, Enterobacter Cloacae, Clostridium Difficile, Clostridium Perfringens, Klebsiella, Acinetobacter Anitratus), nonche' da stafilococchi coagulase-negativi e positivi e dallo Streptococcus Viridans.

b) Infezioni fungine.

Infezioni micotiche da *Torulopsis Glabrata*, *Candida Albicans*, *Trichoderma Koningii* e *Coccidioides Immitis*, sono insorte nei seni paranasali, trachea, polmoni, esofago e cavità peritoneale di 19 (44.19%) (ilnTx=6/15, 40%; cLvlnTx=8/21, 38.1%; MvTx=5/7, 71.43%) dei 43 pazienti trapiantati. L'incidenza più elevata si è verificata nei MvTx (71.43%).

La frequenza media per paziente degli episodi infettivi micotici, considerata sull'intera popolazione, è stata pari a 1.2 episodi/paziente (ilnTx=1.0, cLvlnTx=1.3, MvTx=1.2).

c) Infezioni virali.

1) Citomegalovirus (CMV).

18 episodi di infezione da CMV di prima insorgenza o da riattivazione sono insorti in 16 (ilnTx=9, cLvlnTx=5, MvTx=2) dei 43 riceventi di lnMvTx. L'incidenza media delle infezioni da CMV considerata sull'intera popolazione di lnMvTx è stata pari al 37.21% (ilnTx=9/15, 60%; cLvlnTx=5/21, 23,81%; MvTx=2/7, 28.57%).

La frequenza media per paziente degli episodi infettivi virali da CMV, considerata sull'intera popolazione, è stata pari a 1.5 episodi/paziente (ilnTx=1.8, cLvlnTx=1.6, MvTx=1.0).

Il quadro anatomico-clinico era rappresentato da enterite (n=11), epatite (n=2), polmonite (n=2), gastrite (n=1), retinite (n=1) e sindrome generalizzata da CMV (n=1).

Le *infezioni da CMV di nuova insorgenza* sono insorte in 10 riceventi CMV sieronegativi trapiantati con grafts provenienti da donatori CMV sieropositivi (ilnTx=8, cLvlnTx=1, MvTx=1). Non si sono verificate infezioni da CMV in riceventi CMV sieronegativi trapiantati con grafts CMV sieronegativi.

La *riattivazione di infezioni da CMV* si è verificata negli altri 6 pazienti già CMV-sieropositivi prima del trapianto (ilnTx=1, cLvlnTx=4, MvTx=1), dei quali solo 2 hanno ricevuto grafts CMV-sieropositivi.

Il tempo medio di insorgenza del primo episodio infettivo da CMV dopo il trapianto è stato di 72 ± 63 giorni (range = 21-128 giorni).

2) Infezioni da virus di Epstein-Barr (EBV).

In 4 ilnTx (3 pediatriche, 1 adulto) è stata istologicamente documentata a 49, 252, 287 e 383 giorni, l'insorgenza di malattia linfoproliferativa post-trapianto (*PTLD*), multifocale, coinvolgente sia gli organi trapiantati che gli organi nativi, e che ha determinato in 2 casi (1 adulto, 1 pediatrico) il decesso del paziente.

In altri 2 riceventi (1 cLvlnTx pediatrico, 1 MvTx adulto) è insorta una *linfadenite acuta da EBV*. Nel paziente

adulto l'infezione era insorta in concomitanza di una crisi di ACR. In questo caso il trattamento è stato realizzato con successo, somministrando una triplice terapia (gancyclovir, foscarnet e α -interferon), senza sospendere o ridurre, ma anzi aumentando il trattamento immunosoppressivo.

3) Altre virosi.

Oltre alle infezioni da CMV ed EBV altri virus (adenovirus, influenza e parainfluenza virus, RSV, rotavirus e HSV) hanno colpito in 17 occasioni 12 pazienti pediatriche, che sembrano essere più suscettibili degli adulti a questi agenti virali.

La Tabella XII riporta sinteticamente l'incidenza delle complicazioni infettive a seconda dei diversi agenti patogeni (batterici, fungini e virali) e distribuite nei tre differenti tipi di lnMvTx.

d) Translocazione ed iper-crescita microbica.

1) translocazione microbica.

In 11 riceventi (lnTx=4, LvlnTx=7) si sono registrati 13 episodi di translocazione batterica (*Enterococcus Faecalis*, *Enterococcus Faecium*, *Clostridium Perfringens*, *Stafilococchi coagulase-negativi*, *Klebsiella*, *Enterobacter Cloacae*) e/o micotica (*Candida Albicans*, *Torulopsis Glabrata*), isolata o in differenti

combinazioni, con conseguente insorgenza di batteriemia e/o di fungemia e di quadro settico, risoltosi in tutti i casi dopo adeguata terapia.

Il tempo medio di insorgenza del primo episodio di translocazione microbica è stato di 98 giorni (range = 2-303 giorni) dalla data del trapianto.

L'associazione della translocazione microbica con il rigetto della componente intestinale del graft si è verificata in 10 (76.92%) dei 13 episodi di translocazione; in questi casi le indagini endoscopiche ed i rilievi istopatologici hanno dimostrato grave danno immunologico a carico della mucosa intestinale, con formazione di pseudo-membrane e di micro-ascetti sottomucosi.

2) ipercrescita microbica.

L'insorgenza di "bacterial overgrowth", con conte microbiche del contenuto ileale terminale $> 10^9$, si è verificata almeno una volta nel 90.7% dei riceventi di InMvTx, e nel 34% delle culture quantitative fecali eseguite (n=532). I micro-organismi identificati erano rappresentati da specie batteriche (92%; Gram-positivi = 28%, Gram-negativi = 6%, Gram-positivi e Gram-negativi in combinazione = 58%), e fungine (8%).

La composizione microbiologica e la concentrazione microbica della flora del piccolo intestino, assai simili nei tre differenti tipi di InMvTx, sembrano essere influenzate dalla decontaminazione intestinale selettiva, dal rigetto e dalla enterite da CMV. Con l'energica decontaminazione intestinale attuata nel decorso post-operatorio immediato e precoce, le conte microbiche $> 10^9$ CFU/mL furono registrate nel 19% delle culture quantitative fecali, la cui composizione microbiologica era rappresentata per il 67% da germi Gram-positivi e per il 33 da germi Gram-negativi. Dopo la sospensione della decontaminazione intestinale nel periodo post-operatorio tardivo, l'incidenza delle conte microbiche $> 10^9$ è raddoppiata al 38%, con diminuzione della concentrazione di micro-organismi Gram-positivi e concomitante aumento della concentrazione dei Gram-negativi. In occasione di episodi di rigetto acuto cellulare o di enterite da CMV si verifica un aumento per entrambi i Gram-positivi ed i Gram-negativi.

E.- Funzionalità del Graft.

a) Nutrizione.

Considerando l'intera serie casistica, la TPN è stata sospesa dopo un lasso di tempo medio di 59 ± 49 gg (range = 18-210 gg), mentre la **nutrizione enterale** è iniziata, in media dopo 16 ± 11 gg (range = 3-54gg) dalla data del trapianto, sovrapponeendosi alla precedente, per un periodo di tempo di circa 1 mese tra l'inizio della

nutrizione enterale e la sospensione della TPN, durante il quale il volume della TPN viene ridotto gradualmente in modo proporzionale all'incremento della nutrizione enterale, in base allo stato nutrizionale del paziente e della capacità di assorbimento della mucosa gastro-intestinale del graft. Il InTx ha tollerato l'inizio della nutrizione enterale ad una data significativamente più precoce (8 ± 4 giorni) rispetto al cLvInTx (20 ± 9 giorni) ed al MvTx (24 ± 18 giorni).

Dei 29 pazienti viventi e con graft non espantato, 25 (86.21%) (InTx = 9/10, 90%; cLvInTx = 12/13, 92.31%; MvTx = 4/6, 66.67%) hanno sospeso definitivamente la TPN e dipendono, sotto il profilo nutrizionale, esclusivamente dal proprio graft ben funzionante. Gli altri 4 pazienti (13.79%) (InTx = 1, cLvInTx = 1, MvTx = 2) ricorrono tuttora alla nutrizione parenterale parziale intermittente, perché affetti da enterite da CMV (n = 1), da atonia gastrica secondaria a recidiva e progressione della primitiva sindrome da pseudo-ostruzione (n = 1) e da dismotilità gastro-intestinale (n = 2).

Tutti i pazienti pediatrici, ad eccezione di uno, hanno registrato un significativo incremento ponderale e staturale. Sebbene in 7 pazienti adulti (InTx = 1, cLvInTx = 2, MvTx = 4) si sia verificato un calo ponderale tra il 3% ed il 27% del rispettivo peso pre-trapianto, il peso corrente di tutti i pazienti adulti si mantiene comunque entro i limiti normali del peso ideale calcolato (103).

b) Assorbimento gastro-intestinale.

I risultati del test di assorbimento della Vit.E e del test di escrezione dei grassi fecali dimostrano una modesta compromissione dell'assorbimento dei grassi, piu' evidente nel periodo postoperatorio precoce, ma che puo' perdurare a lungo sino ad un anno dopo il trapianto.

Anche il test di assorbimento del D-xilosio registra in tutti i pazienti studiati, un ritardato assorbimento (picco a 90 min') nel corso delle prime 4 settimane, che tende comunque a normalizzarsi nel lungo termine. Anche in caso di rigetto intestinale moderato o severo, di enterite da CMV o di grave "preservation injury", l'assorbimento del D-xilosio risulta diminuito e ritardato.

Gli studi di farmacocinetica del FK-506 orale dimostrano invece un adeguato assorbimento del farmaco, gia' prima della fine della quarta settimana postoperatoria, in grado di mantenere soddisfacenti livelli plasmatici terapeutici.

c) Motilita' gastro-intestinale.

In 17 (85%) dei 20 pazienti studiati, il *tempo di svuotamento gastrico* nel periodo postoperatorio precoce e' risultato moderatamente allungato (>3 hrs) in 6 pazienti, e significativamente ritardato (> 6 hrs) negli altri 11. La somministrazione di narcotici nel periodo postoperatorio precoce puo' giocare un ruolo rilevante nella insorgenza di tale ipoperistalsi gastrica. Successivamente la motilita' gastrica tende a normalizzarsi spontaneamente in tutti i pazienti entro 4-6 mesi dal trapianto.

Il *tempo di transito intestinale* rilevato radiologicamente (valori medi=4.1 ± 5.8 ore) ha presentato anormalita' in 13 (61.90%) (ilnTx = 7, cLvInTx = 4, MvTx = 2) dei 21 pazienti studiati, con transito sensibilmente accelerato (0.5 ± 0.2 ore; range = 0.33-0.83 ore) in 6 pazienti, e con transito significativamente rallentato (9.4 ± 7.2 ore; range = 3.25-24 ore) negli altri 7. Pure il tempo di transito intestinale tende a normalizzarsi nel lungo periodo.

L'*attivita' mioelettrica intestinale*, studiata in 9 riceventi adulti misurando il "migrating motor complex" (MMC) nel tratto gastro-enterico nativo e trapiantato, ha dimostrato una motilita' antrale anomala con contrazioni di ampiezza e frequenza ridotte. Il MMC ha consentito di dimostrare la trasmissione delle onde peristaltiche dall'intestino nativo a quello trapiantato, anche se spesso in modo incoordinato. Tale propagazione delle onde di contrazione sembra manifestarsi piu' agevolmente nel MvTx che nel ilnTx e nel cLvInTx (101).

F.- Ospedalizzazione, Re-ammissioni, Costi Ospedalieri.

Rispetto al trapianto di organi solidi isolati (rene, fegato, cuore polmone), il InMvTx richiede sia un ricovero ospedaliero post-trapianto piu' lungo, sia riammissioni ospedaliere piu' frequenti (111). Considerando l'intera serie clinica, la durata media del ricovero ospedaliero iniziale si aggira sulle 11 settimane (range = 3-45 settimane), senza significative differenze tra i riceventi adulti e quelli pediatrici. Viceversa, i riceventi di MvTx hanno registrato ricoveri ospedalieri sensibilmente piu' lunghi (16 ± 7 settimane) rispetto ai riceventi di ilnTx (11 ± 6 settimane) o di cLvInTx (12 ± 9 settimane).

La durata mediana del soggiorno in ICU varia intorno agli 11 giorni (range = 2-300 giorni); essa risulta piu' breve nel ilnTx (13 ± 18 giorni) rispetto al cLvInTx (36 ± 67 giorni) ed al MvTx (48 ± 39 giorni).

Dopo le dimissioni dall'iniziale ricovero, tutti i riceventi, tranne uno, hanno richiesto una o piu' re-iammissioni ospedaliere. Il numero mediano di re-ammissioni per paziente e' stato di 3 (range = 0-14). I riceventi adulti sono stati riammessi piu' frequentemente ma con ricoveri piu' brevi rispetto ai pazienti

pediatrici. La frequenza delle re-ammissioni per i riceventi di cLvInTx (5 ± 4) e' risultata piu' alta rispetto a quella per i riceventi di ilnTx (3 ± 3) o di MvTx (4 ± 4); la durata mediana piu' lunga per re-ammissione e' stata appannaggio dei pazienti con ilnTx (11.5 giorni).

Le principali cause di re-ammissione sono state infezioni opportunistiche (per lo piu' "line sepsis" ed enterite da CMV, ma anche infezioni da EBV ed episodi di PTLN), episodi di rigetto del graft con coesistente deidratazione secondaria ad aumento del volume dello scarico stomale, diarrea profusa senza evidenza di rigetto o di enterite. Altre condizioni cliniche che hanno richiesto la re-ammissione ospedaliera sono state la chiusura della stomia, la sostituzione di cateteri venosi centrali, nonche' il normale periodico follow-up con necessita' di indagini endoscopiche e biotiche particolarmente delicate.

Il rigetto e le infezioni da CMV sono state le cause che piu' di altre hanno determinato la piu' alta frequenza di re-ammissioni nei riceventi adulti; all'opposto, nei riceventi pediatrici il maggior numero di re-ammissioni si e' verificato in seguito a "line sepsis" ed a deidratazione. I riceventi di ilnTx hanno registrato re-ammissioni piu' frequenti a causa di enterite da CMV, mentre i trapiantati di MvTx hanno richiesto un maggior numero di re-ammissioni a causa di "line sepsis" e di deidratazione. Le re-ammissioni per "line sepsis" e per deidratazione tendono a diminuire col tempo, al contrario della frequenza delle re-ammissioni per rigetto ed infezione che persiste elevata anche nel lungo termine.

Allo stato attuale, 26 (81.66%) dei 29 riceventi di lnMvTx tuttora viventi e con graft in situ non espantato, vivono a domicilio con un piu' che soddisfacente "performance status".

La Tabella XIII riporta le caratteristiche del decorso clinico, dell'ospedalizzazione e dello stato attuale dei riceventi di lnMvTx.

La protratta ospedalizzazione iniziale ed il lungo soggiorno nell'unita' di terapia intensiva, la frequenza elevata di re-ammissioni, la durata complessiva del ricovero ospedaliero totale sottolineano quanto difficile e complicato sia tanto il decorso post-operatorio precoce, quanto il decorso post-operatorio tardivo. Ne deriva di conseguenza che il prezzo in termini di risorse umane e tecnologiche nonche' i costi del lnMvTx siano astronomici etalora proibitivi, dell'ordine di diverse centinaia di milioni di lire.

VIII.- EPICRISI E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Il trapianto di intestino potrebbe rappresentare l'estrema e definitiva opzione terapeutica per i pazienti affetti da insufficienza intestinale terminale e irreversibile e per quelli per i quali il trattamento con TPN a lungo termine e' improponibile (intolleranza) o impossibile (insorgenza di complicazioni, esaurimento degli accessi fascolari, insufficienza epatica colestatica terminale).

Benche' i trapianti intestinali (3-4) e multiviscerali (5-6) siano stati tra i primi ad essere realizzati sperimentalmente e risalgano ad oltre tre decenni or sono, essi sono stati gli ultimi in ordine di tempo ad essere applicati con successo alla clinica umana. La forte immunogenicit  dell'intestino con alto rischio di complicazioni

immunologiche e conseguente esigenza di un'energica immunosoppressione, la risultante elevata incidenza di complicanze infettive, e le condizioni anatomico-funzionali del graft intestinale o multiviscerale che permangono gravemente compromesse anche a lunga distanza dall'avvenuto trapianto, hanno impedito a lungo in passato e tuttora limitano notevolmente nel presente l'adozione clinica del lnMvTx quale forma di terapia chirurgica sicura e definitivamente accettata. Recenti progressi in tema di tecniche chirurgiche, di metodi di conservazione del graft (soluzione di preservazione di Belzer) e soprattutto di terapia immunosoppressiva (FK-506) ne hanno significativamente migliorato i risultati sia sperimentali che clinici, ma rigetto, infezione e complicazioni linfoproliferative costituiscono tuttora gli ostacoli piu' difficili, per non dire almeno attualmente insormontabili, e che non sono stati ancora rimossi. Benche' i risultati a breve termine (follow-up < 12 mesi) della ormai ricca casistica clinica del Pittsburgh Transplantation Institute siano promettenti, i non soddisfacenti risultati a distanza suggeriscono un atteggiamento di cauta prudenza nell'adottare clinicamente su vasta scala il lnMvTx, i problemi fondamentali del quale sono tuttora rappresentati dal decorso post-operatorio estremamente complicato e dall'elevata incidenza di complicazioni immunologiche ed infettive anche nel lungo

termine.

E' opportuno pertanto sottolineare che il InMvTx clinico rappresenta tuttora un procedimento medico e chirurgico estremamente difficile e complesso sotto il profilo tecnico, fisiopatologico ed immunologico; esso rimane attualmente un "prodotto non finito", lungi dall'essere una procedura completamente sviluppata e perfettamente codificata; sono necessarie ulteriori ricerche sperimentali pre-cliniche sull'animale nonche' una doverosa pausa di riflessione ed una rigorosa valutazione critica dei risultati clinici recentemente conseguiti. Partendo da questa prospettiva, tuttavia, grazie alla mutua integrazione di ulteriori future acquisizioni sperimentali⁴⁹ con l'esperienza clinica in via di maturazione, e' lecito prevedere che il InMvTx rappresentera', auspicabilmente in un futuro prossimo, il trattamento definitivo per i pazienti affetti da insufficienza intestinale terminale irreversibile.

Il InMvTx trova indicazione nei pazienti con insufficienza gastro-intestinale cronica, terminale, irreversibile, nonche' nei pazienti che richiedono un trapianto intestinale quale tempo assolutamente necessario, complementare e simultaneo al trapianto di altri vitali organi solidi addominali (fegato, pancreas,) in scompenso cronico terminale. Tuttavia, mentre le indicazioni per il cLvInTx ed il MvTx sono ormai ben codificate, le indicazioni per il ilnTx sono invece tuttora in discussione e debbono essere sempre valutate con estremo rigore e sagace discriminazione critica. Il ricorso alla TPN dovrebbe essere infatti considerato come il trattamento primario e di elezione dei pazienti con insufficienza intestinale terminale isolata, conservando invece il ilnTx quale estrema e definitiva alternativa terapeutica solo per quei pazienti affetti da scompenso enterico terminale irreversibile associato ad una incidenza elevata di gravi complicazioni recidivanti correlate all'uso protratto di TPN (frequenti episodi recidivanti di sepsi da cateteri venosi centrali; estese trombosi venose centrali con ingravescenti difficolta' di cannulazione venosa, successivo esaurimento degli accessi vascolari venosi centrali e conseguente impraticabilita' della TPN).

Nonostante significativi progressi nella comprensione dei meccanismi fisio-patologici della "preservation injury" intestinale, attualmente non vi e' accordo circa i metodi di perfusione e di preservazione⁵⁰ ottimali (composizione chimica dei mezzi di perfusione; ruolo dei vari additivi a tali soluzioni di perfusione e preservazione; flusso di perfusione; effetti dell'irrigazione intraluminale intestinale, ecc.).

Sebbene le strategie generali e le tecniche chirurgiche sviluppate per il InMvTx siano attualmente ben definite ed universalmente accettate, alcuni dettagli tecnici permangono tuttora in discussione ed in corso di valutazione. Così' ad esempio, rimane da approfondire e da valutare la reale necessita' ed il reale significato emodinamico, metabolico, epato-trofico ed immunologico del drenaggio dell'efflusso venoso mesenterico proveniente dal graft trapiantato o dagli organi nativi in situ dell'addome superiore dell'ospite entro il sistema portale del ricevente piuttosto che entro la sua circolazione sistemica.

L'ipercrescita e la translocazione microbica intestinale rappresentano due condizioni fisio-patologiche peculiari e specifiche di questa particolare popolazione di trapiantati.

L'ipercrescita microbica sembra essere un reperto relativamente comune nell'ileo terminale dei grafts intestinali. Alcuni raffinamenti recentemente apportati nella tecnica chirurgica, con conservazione della valvola ileo-ciecale ed inclusione del colon quale porzione distale della componente intestinale del graft multiviscerale rappresentano tentativi per limitare l'entita' di questo evento morboso.

La translocazione microbica (batterica e fungina) insorge solitamente in corso di episodi di rigetto acuto che danneggia con meccanismo immunologico la mucosa intestinale, compromettendone le normali funzioni di barriera. Pertanto, l'elevata incidenza di infezioni sistemiche in questa specifica popolazione di InMvTx puo' essere significativamente correlata alla compromissione dei meccanismi immunologici di difesa anti-infettiva

⁴⁹ Induzione di uno stato di tolleranza immunologica specifica, micro-chimerismo sistemico, nuovi e piu' efficaci farmaci immunosoppressori, agenti entero-trofici.

⁵⁰ **Metodi di perfusione e di preservazione intestinale:** *composizione chimica dei mezzi di perfusione:* NSS, LR, fluidi extra-cellulari, soluzione di Belzer, soluzione UW modificata; *ruolo dei vari additivi a tali soluzioni di perfusione e preservazione:* eparina, fruttosio, allopurinolo, naloxone, super-ossido-dismutasi; *flusso di perfusione:* continuo vs. pulsatile; *irrigazione intraluminale intestinale.*

dell'ospite, secondaria ad una aggressiva immunosoppressione; alla translocazione microbica conseguente alla perdita delle normali funzioni di barriera della mucosa intestinale dovuta a rigetto, manipolazioni e traumatismi chirurgici, "ischemic injury"; ed alla ipercrescita batterica. Di conseguenza debbono essere ricercate nuove soluzioni per prevenire e trattare le complicazioni infettive, e per migliorare le funzioni di barriera della mucosa intestinale contro la translocazione dei patogeni del lume intestinale e loro tossine. In questa prospettiva potrebbero svolgere un ruolo importante alcuni nuovi antibiotici (Synercid) apparentemente attivi sulla flora batterica farmaco-resistente (enterococco vancomicina-resistente), la decontaminazione intestinale selettiva, l'alimentazione enterale (enterostomica ed orale) precoce, alcune nuove e piu' sofisticate formulazioni per TPN. Tuttora in corso di sperimentazione e di valutazione clinica sono alcuni additivi alle consuete formulazioni enterali e parenterali (glutamina, poliamine, acidi grassi a catena breve), i quali sembrano presentare potenziali benefici effetti sul trofismo della mucosa intestinale e sulle sue funzioni di barriera anti-infettiva.

Rispetto all'allo-trapianto di altri organi solidi (cuore, polmone, fegato, rene, pancreas), l'allo-trapianto intestinale sembra essere piu' suscettibile al rigetto. Si rende necessaria di conseguenza un'energica ed aggressiva immunosoppressione al fine di ottenere un ottimale e costante controllo immunologico del graft intestinale, preservando in tal modo le funzioni di barriera anti-microbica della mucosa intestinale. Tuttavia, il ricorso ad una aggressiva immunosoppressione ad alto dosaggio, somministrata in modo continuativo e per lungo termine, rappresenta una condizione clinica di per se' stessa auto-sconfiggente, come e' confermato dall'elevata incidenza di infezioni opportunistiche ad origine extra-enterica e di malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD).

Nonostante la prolungata terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio, il rischio di rigetto rimane estremamente elevato anche a lunga distanza dall'avvenuto trapianto, come dimostrato dal fatto che circa il 50% dei riceventi di InMvTx, indipendentemente dal tipo di trapianto (InTx, cLvInTx, MvTx) ha registrato l'insorgenza di rigetto ben oltre i primi 3-6 mesi post-trapianto. Poiche' nei trapianti multiviscerali compositi (cLvInTx, MvTx) il fegato trapiantato simultaneamente in blocco non sembra mettere a riparo dal rigetto la componente intestinale del graft, non si vede alcuna ragione immunologica o alcuna indicazione clinica a sostituire un normale fegato nativo in riceventi di grafts intestinali.

Il monitoraggio immunologico del graft intestinale e' di primaria importanza per la diagnosi precoce e la prevenzione del rigetto, al fine di minimizzare le complicazioni. Poiche' il monitoraggio istologico di routine presenta diversi svantaggi (errori di prelievo, rischio di emorragia e di perforazione intestinale, non accessibilita' endoscopica e biotica di alcuni segmenti distali del digiuno e prossimali dell'ileo), si rendono necessari tests piu' precoci, piu' sensibili e piu' specifici per formulare una rapida, tempestiva, precoce e sicura diagnosi di rigetto (parametri elettro-fisiologici della mucosa intestinale; markers biochimici/metabolici: N-acetyl-*esaminidas-NAH* sierica, attivita' della maltasi dell'orletto a spazzola nelle biopsie intestinali; indicatori immunologici: valutazione del chimerismo donatore/ricevente, determinazione del livello delle linfokine circolanti).

La futura ricerca clinica e sperimentale in tema di trapianto intestinale/multiviscerale dovrebbe essere indirizzata verso una piu' approfondita e completa comprensione dei meccanismi immunologici che stanno alla base del rigetto acuto e cronico, onde poterli prevenire e trattare con maggiore efficacia. L'incidenza elevata e protratta nel tempo di episodi di rigetto acuto cellulare, la quasi costante graduale progressione verso il rigetto cronico, la necessita' del ricorso ad una aggressiva immunosoppressione continuata ad alto dosaggio per lungo termine, con la conseguente frequente insorgenza di complicazioni infettive e linfoproliferative, spingono con urgenza alla ricerca di nuove strategie di trattamento immunologico, dotate di un piu' favorevole indice terapeutico. Tale scopo potrebbe essere conseguito sia sviluppando ed utilizzando nuovi e piu' efficaci agenti immunosoppressivi o combinazioni di essi; sia ricercando una migliore istocompatibilita' tra donatore e ricevente

a livello del MHC, il che potrebbe anche dischiudere la nuova prospettiva del trapianto intestinale da donatore vivente immunogeneticamente correlato; sia inducendo ed amplificando il fenomeno biologico del microchimerismo allogenico misto sistemico, che si verifica spontaneamente in natura dopo trapianti allogenici e che potrebbe portare al concomitante graduale sviluppo di una tolleranza immunologica specifica nei confronti dei tessuti del donatore.

Thomas Starzl ha formulato l'ipotesi che il fondamento generale della tolleranza immunologica in ogni tipo di allo-trapianto sia rappresentato dalla condizione biologica nota col termine da lui coniato di *micro-chimerismo*

sistemico. Il microchimerismo sistemico si manifesta spontaneamente in natura mediante la diffusa ed ubiquitaria migrazione bi-direzionale di "passenger leukocytes" di origine midollare dal graft verso l'ospite e viceversa. Nel InMvTx immunociti migranti del donatore ("donor passenger leukocytes") invadono ubiquitariamente il torrente circolatorio ed i tessuti del ricevente; contemporaneamente ed in senso inverso, si assiste ad una graduale sostituzione delle cellule emato-linfoidi del donatore presenti nel contesto della parete intestinale ed in particolare dei linfonodi mesenterici del graft, ad opera di cellule immunocompetenti migranti di natura emato-linfoide provenienti dall'ospite ("recipient passenger leukocytes"), le quali riconfigurano la citotettonica del sistema immunocompetente della mucosa intestinale (76). Questa migrazione di cellule immunocompetenti di natura dendritica ed emato-linfoide derivate dal midollo osseo potrebbe essere responsabile dell'accettazione immunologica del graft allogenico ("donor-specific tolerance") piuttosto che della reazione di rigetto cellulare o della "graft-versus-host-disease" (GVHD). Questi tre eventi (rigetto cellulare, GVHD, tolleranza specifica) dovrebbero essere interpretati, in una visione unitaria, come aspetti diversi dello stesso fenomeno immunologico (reattività immunitaria), di cui lo stato di tolleranza rappresenterebbe la condizione di equilibrio bilanciato, e dipendenti dal substrato immunologico del graft, dal grado di istocompatibilità tra donatore e ricevente, dal tipo e dall'efficacia dell'immunosoppressione.

Il micro-chimerismo sistemico tollerogenico può essere ulteriormente amplificato, eseguendo un trapianto combinato e simultaneo di midollo osseo e di graft intestinale, provenienti entrambi dallo stesso donatore. Tale microchimerismo potenziato dall'innesto di midollo osseo potrebbe essere in grado di minimizzare o anche di cancellare la reazione immunologica del ricevente contro gli antigeni del graft. Con la conseguente riduzione del rischio di rigetto dell'allograft intestinale non esisterebbe più la necessità di una immunosoppressione continua ed aggressiva, che potrebbe venire gradualmente diminuita ed anche definitivamente sospesa (16,77-80). Questo nuovo e promettente approccio terapeutico che utilizza il micro-chimerismo sistemico tollerogenico come mezzo di prevenzione del rigetto del graft è stato recentemente incluso nel nuovo protocollo di InMvTx approvato presso il Pittsburgh Transplantation Institute, ed è attualmente in corso di valutazione sperimentale e clinica.

IX.- BIBLIOGRAFIA.

- 1 Starzl T.E., Todo S., Tzakis A. and others: The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 172:335-344.
- 2 Starzl T.E., Todo S., Tzakis A. and others: Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg*, 1989, 210: 374-386.
- 3 Lillehei R.C. and Miller V.A.: The physiologic response of small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the small bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg* 1959, 150: 543-560.
- 4 Lillehei R.C., Idezuki Y., Feemster J.A. and others: Transplantation of the stomach, intestine and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery*, 1967, 62: 721-741.
- 5 Starzl T.E. and Kaupp H.A.jr.: Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs. *Surg Forum*, 1960, 11:28-30.
- 6 Starzl T.E., Kaupp H.A.jr., Brock D.R. and others: Homotransplantation of multiple visceral organs. *Am J Surg*, 1962, 103: 219-229.
- 7 Starzl T.E., Rowe M., Todo S. and others: Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*, 1989, 261: 1449-1457.
- 8 Deltz E., Schroeder P., Gebhardt H. and others: Successful clinical small bowel transplantation: Report of a case. *Clin Transplant*, 1989, 3: 89-91.
- 9 Grant D.: Intestinal transplantation: current status. *Transplant Proc*, 1989, 21:2869-2871.
- 10 Grant D., Wall V., Mimeault R. and others: Successful small bowel/liver transplantation. *Lancet*, 1990, 335: 181-184.
- 11 Goulet O., Revillon Y., Jan D. and others: Small bowel transplantation in children. *Transplant Proc*, 1990, 22: 2499-2500.
- 12 Goulet O, Revillon Y, Brosse N. and others: Successful small bowel transplantation in an infant. *Transplantation*, 1992, 53: 940-943.
- 13 Kirkman R.: Small bowel transplantation. *Transplantation*, 1984, 37:429-433.
- 14 Murase N., Kim D., Todo S. and others: Induction of liver, heart and multivisceral graft acceptance with short course of FK-506. *Tranplant Proc*, 1990, 22:74-75.
- 15 Lee K., Stangl M.J., Todo S. and others: Successful orthotopic small bowel transplantation with short term FK-506 immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*, 1990, 22:78-79.
- 16 Murase N., Demetris A.J., Matusuzaki T. and others: Long survival in rats after multivisceral versus isolated small bowel allotransplantation under FK-506. *Surgery*, 1991, 110:87-98.
- 17 Yoshimi F., Nakamura K., Zhu Y. and others: Canine total orthotopic small bowel transplantation under Fk-506. *Transplant Proc*, 1991, 23:3240-3242.

- 18 Takaya S., Iwaki Y., Starzl T.E.: Liver transplantation in cytotoxic crossmatch case using FK-506, dose steroids and prostaglandin E1. *Transplantation*, 1992, 54:927-929.
- 19 Tzakis A., Todo S., Reyes J. and Starzl T.E.: Liver and small bowel transplantation for short gut syndrome in a child. *Transplantation Science*, 1991, 1: 27-33.
- 20 Todo S., Tzakis A., Abu-Elmagd K. and others: Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. *Ann Surg*, 1992, 216:223-234.
- 21 Todo S., Tzakis A., Abu-Elmagd K. and others: Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. *Transplantation*, 1992, 53: 369-376.
- 22 McAlister V., Wall V., Ghent C. and others: Clinical experience with small intestine transplantation. *Transplant Proc*, 1992, 24: 1236-1237.
- 23 Todo S., Tzakis A., Abu-Elmagd K. and others: Clinical intestinal transplantation. *Transplant Proc*, 1993, 25: 2195-2197.
- 24 Todo S., Tzakis A., Reyes J. and others: Small intestinal transplantation in humans with or without colon. *Transplantation*, (in press).
- 25 Tzakis A.G., Todo S. and Starzl T.E.: Intestinal transplantation. In: *Annual Review of Medicine* (WP Creger, ed) (in press).
- 26 Todo S., Tzakis A., Reyes J. and others: Intestinal transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc*, (in press).
- 27 Reyes J., Selby R., Abu-Elmagd K. and others: Intestinal and multiple organ transplantation. in Ayres S.M., Holbrook P.R., Grenvik A. and Schoemaker W.C. "Textbook of Critical Care", 3rd edition, Chapter 10, W.B. Saunders, (in press).
- 28 Reyes J., Tzakis A., Todo S., and others: Small bowel and liver/small bowel transplantation in children. *Seminars in Pediatric Surgery*, 1993, 4: 289-300.
- 29 Abu-Elmagd K., Tzakis A., Todo S., Reyes J. and others: Monitoring and treatment of intestinal allograft rejection in humans. *Transplant Proc*, 1993, 25: 1202-1203.
- 30 Casavilla A., Selby R., Abu-Elmagd K. and others: Logistics and technique for combined hepatic-intestinal retrieval. *Ann Surg*, 1992, 216:605-610.
- 31 Furukawa H., Casavilla A., Abu-Elmagd K. and others: Basic considerations for the procurement of intestinal grafts. *Transplant Proc*, (in press).
- 32 Furukawa H., Abu-Elmagd K., Reyes J. and others: Technical aspects of intestinal transplantation. *Surgical Technology International*, (in press).
- 33 Abu-Elmagd K., Todo S., Tzakis A., Reyes J. and others: Intestinal transplantation: 3 years clinical experience. *Surg Gynecol Obstet*, (in press).
- 34 Reyes J., Todo S., Tzakis A. and others: Transplantation of the small bowel and other abdominal organs in humans. In: *Intra-abdominal organ transplantation 2000* (eds. Makowka L., Sher

- L.) R.G. Landes Co., Georgetown, TX (in press).
- 35 Grosfeld J., Rescoria F.J., West K.W.: Short bowel syndrome in infancy and childhood: analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg*, 1986, 151:41-46.
- 36 Wilmore D.W.: Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr*, 1972, 80: 88-95.
- 37 Wilmore D.F., Groff D.B., Bishop H.C., Dudrick S.J.: Total parenteral nutrition in infants with catastrophic gastrointestinal anomalies. *J Pediatr Surg*, 1969, 4: 181-189.
- 38 Oasis, Home Nutrition Support Patient Registry Annual Report - 1989 Data. The Oley Foundation, Albany, 1991.
- 39 Howard L., Heaphey L., Fleming R.C. and others: Four years of North American registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for patient management. *J Parenteral Enteral Nutrition*, 1991, 15: 384-393.
- 40 Steiger E., Srp F.: Morbidity and mortality related to home parenteral nutrition in patients with gut failure. *Am J Surg*, 1983, 145: 102-105.
- 41 Stanko R.T., Nathan G., Mendelow H. and others: Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 1987, 92: 197-202.
- 42 Casella J.F., Lewis J.H., Bontempo F.A. and others: Successful treatment for homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation. *Lancet*, 1988, 435-438.
- 43 Marino I., Doyle H., Scotti-Foglieni C. and Starzl T.E.: Logistics and management of the multiple organ donor. (in press).
- 44 Starzl T.E., Hakala T.R., Shaw B.W.jr., Hardesty R.L. and others: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet*, 1984, 158: 223-230.
- 45 Starzl T.E., Miller C., Broznick B. and Makowka L.: An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet*, 1987, 165: 343-348.
- 46 Scotti-Foglieni C., Todo S., Abu-Elmagd K., Furukawa H. and others: Il ruolo del trapianto intestinale e multiviscerale nella insufficienza intestinale irreversibile. *Rivista Italiana di Nutrizione Enterale Parenterale*, (submitted for publication)
- 47 Tzakis A.G., Todo S., Reyes J. and others: Piggyback orthotopic intestinal transplantation. *Surg Gynecol Obstet*, 1993, 176:297-298.
- 48 Koltan V.A., Madera J.L., Smith R.J. and Kirken R.L.: Metabolic aspects of small bowel transplantation in inbred rats. *J Surg Res*, 1987, 42: 341-347.
- 49 Schraut W.H., Rosemurgy A.S. and Riddle R.H.: Prolongation of intestinal allograft survival without immunosuppressive drug therapy. *J Surg Res.*, 1983, 34:597-607.
- 50 Mazzone G., Benichou J., Porter K.A. and Starzl T.E.: Renal homotransplantation with venous outflow

- or infusion of antigen into the portal vein of dogs or pigs: transplantation at portal site. Transplantation, 1977, 24: 268-273.
- 51 Schaffer D., Diflo T., Love W. and others: Immunologic and metabolic effects of caval versus portal venous drainage in small bowel transplantation. Surgery, 1988, 104:518-524.
- 52 Murase N., Demetris A.J., Furuwa T. and others: Comparison of the small intestine after multivisceral transplantation and the small intestine transplanted with portal versus caval drainage. Transplant Proc, 1992, 24: 1143-1144.
- 53 Tzakis A., Todo S. and Starzl T.E.: Piggyback orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. Ann Surg, 1989, 210: 649-652.
- 54 Shaw B.W., Martin D.J., Marquez J.M. and others: Venous by-pass in clinical liver transplantation. Ann Surg, 1984, 200: 524-534.
- 55 Tzakis A.G., Reyes J., Nour B. and others: Temporary end-to-side portocaval shunt in orthotopic liver transplantation. Surg Gynecol Obstet, 1993, 176: 81-82.
- 56 Tzakis A., Todo S., Reyes J. and others: Evolution of surgical techniques in clinical intestinal transplantation. Transplant Proc, (in press).
- 57 Tzakis A., Todo S., Reyes J. and others: Clinical intestinal transplantation: focus on complications. Transplant Proc, 1992, 24: 1238-1240.
- 58 Jain A, Fung J., Todo S. and others: Incidence and treatment of rejection episodes in primary orthotopic liver transplantation under FK-506. Transplant Proc, 1991, 23: 928-930.
- 59 Karavias D., Jabbour N., Felekouras E., Tzakis A. and others: Right diaphragmatic paralysis following orthotopic liver transplantation. Transplantation, (submitted for publication).
- 60 Abu-Elmagd K., Fung J.J., Reyes J. and others: Management of intestinal transplantation in humans. Transplant Proc, 1992, 24:1243-1244.
- 61 Abu-Elmagd K., Furukawa H., Reyes J., Nour B. and others: Management of intestinal allograft recipients. Transplant Proc, (in press).
- 62 Hasanein T., Schade R., Soldevilla-Pico C. and others: Clinical and endoscopic features of rejection in small bowel transplant recipients. Transplant Proc, (in press).
- 63 Hasanein T., Schade R., Tabasco-Minquillan J. and others: Endoscopy is essential for early detection of rejection in small bowel transplant recipients. Transplant Proc, (in press).
- 64 Nakamura K., Abu-Elmagd K., Todo S., Nalesnik M. and others: Pathology of human small intestinal transplantation alone or in combination with the liver. Hepatology ,(submitted for publication).
- 65 Nakamura K., Nalesnik M., Jaffee R. and others: Morphologic monitoring of human small bowel allografts. Transplant Proc, 1993, 25: 1212.
- 66 Demetris A., Nakamura K., Alexander K.: Morphologic monitoring of rejection in clinical small bowel transplantation. Transplant Proc, (in press).

- 67 Murase N., Demetris A., Kim D.G. and others: Rejection of multivisceral allografts in rats: a sequential with comparison to isolated orthotopic small bowel and liver grafts. *Surgery*, 1990, 108: 880-889.
- 68 Nakamura K., Alexander K., Demetris A.: Histologic evaluation of preservation injury in clinical small bowel transplantation. *Transplant Proc*, (in press).
- 69 Campbell W.L., Abu-Elmagd K., Federle M.P. and others: Contrast examination of the small bowel in patients with small bowel transplants: findings in 16 patients. *AJR*, (in press).
- 70 Furukawa H., Brown M., Abu-Elmagd K. and others: Abnormal gastric emptying after intestinal transplantation. *Transplant Proc*, (in press).
- 71 Abu-Elmagd K., Todo S., Tzakis A., and others: An isolated complete intestinal transplantation in an adult: a complicated postoperative course. *Transplantation Science*, 1992,2:23-27.
- 72 Monchik G.J. and Russell P.S.: Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological considerations. *Surgery*, 1971, 70:693-702.
- 73 Markus P.M., Cai X., Ming W. and others: FK-506 reverses acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in rats. *Surgery*, 1991, 110: 357-364.
- 74 Murase N., Demetris A.J., Woo J. and others: Graft versus host disease (GVHD) after BN to LEW compared to LEW to BN rat intestinal transplantation under FK-506. *Transplantation*, 1993, 55:1-7.
- 75 Hoffman A.L., Makowka L., Banner B. and others: The use of FK-506 for small intestine allotransplantation: inhibition of acute rejection and prevention of fatal graft versus host disease. *Transplantation*, 1990, 149:483-490.
- 76 Iwaki Y., Starzl T.E., Yagihashi A. and others: Replacement of donor lymphoid tissue in human small bowel transplant under FK-506 immunosuppression. *Lancet*, 1991, 337: 818-819.
- 77 Starzl T.E., Demetris A.J., Murase N. and others: Cell migration, chimerism and graft acceptance. *Lancet*, 1992, 334:1579-1582.
- 78 Starzl T.E., Demetris A.J., Murase N. and others: Donor cell chimerism permitted by immunosuppressive drugs: a new view of organ transplantation. *Immunol Today*, 1993, 14:326-332.
- 79 Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M. and others: Chimerism and donor specific nonreactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation. *Transplantation*, 1993:
- 80 Reyes J., Zeevi A., Ramos H. and others: Frequent drug free state after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* (in press)
- 81 Todo S., Tzakis A., Reyes J., Abu-Elmagd K. and others: Intestinal transplantation in Humans under Fk-506. *Transplant Proc*, 1993, 25:1198-1199.
- 82 Reyes J., Tzakis A., Todo S. and others: Candidates for small bowel transplantation and possible indicators of outcome. *Transplant Proc*,(in press).
- 83 Tzakis Todo S., Reyes J., Nour B. and others: Intestinal transplantation in children under FK-506 immunosuppression. *J Ped Surg*, 1993, 28: 1040-1043.

- 84 Venkataramanan R., Jain A., Warty V.W., Abu-Elmagd K., and others: Pharmacokinetics of FK-506 following oral administration: a comparison of FK-506 and Cyclosporine. *Transplant Proc*, 1991, 23: 931-933.
- 85 Jain A., Venkataramanan R., Todo S., and others: Intravenous, oral pharmacokinetics, and oral dosing of FK-506 in small bowel transplant patients. *Transplant Proc*, 1992, 24: 1181-1182.
- 86 Jain A., Venkataramanan R., Lever J. and others: FK-506 in small bowel transplant recipients: pharmacokinetics and dosing. *Transplant Proc*, (in press).
- 87 Jain A., Fung J., Tzakis A. and others: Comparative study of Cyclosporine and FK-506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc*, 1991, 23:2763-2766.
- 88 Abu-Elmagd K., Fung J., Alessiani M. and others: The effect of graft function on FK-506 plasma levels, dosage and renal function, with particular reference to the liver. *Transplantation* 1991, 52: 71-77.
- 89 Abu-Elmagd K., Todo S., Tzakis A., Furukawa H., Scotti-Foglieni C. and others: Rejection of human intestinal allografts: alone or in combination with liver. *Transplant Proc*, (in press).
- 90 Kusne S., Menez R., Bonet H. and others: Infectious complications after small bowel transplantation in adults. *Transplant Proc*, (in press).
- 91 Green M., Reyes J., Nour B. and others: Early infectious complications of liver-intestinal transplantation in children. *Transplant Proc*, (in press).
- 92 Manez R., Kusne S., Abu-Elmagd K. and others: Factors associated with recurrent CMV disease after small bowel transplantation. *Transplant Proc*, (in press).
- 93 Reyes J., Abu-Elmagd K., Tzakis A. and others: Infectious complications after human small bowel transplantation. *Transplant Proc*, 1992, 24:1249-1250.
- 94 Kirsch M.: Bacterial overgrowth. *Amer J Gastroenterol*, 1990, 85: 231-237.
- 95 Berg R.D., Wommack E., Deitch E.A.: Immunosuppression and intestinal bacterial overgrowth synergistically promote bacterial translocation. *Arch Surg*, 1988, 113: 1359-1364.
- 96 Browne B.J., Johnson C.P., Edmiston C.E. and others: Small bowel transplantation promotes bacterial overgrowth and translocation. *J Surg Res*, 1991, 51: 512-517.
- 97 Abu-Elmagd K., Todo S., Tzakis A., Furukawa H. and others: Intestinal transplantation and bacterial overgrowth in humans. *Transplant Proc*, (in press).
- 98 Kadry Z., Furukawa H., Abu-Elmagd K., and others: Use of D-Xylose absorption test in the monitoring of intestinal allografts. *Transplant Proc*, (in press).
- 99 Breiter H.C., Craig R.M., Levee G. and Atkinson A.J.: Use of kinetic methods to evaluate d-xylose malabsorption in patients. *J Lab Clin Med*, 1988, 112:533-543.
- 100 Amenta J.S.: Lipiodol absorption and urinary iodide excretion as a screening test for steatorrhea. *Clin Chem*, 1969, 15(4): 295-306.

- 101 Hutson W., Putnam P., Todo S. and others: The effects of small intestinal and multivisceral transplantation on gastric and small bowel motility in humans. *Transplant Proc* (in press).
- 102 Staschak-Chicko S., Altieri K., Funovits M. and others: Eating difficulties in the pediatric small bowel recipient: the role of the nutritional management team. *Transplant Proc*, (in press)
- 103 Reyes J., Tzakis A., Todo S., Nour B. and others: Nutritional management of intestinal transplant recipients. *Transplant Proc*, 1993, 25: 1200-1201.
- 104 Nour B., Reyes J., Tzakis A. and others: Intestinal transplantation with or without other abdominal organs: nutritional and dietary management of 50 patients. *Transplant Proc*, (in press).
- 105 Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J.M. and others: Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*, 1985, 64:888-896.
- 106 Kang Y.G.: Monitoring and treatment of coagulation. in "Hepatic Transplantation. Anesthetic and perioperative management". (Winter P.M. and Kang Y.G., eds.), Praeger, 1986, pp. 151-173.
- 107 Stahl R.L., Duncan A., Hooks M.A. and others: A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1990, 12: 553.
- 108 Calne R.Y., Sells R.A., Pena J.R., Davis D.R. and others: Induction of immunologic tolerance by porcine liver allograft. *Nature*, 1969, 223: 472-476..
- 109 Kamada N., Davies H.S., Wight D. and others: Liver transplantation in the rat: biochemical and histological evidence of complete tolerance induction in non rejector strains. *Transplantation*, 1983, 35:304-311.
- 110 Zhong R., He G., Sakay Y. and others: Combined small bowel and liver transplantation in the rat: possible role of the liver in preventing intestinal allograft rejection. *Transplantation*, 1991, 52: 550-576.
- 111 Funovits M., Miller S., Kovalak J. and others: Hospitalization and readmission of intestinal transplantation recipients. *Transplant Proc*, (in press).
- 112 Alessiani M., Tzakis A., Todo S., and others: The 5 years experience with abdominal organ cluster transplantation for treatment of unresectable tumors. (in press).
- 113 Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M. and others: Cell migration and chimerism after whole organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology*, 1993, 17(6): 127-152.
- 114 Cortesini R., Bruzzone P., Berloco P., Alfani D.: I trapianti multiviscerali. *Chirurgia*, 1991,4 (4): 41-47
- 115 Cortesini R.: Il trapianto di intestino. *Archivio e Atti del 95° Congresso della Societa' Italiana di Chirurgia*, Milano, 17-20 Ottobre 1993; Volume 1°: 58-68.
- 116 Carrel A.: La technique operateire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon MEO*, 1992, 98: 859-864.
- 117 Lillehei R.C., Goot B., Miller F.A.: The physiological response of the small bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg*, 1959, 150:543.

- 118 Monchik G.J., Russell P.S.: Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological consideration. *Surgery*, 1971, 70:693.
- 119 Kort W.J., Westbroeck D.L., MacDicken I. Lameijer L.D.F.: Orthotopic total small bowel transplantation in the rat. *Eur J Surg Res*, 1973, 5: 81-89.
- 120 Deltz H., McClure J., Bedetti C. et al.: Successful small bowel allotransplantation in dogs with cyclosporine and prednisone. *Transplantation*, 1984, 37:126-129.
- 121 Lee K., Schraut W.H.: Structure and function of orthotopic small bowel allografts in rats with cyclosporine. *A. Am J Surg*, 1986, 51:55-60.
- 122 Shimazu R., Gogan J.B., Raju S.: Long term survival of orthotopic bowel allografts in the rat treated with short-term low-dose cyclosporine. *Transplantation* 1988, 46: 673-677.
- 123 Wallander J., Lackgren G., Sandstrom E., Larsson E., Tufveson G.: Small-bowel transplantation in the rat: a new technique. *Transplant-Proc*, 1067, 4387-4388.
- 124 Sonnino R.E., Besser A.S., Polley T.Z., Riddle J.M.: A modified technique for small-bowel transplantation in the rat. *J Pediatr Surg*, 1986, 21: 1073-1077.
- 125 Reznik R.K., Craddock G.N., Langer B. et al.: Structure and function of small bowel allografts in the dog: immunosuppression with Cyclosporine A. *Can J Surg*, 1982, 25: 51-55.
- 126 Parks DA, Bulkley GB, Granger N: Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery*, 1983, 94: 428-434.
- 127 Sigalet DL, Lees GM, Aherne FX et al.: The physiology of adaptation to small bowel resection in the pig: an integrated study of morphological and functional changes. *J Pediatr Surg*, 1990, 25: 650-657.
- 128 Pritchard TJ, Koltun WA, Madara JL, Kirkman RL: Small bowel transplantation in the pig. in Deltz E, Thiede A, Hammelmann H (eds): *Small bowel transplantation. Experimental and clinical fundamentals.* Heidelberg, Springer, 1986, pp 23-26.
- 129 Hoffman AL, Makowka L, Banner B, et al: The use of FK-506 for small intestine allotransplantation: inhibition of acute rejection and prevention of fatal graft-versus-host-disease. *Transplantation*, 1990, 49: 483.
- 130 Lee KKW, Stangl MJ, Todo S: Comparison of short-term immunosuppressive therapy with cyclosporine and FK-506 in small bowel transplantation. *Transplant Proc*, 1990, 22: 2485-2486.
- 131 Yoshimi F, Nakamura K, Zhu Y, Suzuki M et al: Canine total orthotopic small bowel transplantation under FK-506. *Transplant Proc*, 1991, 23: 3240-3241.
- 132 Alessiani M, Spada M, Vischi S et al: Total orthotopic small bowel transplantation in swine under FK-506. *Transplant Proc*, 1994, 26: 1606-1608.
- 133 Spada M, Arbustini E, Alessiani M et al: Morphology of acute rejection and observation of lymphoproliferative hyperplastic reaction in FK-506 treated pigs after small bowel

transplantation.

Transplant Proc, 1994, 26: 1543-1545.

- 134 SpadaM., De Ponti F, Alessiani M et al: Monitoring of intestinal myoelectric activity after isolated small bowel transplantation in FK-506 immunosuppressed pigs. Transplant Proc, 1994, 26: 537-539.
- 135 Vischi S, Spada M, Alessiani M et al: The maltose absorption test does not predict allograft rejection of small bowel transplantation in FK-506 immunosuppressed pigs. Transplant Proc, 1994, 26: 1550-1551.
- 136 Ippoliti GB, Piazza P, Spada M et al: Serum cytokine levels after small bowel transplantation in pigs. Transplant Proc, 1994, 26: 1562-1563.
- 137 Albo RJ, Angotti d, Sorenson D et al: Value of selective and truncal vagotomy in massive bowel resection. Am J Surg, 1974, 128: 234-242.
- 138 Allard J, Jeejeeboy K: Nutritional support and therapy in the short bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am, 1989, 18: 589-601.
- 139 Guttebel M, Saint-Aubert B, Astre C et al: Total parenteral nutrition needs in different types of short gut syndrome. Dig Dis Sci, 1986, 31: 718-723.
- 140 Weser E: Nutritional aspects of malabsorption: short gut adaptation. Clin Gastroenterol, 1983, 12: 443-461.
- 141 Dudrick SJ, Jackson D: The short bowel syndrome and total parenteral nutrition. Heart Lung, 1983, 12: 195-201.
- 142 Wilmore DW, Dudrick SJ, Daly JM et al: The role of nutrition in the adaotation of the small intestine after massive resection. Surgery Gynecology Obstet, 1971, 132: 673-680.
- 143 Dudrick SJ, O'Donnel JJ, Englert DM: Ambulatory home parenteral nutrition for short bowel syndrome and other diseases. in Deitel M (ed): Nutrition in Clinical Surgery, Baltimore, Williams & Williams, 1985, pp. 276-287.
- 144 Levine GM: Short gut syndrome and intestinal adaptation. In Kurtz RC (ed): Nutrition in Gastrointestinal Diseases. New York, Churchill Livingstone, 1981, pp 101-111.
- 145 Weser E, Fletcher E, Urban E: Short bowel syndrome. Gastroenterology, 1979, 77: 572-579.
- 146 Buts JP, deKeiser N, Dive C: Cellular adaptation of the rat small intestine after proximal enterectomy: changes in microvillous enzymes and in secretory component of immunoglobulins. Pediatr Res, 1987, 22: 29-33.
- 147 Dowling RH, Booth CC: Structural and functional changes following smal intestinal resection in the rat. Clin Sci, 1967, 32: 139-149.
- 148 Grant D, Wall W, Mimeault R et al: Successful small bowel/liver transplantation. Lancet, 1990, 335: 181.

- 149 Lopez-perez GA, Martinez AJ, Machuca J et al: Experimental anti-reflux intestinal valve. *Am J Surg*, 1981, 141: 597-600.
- 150 Ricotta J, Zuidema FD, Gadacz RT et al: Construction of an ileo-cecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet*, 1981, 152: 310-314.
- 151 Cardovoyne R, Isenberg H, Tindel M et al: Efficacy of a surgically constructed nipple valve following massive small bowel resection. *Gastroenterology*, 1983, 84: 1122.
- 152 Waddel WR, Kern F, Halgrimson CF et al: A simple jejunocolic valve for relief of rapid transit and the short bowel syndrome. *Arch Surg*, 1970, 100: 438-444.
- 153 Sawchuck A, Goto S, Yount J et al: Chemically induced bowel denervation improved survival in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*, 1987, 22: 492-496.
- 154 Barros D'sa AAB: An experimental evaluation of segmental reversal after small bowel resection. *Br J Surg*, 1979, 66: 493-500.
- 155 Delaney HM, Parker JG, Gliedman ML: Experimental massive intestinal resection: comparison of surgical measures and spontaneous adaptation. *Arch Surg*, 1970, 101: 599-604.
- 156 Fink WJ, Olson JD: The massive bowel resection syndrome: treatment with reversed intestinal segments. *Arch Surg*, 1967, 94: 700-706.
- 157 Pigot F, Messing B, Chaussade S et al: Severe short bowel syndrome with a surgically reversed small bowel segment. *Dig Dis Sci*, 1990, 35: 137-144.
- 158 Warden MJ, Wesley JR: Small bowel reversal procedure for treatment of the short gut baby. *J Pediatr Surg*, 1978, 13: 321-323.
- 159 Wilmore DW, Johnson DJ: Metabolic effects of small bowel reversal in treatment of the small bowel syndrome. *Arch Surg*, 1968, 97: 784-791.
- 160 Belin RP, Richardson JD, Medley ES et al: Transit time and bacterial overgrowth as determinants of absorptive capacity. *J Surg Res*, 1972, 3: 185-192.
- 161 Brolin RE: Colon interposition for extreme short bowel syndrome: a case report. *Surgery*, 1986, 100: 576-580.
- 162 Camprodon R, Guerrero JA, Salva JA et al: Shortened small bowel syndrome: Macby's operation. *Am J Surg*, 1975, 129: 585-586.
- 163 Soper NJ, Sarr MG, Kelly KA: Human duodenal myoelectric activity after operation and with pacing. *Surgery*, 1990, 107: 63-68.
- 164 Weber TR, Vane DW, Grosfield JL: Tapering enteroplasty in infants with bowel atresia and short gut. *Arch Surg*, 1982, 117: 684-688.
- 165 Beckman CR, Taylor R: Bowel lengthening for short gut syndrome. *J Pediatr Surg*, 1981, 16:996-997.

- 166 Bianchi A: Intestinal loop lengthening. A technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*, 1980, 15: 145-151.
- 167 Bianchi A: Intestinal lengthening: an experimental and clinical review. *J RS Med*, 1984, 77: 35-41.
- 168 Waag KL, Heller K: Surgical technique in short bowel syndrome. *Prog Pediatr Surg*, 1990, 25: 81-89.
- 169 Pokorny WJ, Fowler CL: Isoperistaltic intestinal lengthening for short bowel syndrome. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 172: 39-43.
- 170 Thompson JS, Vanderhoof JA, Antonson DL et al: Comparison of techniques for growing small bowel neomucosa. *J Surg Res*, 1984, 36: 401-406.
- 171 Lillemoe KD, Berry WR, Harmon JW et al: Use of vascularized abdominal wall pedicle flaps to grow small bowel neomucosa. *Surgery*, 1982, 91: 293-300.
- 172 Thompson JS, Moessner SP, Hollingsed T: In vivo glucose absorption by neomucosa. *Surgery*, 1987, 297-303.
- 173 Thompson JS, Vanderhoff JA, Davis SJ et al: Effect of intestinal location on growth and function of neomucosa. *J Surg Res*, 1985, 39: 68-75.
- 174 Banerjee AK, Chadwick SJD, Peters TJ: Adaptation of jejunal to colonic mucosal autografts in experimentally induced short bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 1990, 35: 340-348.
- 175 Watson LL, Friedman HI, Griffin DG et al: Small bowel neomucosa. *J Surg Res*, 1980, 28: 280-291.
- 176 Gatton E, Czernobilsky B, Kraus L et al: The neomucosa and its surroundings after jejunoserosal patching in dogs. *J Surg Res*, 1980, 29: 451-465.
- 177 Thompson JS, Harty RJ, Saigh JA et al: Morphological and nutritional responses to intestinal patching following intestinal resection. *Surgery*, 1988, 103: 79-86.

X.- TABELLE.

Tabella I.- EZIOLOGIA DELLA INSUFFICIENZA INTESTINALE ED INDICAZIONI ALL'INMVTX

Tabella II.- FASI POST-OPERATORIE DOPO RESEZIONE MASSIVA DELL' INTESTINO TENUE

Tabella III.- INDICAZIONI GENERALI AL TIPO DI TRAPIANTO INTESTINALE/MULTIVISCERALE

Tabella IV.- PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA DEI CANDIDATI AL InMvTx

Tabella V.- PROFILASSI ANTIBIOTICA E DECONTAMINAZIONE INTESTINALE DEL DONATORE E DEL RICEVENTE DI INMVTX

Tabella VI.- TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO NEL InMvTx (Profilassi e Terapia di Mantenimento)

Tabella VII.- TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO NEL InMvTx (Terapia del Rigetto Acuto Cellulare)

Tabella VIII.- CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

Tabella IX.- SOPRAVVIVENZA E CAUSE DI MORTE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

Tabella X.- SOPRAVVIVENZA E CAUSE DI RIMOZIONE DEI GRAFTS INTESTINALI/MULTIVISCERALI

Tabella XI.- INCIDENZA DEL RIGETTO INTESTINALE ED EPATICO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

Tabella XII.- COMPLICANZE INFETTIVE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

Tabella XIII

Tabella II .- FASI POST-OPERATORIE DOPO RESEZIONE MASSIVA DELL'INTESTINO TENUE.

<p>I.- FASE DI SCOMPENSO POST-OPERATORIO IMMEDIATO (2-8 settimane)</p> <ul style="list-style-type: none">- Squilibrio idro-elettrolitico<ul style="list-style-type: none">- ipo-kaliemia- ipo-cloro-natremia- Sepsi- Ileo- Deficit di calcio, magnesio, fosforo- Ipo-protrombinemia
<p>II.- FASE DI "ADATTAMENTO" INTESTINALE (2-6 mesi)</p> <ul style="list-style-type: none">- Diarrea ribelle: per<ul style="list-style-type: none">- aumento della secrezione acida- aumento delle secrezioni intestinali- "diarrea biliare acida"- "diarrea adiposa acica"
<p>III.- FASE DI COMPENSO (6 mesi-2/3 anni)</p> <ul style="list-style-type: none">- Malnutrizione cronica- Ulcera peptica- Litiasi colesterolica- Anemia per carenza di ferro e di Vitamina B₁₂- Ipo-calcemia, osteoporosi- Ipo-magnesiemia- Ipo-kaliemia ± nefropatia- Litiasi renale- Patologia peri-anale- De-dis-idratazione ricorrente- Sindromi depressive

Tabella III.- INDICAZIONI GENERALI AL TIPO DI TRAPIANTO INTESTINALE/MULTIVISCERALE

TIPO DI TRAPIANTO INTESTINALE/MULTIVISCERALE	INDICAZIONI
<p>Trapianto di Intestino Isolato</p>	<p>Assenza congenita o acquisita dell'intestino; Disfunzione isolata all'intestino</p>
<p>Trapianto combinato di Fegato + Intestino</p>	<p>Insufficienza epatica da nutrizione parenterale protratta, secondaria a sindrome da intestino corto</p>
<p>Trapianto Multiviscerale</p>	<p>Trombosi arteriosa e/o venosa diffusa del distretto splancnico, associata ad insufficienza epatica; Sindrome da pseudo-ostruzione con insufficienza epatica; Aganglionosi con insufficienza epatica</p>
<p>Trapianto Cluster</p>	<p>Exenteratio addominale superiore per neoplasie del distretto sovra-mesocolico</p>

Tabella IV.- PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA DEI CANDIDATI AL InMvTx

A.- Anamnesi ed Esame Obiettivo

- Eziologia dell'insufficienza gastrointestinale
- Pregressi interventi chirurgici
- Eventuali patologie associate (vascolari, tumorali)
- Stato nutrizionale (pregresso ed attuale)
- Stato infettivologico (pregresso ed attuale)

B.- Valutazione Nutrizionale

a) Anamnesi nutrizionale

- trattamento con TPN (durata, formulazioni, complicanze)
 - alimentazione orale/enterale residua [tipo, formulazioni, tolleranza, modalita' (volume, frequenza, durata)]
- caratteristiche delle feci e/o dello scarico stomale
- habitus alimentare/nutrizionale (esame psichiatrico)

b) Misurazioni antropometriche

- altezza
- peso
- rapporto creatinina/ altezza
- spessore della plica tricipitale
- circonferenza brachiale

c) Parametri biochimici

- proteine sieriche totali, albumina sierica, aminoacidi sierici
- transferrina
- TBPA
- RBP
- Vit A,D,E,B₁, B₁₂

C.- Valutazione Gastro-Enterologica

a) Radiologia

- studio contrastografico del tratto gastro-enterico superiore
- studio contrastografico del tratto enterico inferiore

b) Endoscopia

- esofago-gastro-duodeno-scopia
- pan-colo-scopia

c) Biopsia

- biopsie per-endoscopiche dei segmenti gastro-enterici residui

d) Motilita' gastro-enterica

- tempo di svuotamento gastrico (con bario, con radionuclidi)
- tempo di transito intestinale
- manometria gastro-enterica
- elettro-miografia gastro-enterica

e) Assorbimento intestinale

- test del D-xilosio
- test del grasso fecale

D.- Valutazione Epatologica

a) Radiologia

- ultrasonografia epatica
- TAC epatica/addominale
- angiografia splancnica (arteriografia, portografia, flebografia cavale)

b) Biopsia Epatica

c) Esami bio-umorali

- bilirubina totale e frazionata
- enzimi di necrosi (AST, ALT) e di colestasi (fosfatasi alcalina, gGTP)
- profilo emocoagulativo (piastrine, PT, aPTT, proteina C e S, antitrombina III)

E.- Valutazione Infettivologica

a) Esami culturali (batterici, fungini, virali, protozoi)

- sangue, "buffy coat"
- sputo, escreato, BAL
- urine
- ascite ed altri trasudati/essudati
- cultura quantitativa delle feci e dello scarico stomale

b) Esami sierologici

- screen per l'epatite
- screen per CMV, EBV, RSV

F.- Valutazione Immunologica

- gruppo sanguigno e fattore Rh
- "tissue typing" (MHC)
- "cross-match"
- PRA%

G.- Valutazione dei singoli Sistemi ed Apparati

a) Cardiovascolare

- ECG
- eco-cardiografia
- "MUGA scan"

b) Respiratorio

- Rx del torace
- broncoscopia
- cateterismo destro (pressione della PA, PCWP, shunt polmonare)

c) Renale

- BUN, creatinina, clearance della creatinina endogena (FG)
- equilibrio idrico ed elettrolitico
- analisi delle urine

d) Ematologico

- esame emocromocitometrico
- profilo emocoagulativo (piastrine, PT, aPTT, proteina C, proteina S, antitrombina III, TEG)

e) Endocrino

- profilo glicemico
- emoglobina glicosilata (HbA_{1c})

f) Neoplastico

- markers tumorali (CEA, aFP)

Tabella V.- PROFILASSI ANTIBIOTICA E DECONTAMINAZIONE INTESTINALE NEL DONATORE E NEL RICEVENTE DI INMVTX

A.- Antibiotici

- Ampicillina: 25 mg/kg/dose ogni 6 hr
- Cefotaxime: 25 mg/kg/dose ogni 8 hr

B.-Catartici

	<i>< 10 anni</i>	<i>10-18 anni</i>	<i>> 19 anni</i>
- Golitely	500 mLs x TNG	1000 mLs x TNG	2000 mLs x NGT
- Na Fosfato	118 mLs x R	118 mLs x R	118 mLs x R
- Clistere idrico:	q.b. sino ad effluente limpido		

C.- "The Mud"

	<i>< 10 anni</i>	<i>10-18 anni</i>	<i>> 19 anni</i>
- Amphothericina <i>B</i>	100 mg	250 mg	500 mg
- Gentamicina	20 mg	40 mg	80 mg
- Polimixina <i>E</i>	25 mg	mg	100 mg

(in 42 mLs di acqua distillata)

**TabellaVI.- TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO NEL InMvTx
(Profilassi e Terapia di Mantenimento)**

AGENTE IMMUNOSOPPRESSIVO	ADULTI e PEDIATRICI > 30kg	PEDIATRICI < 30 kg
- FK-506 endovena (infusione continua)* - FK-506 enterale (via digiunostomica, via orale)*	0.15 mg/kg/24 hr 0.15 mg/kg/12 hr	0.10 - 0.15 mg/kg/24 hr 0.10 - 0.15 mg/kg/12 hr
- 6-metil-prednisolone (endovena) - idrocortisone (endovena) - 6-metil-prednisolone (ciclo endovenoso di 5 gg) - prednisone (orale)	1.0 gm (bolo endovenoso) ----- 200 - 20 mg/giorno 20 - 5 mg/giorno	----- 1.0 gm (bolo endovenoso) 100 - 10 mg/giorno 10 - 2.5 - 0 mg/giorno
- azathioprina (endovena/orale)	1 - 2 mg/kg giorno	1 - 2 mg/kg giorno
- prostaglandina E ₁ (endovena)	0.2 - 0.8 mg/kg/hr	0.003 - 0.008 mg/kg/min

* Il livello plasmatico medio di FK-506 viene mantenuto tra i 3-5 ng/mL durante il periodo perioperatorio e postoperatorio precoce in corso di somministrazione endovenosa (1° mese); successivamente (sino al 3° mese), in corso di somministrazione enterale (via gastro/duodeno/digiunostomica, via orale), il livello plasmatico viene diminuito intorno ai 2-3 ng/mL; livelli plasmatici inferiori (1-2 ng/mL) vengono mantenuti oltre il 3° mese dopo il trapianto.

Tabella VII.- TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO NEL InMvTx
(Terapia Immunosoppressiva del Rigetto Acuto Cellulare)

	ADULTI E PEDIATRICI > 30 kg	PEDIATRICI < 30 kg
A.- RIGETTO LIEVE - FK-505 - 6-metil-prednisolone - idrocortisone	aumento della dose enterale; eventuale dose supplementare endovena 1.0 gm (bolo endovena) -----	aumento della dose enterale; eventuale dose supplementare endovena ----- 1.0 gm (bolo endovena)
B.- RIGETTO MODERATO - FK-505 - 6-metil-prednisolone	conversione dalla via enterale alla via endovenosa; aumento della dose (endovena) 1.0 gm (bolo endovena) + riciclo e.v. (200-20 mg/giorno su 5 gg)	conversione dalla via enterale alla via endovenosa; aumento della dose (endovena) 1.0 gm (bolo endovena) + riciclo e.v. (100-10 mg/giorno su 5 gg)
C.- RIGETTO GRAVE - FK-505 - 6-metil-prednisolone - OKT3	conversione dalla via enterale alla via endovenosa; aumento della dose (endovena) 1.0 gm (bolo endovena) + riciclo e.v. (200-20 mg/giorno su 5 gg) 5-10 mg/giorno (bolo endovena) per 7-14 giorni	conversione dalla via enterale alla via endovenosa; aumento della dose (endovena) 1.0 gm (bolo endovena) + riciclo e.v. (100-10 mg/giorno su 5 gg) 2.5-5.0 mg (bolo endovena) per 7-14 giorni

Tabella VIII.- CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

	CAMPIONE CLINICO (N = 43)	ilnTx (n = 15)	cLnInTx (n = 21)	MvTx (n = 7)
N° dei Pazienti Trapiantati: - pediatrici - adulti	22 21	5 10	15 6	2 5
Sesso: - maschile - femminile	22 21	7 8	11 10	4 3
Eta' (anni): - pediatrici - adulti	3.5 ± 3.7 33.3 ± 10.2	5.1 ± 4.4 36.6 ± 11.4	3.0 ± 3.7 27.9 ± 9.1	3.2 ± 1.9 33.2 ± 7.4
Durata della TPN pre-Tx (mesi)	37 ± 34	52 ± 47	28 ± 21	26 ± 20
Bilirubina Totale pre-Tx (mg/dL)	11 ± 13	1.0 ± 0.6	19 ± 14	5 ± 9
Graft: - "cold ischemia time" (ore) - cross-match positivo - intestino tenue - intestino tenue + colon	7.4 ± 2.2 2 (4.7%) 30 13	6.5 ± 2.0 0 (0%) 10 5	7.9 ± 2.0 1 (5%) 17 4	7.8 ± 2.5 1 (14%) 3 4
Follow-Up (mesi)	15 ± 10	14 ± 7	16 ± 12	11 ± 8

Tabella IX.- SOPRAVVIVENZA E CAUSE DI MORTE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

RICEVENTE (n = 13/43)	SOPRAVVIVENZA (giorni)	CAUSA DI MORTE
<p>Trapianto di Intestino Isolato (n = 4/15):</p> <p>1) K.D. (adulto) 2) K.R. (adulto) 3) H.J. (adulto) 4) A.J. (adulto)</p>	<p>123 376 440 776</p>	<p>ARDS Sepsi dopo rimozione del graft Emb. polm. da trombosi della v.cava inferiore Sepsi dopo rimozione del secondo graft</p>
<p>Trapianto Fegato + Intestino (n = 8/21):</p> <p>1) B.L. (pediatrico) 2) J.A. (pediatrico) 3) M.L.J. (pediatrico) 4) M.A. (pediatrico) 5) D.K. (pediatrico) 6) D.G. (adulto) 7) T.F. (pediatrico) 8) M.M. (adulto)</p>	<p>23 26 29 70 107 356 385 752</p>	<p>Fistola enterica, Graft-versus-host disease Polmonite da RSV Fistola biliare ed enterica, Sepsi Fistola biliare, Sepsi Rigetto acuto cellulare del secondo graft Coccidiomicosi disseminata Malattia linfoproliferativa disseminata (PTLD) Rigetto cronico, Insufficienza epato-renale</p>
<p>Trapianto Multi-Viscerale (n = 1/7):</p> <p>1) H.R. (adulto)</p>	<p>49</p>	<p>Malattia linfoproliferativa disseminata (PTLD)</p>

**Tabella X.- SOPRAVVIVENZA E CAUSE DI RIMOZIONE DEI GRAFTS
INTESTINALI/MULTIVISCERALI**

RICEVENTE (n = 8/45)	SOPRAV- VIVENZA (giorni)	CAUSA DI RIMOZIONE DEL GRAFT	PROCEDIMENTO CHIRURGICO	ESITO
Trapianto di Intestino Isolato (n = 5/16) 1) A.A. (pediatrico) 2) H.J. (adulto) 3) K.R. (adulto) 4) A.J. (adulto)" 5) A.J. (adulto)"	27 239 366 667 71	rigetto acuto* rigetto acuto* rigetto acuto* rigetto cronico rigetto acuto*	enterectomia enterectomia enterectomia enterectomia enterectomia	vivente, in TPN deceduto (emb. polm.) deceduto (sepsi) ritrapianto deceduto (sepsi)
Trapianto Fegato + Intestino (n = 2/22) 1) M.L.J. (pediatrico) 2) D.K. (pediatrico)	11 47	trombosi HA rigetto acuto	ritrapianto (OLTx) ritrapianto (cLvlntx)	deceduto (sepsi) deceduto (rigetto)
Trapianto Multiviscerale (n = 1/7) 1) R.V. (adulto)	11	pancreatite acuta	pacreato- duodenectomia	vivente

" Stesso ricevente

* Fattore scatenante del rigetto fu la riduzione e/o la sospensione del trattamento immunosoppressivo

**Tabella XI.- INCIDENZA DEL RIGETTO INTESTINALE ED EPATICO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A
InMvTx**

TIPO DI GRAFT (N = 44**)	INCIDENZA RIGETTO		EPISODI RIGETTO/GRAFT		RICICLO* STEROIDEO	OKT3*
	intestino	fegato	intestino	fegato		
Intestino Isolato (n = 16)	16 (100%)	-	4	-	10 (63%)	5 (31%)
Fegato + Intestino (n = 22)	20 (91%) (48%)	10	3.8	0.86	10 (45%)	1 (5%)
Multiviscerale (n = 6**)	6 (100%) (33%)	2	4.5	0.33	3 (50%)	2 (33%)
Totale (N = 44**)	42 (95%) (43%)	12	4.1	0.6	23 (52%)	8(18%)

* Numero dei grafts che hanno richiesto il trattamento con riciclo steroideo o con OKT3

** Dal numero globale dei grafts trapiantati (N = 45) e' stato escluso il graft multiviscerale (stomaco + duodeno + pancreas + intestino) da cui era stato rimosso il fegato (B.K.)

78
94

Tabella XII.- COMPLICANZE INFETTIVE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

TIPO DI TRAPIANTO (N = 43)		INFEZIONI BATTERICHE		INFEZIONI FUNGINE		INFEZIONI DA CMV		PTLD
		(N)	episodi/pt	(N)	episodi/pt	(N)	episodi/pt	(N)
Intestino Isolato (n = 15)	1	12	1.8	6	1.0	9	1.8	0
Fegato + Intestino (n = 21)	2	20	3.7	8	1.3	5	1.6	3
Multiviscerale (n = 7)		6	3.7	5	1.2	2	1.0	1
Totale (N = 43)	3	38	3.1	19	1.2	16	1.5	4

80
95

Tabella XIII.- DECORSO POST-OPERATORIO E STATO ATTUALE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A InMvTx

	CAMPIONE CLINICO (N = 43)	INTESTINO ISOLATO (n = 15)	FEGATO + INTESTINO (n = 21)	MULTI-VISCERALE (n = 7)
Decorso Clinico				
- soggiorno in terapia intensiva (giorni)	29 ± 51	13 ± 18	36 ± 67	48 ± 39
- data inizio nutrizione enterale (giorni)	16 ± 10	8 ± 4	20 ± 9	24 ± 18
- data sospensione TPN (giorni)	59 ± 49	43 ± 28	76 ± 64	54 ± 21
- durata ospedalizzazione (settimane)	12 ± 8	11 ± 6	12 ± 9	16 ± 7
- riammissioni ospedaliere (numero)	4 ± 4	3 ± 3	5 ± 4	4 ± 4
Stato Attuale dei Trapiantati Viventi*	N = 29	n = 10	n = 13	n = 6
- Nutrizione parenterale:				
- sospesa	25 (86%)	9 (90%)	12 (92%)	4 (67%)
- parziale	4 (14%)	1 (10%)	1 (8%)	2 (33%)
- totale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- Soggiorno:				
- domiciliare	26 (90%)	9 (90%)	13 (100%)	4 (67%)
- ospedaliero	3 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (33%)

* Sono considerati i pazienti trapiantati viventi con graft "in situ" non espianato

XI.- FIGURE.

Figura 1.- Trapianto di intestino isolato (ilnTx):

- *tavola principale*: trapianto di intestino isolato in toto (lnTx: intestino tenue + colon);
- *inserto sinistro*: trapianto di intestino tenue (SBTx).
- *inserto destro*: modalita' di confezionamento dell'efflusso venoso del graft.

Figura 2.- Trapianto combinato di fegato ed intestino (cLvlnTx):

- *tavola principale*: trapianto combinato di fegato e di intestino in toto (cLvlnTx: fegato + intestino tenue + colon);
- *inserto sinistro*: trapianto combinato di fegato + intestino tenue (cLvSBTx);
- *inserto destro*: modalita' di confezionamento dell'anastomosi arteriosa e dell'efflusso venoso shunt porto-cavale termino-laterale) del graft composito.

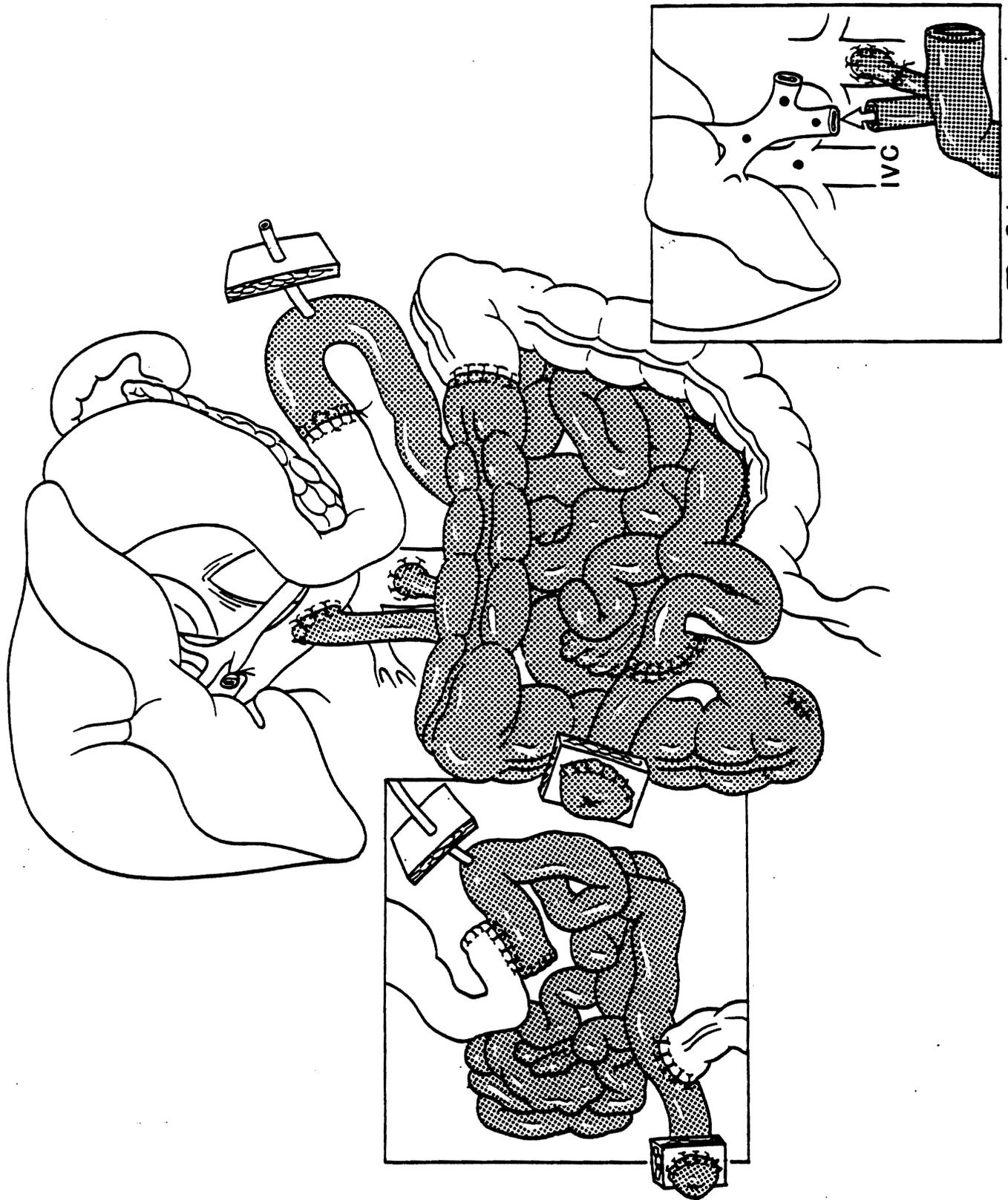
Figura 3.- Trapianto multiviscerale (MvTx).

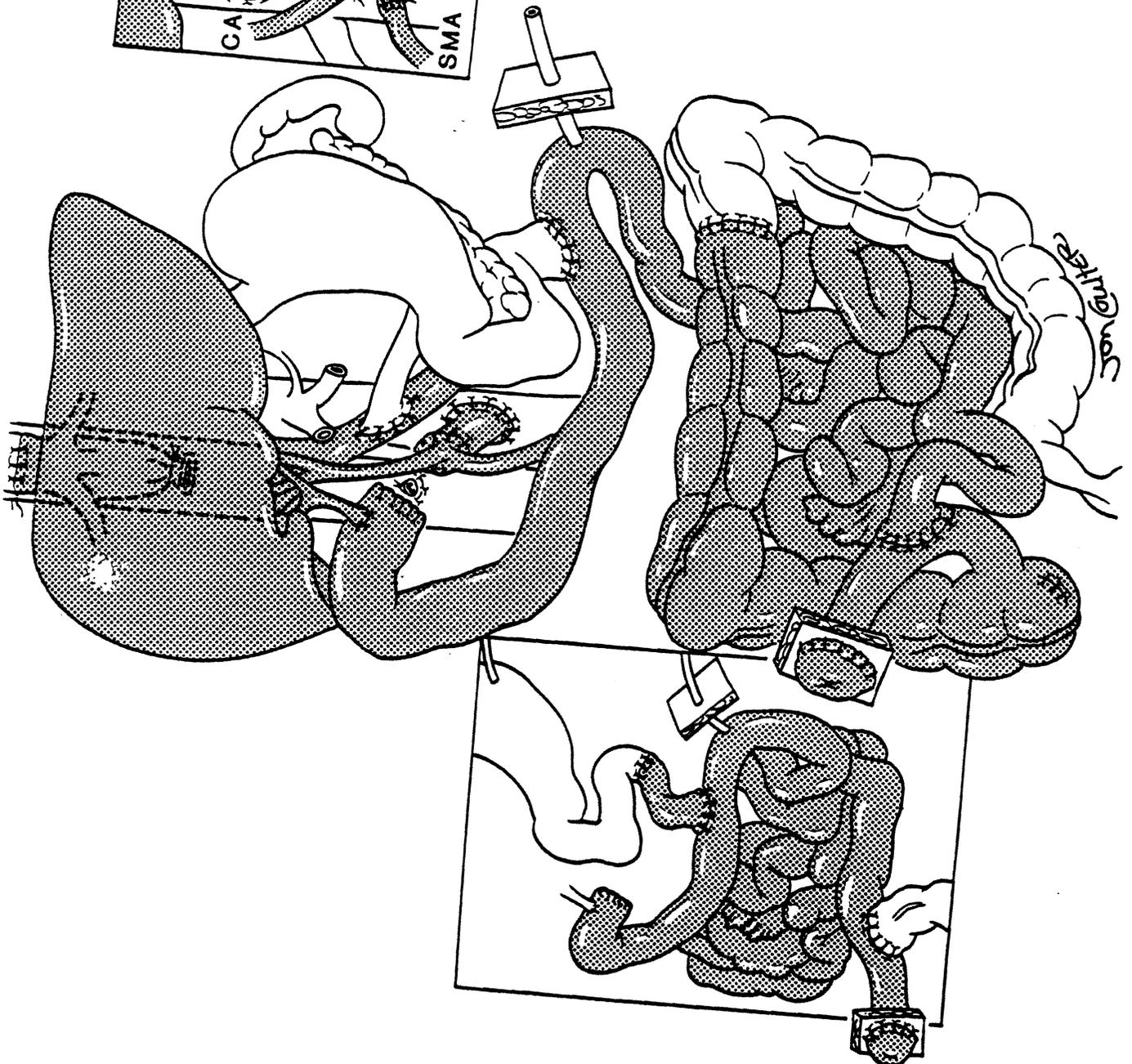
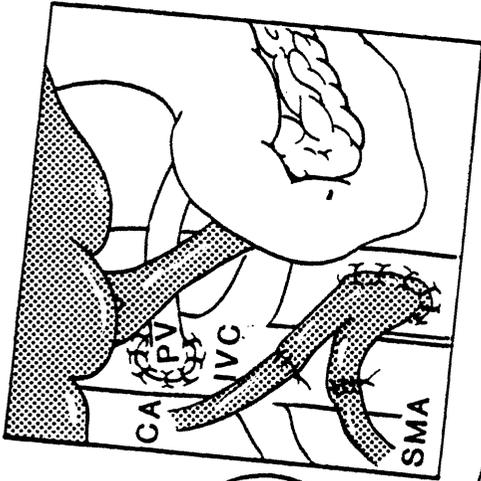
Figura 4a.- Curva di sopravvivenza dei riceventi di lnMvTx (serie clinica completa; N=43).

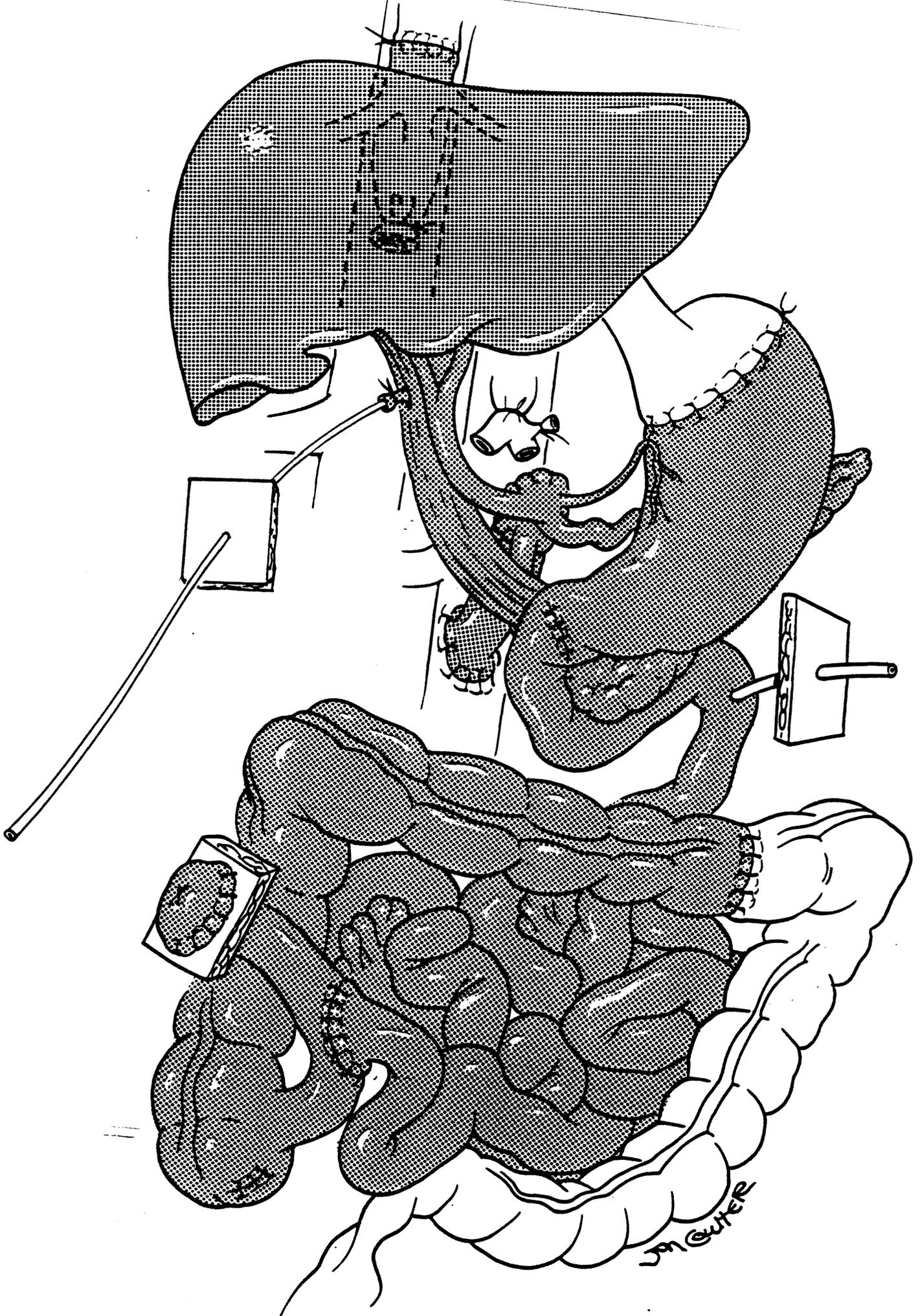
Figura 4b.- Curve di sopravvivenza dei riceventi di lnMvTx in rapporto al tipo di trapianto (N=43; ilnTx = 15, cLvlnTx = 21, MvTx = 7).

Figura 5a.- Curve di sopravvivenza dei grafts intestinali/multiviscerali (serie clinica completa; N = 45).

Figura 5b.- Curve di sopravvivenza dei grafts intestinali/multiviscerali in rapporto al tipo di trapianto (N=45; ilnTx = 16, cLvlnTx = 22, MvTx = 7).







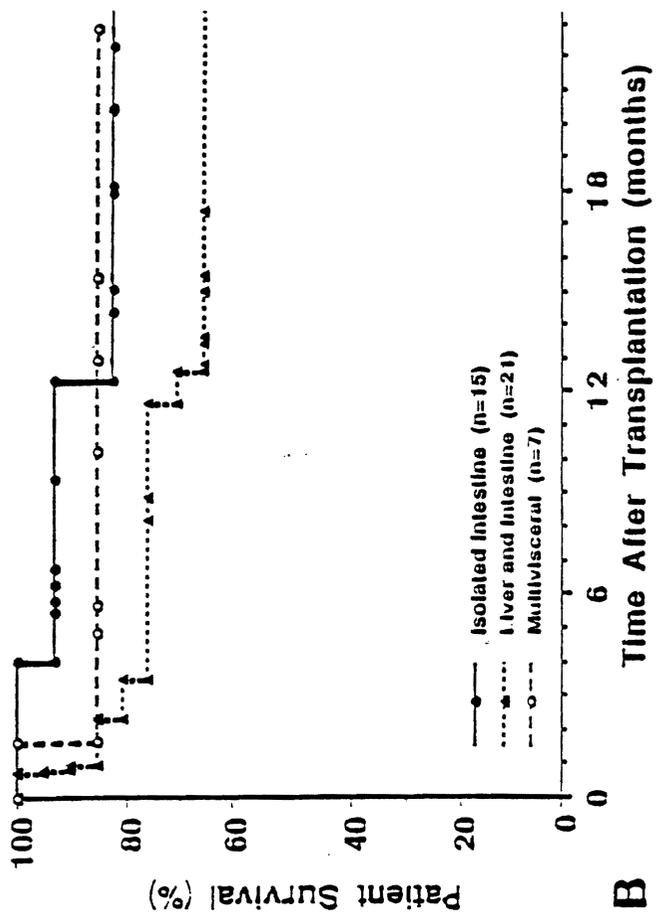
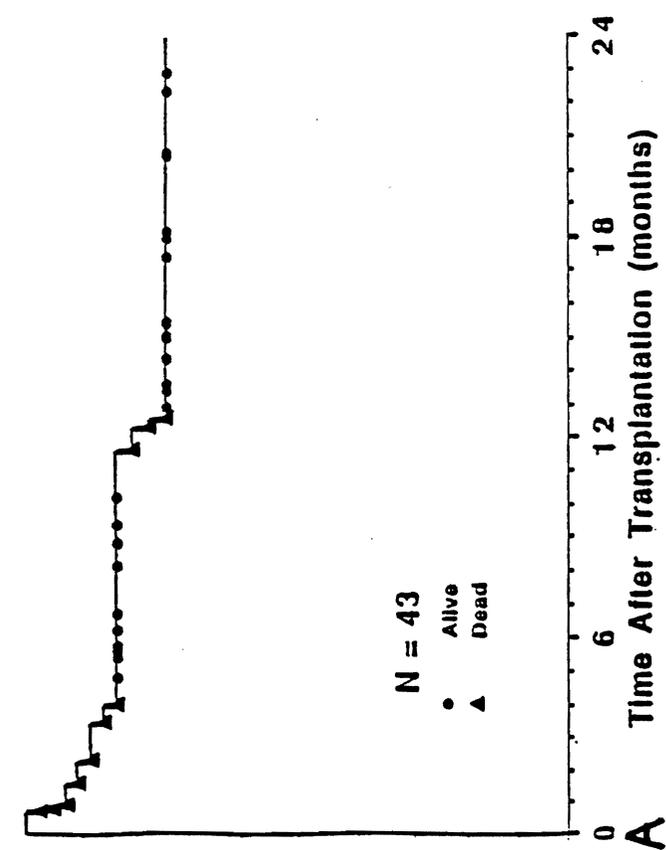
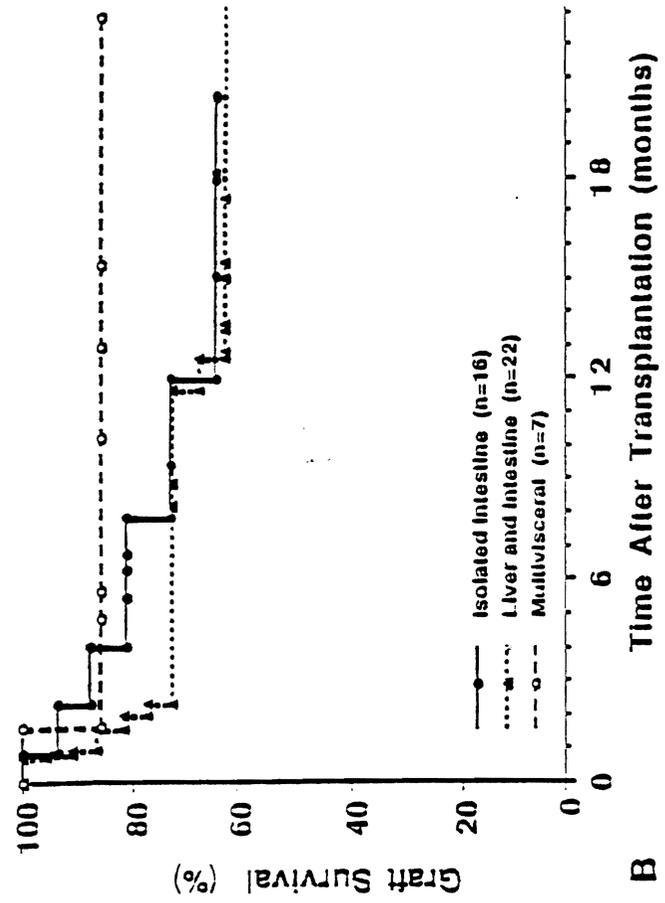
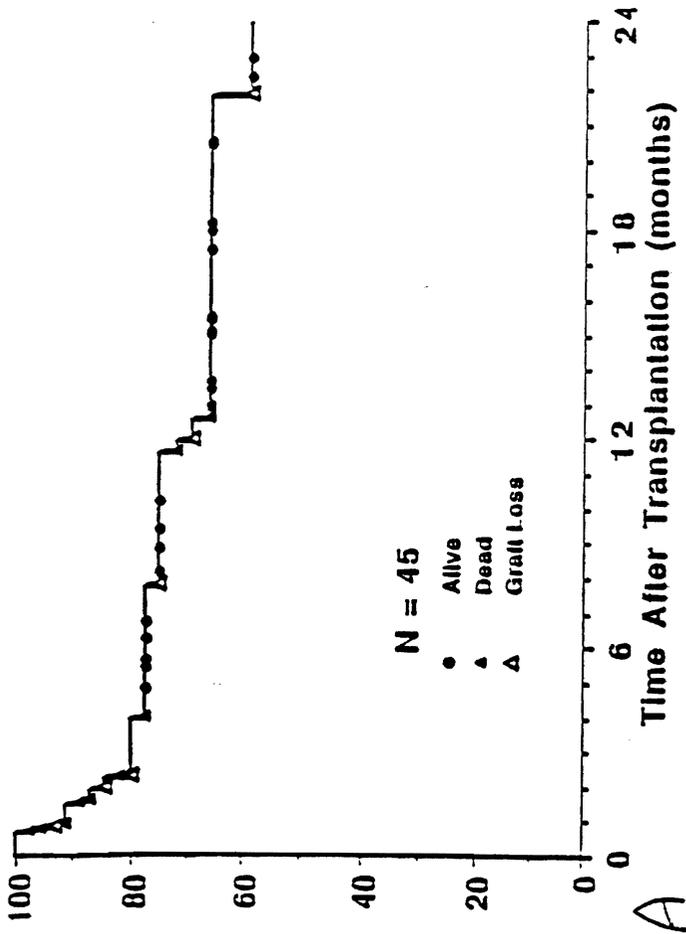


Figure 4
 A. Patient survival, all 43 recipients
 B. Patient survival according to procedure



5
Figure 5 --- A. Graft survival, all 45 attempts including 2 retransplantations

B. Graft survival according to procedure