

275

CHARLES W. PUTNAM e THOMAS E. STARZL

FEGATO E VIE BILIARI

Estratto dal volume VI
dell'Enciclopedia Medica Italiana
1978

USES EDIZIONI SCIENTIFICHE FIRENZE

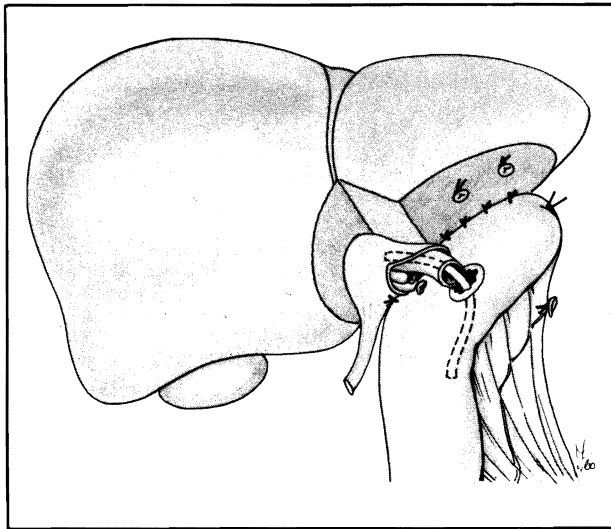


Fig. 133. Anastomosi bilio-digiunale terminolaterale dopo apertura del 3° segmento.

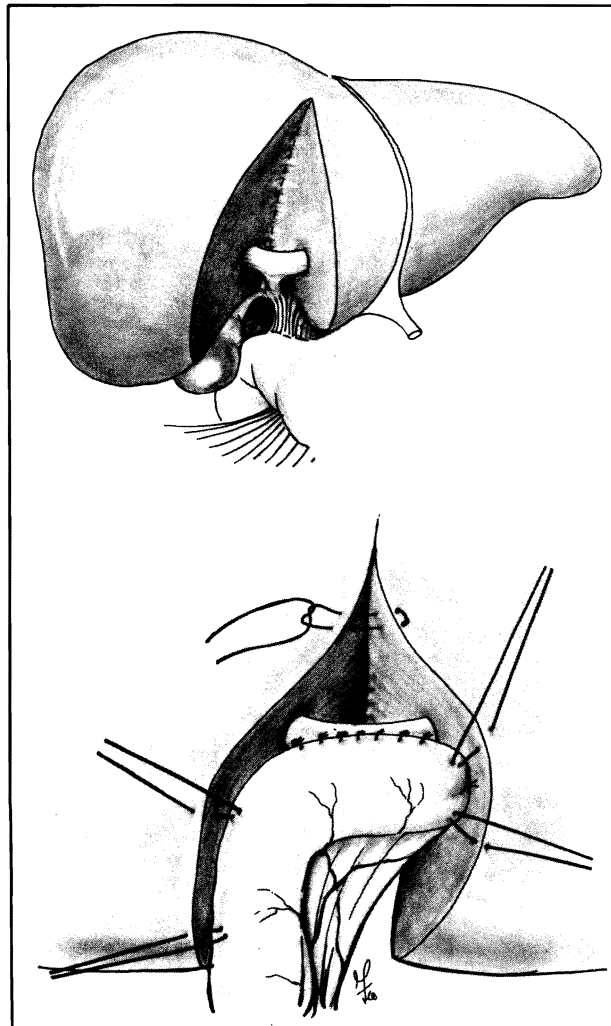


Fig. 134. Anastomosi bilio-digestiva laterolaterale all'ilo.

od operatoria (transparenchimale) che fornisce al chirurgo informazioni sulla sede, l'aspetto e l'estensione dell'ostacolo nella v. b., e sulle condizioni di tutto il restante albero biliare.

L'intervento che segue può essere di diverso tipo:

a) la *plastica* o l'*asportazione del tratto biliare patologico* (con relativa resezione epatica) mediante accesso transparenchimale ad esso;

b) l'*epato-anastomosi*, cioè la penetrazione di un tubo di materiale plastico nella v. b. intraepatica soprastenotica. Il tubo può essere introdotto nel f. dall'esterno, sulla guida di un ago (drenaggio transcutaneo-epatico) o dall'interno ad addome aperto, eventualmente facendolo passare attraverso l'ostacolo costituito dal tumore (Rodney Smith). L'estremità opposta del tubo è connessa con la v. b. o digerente sotto l'ostacolo o con l'esterno realizzandosi così una derivazione della bile. L'epatoanastomosi è intervento di breve durata e di minor rischio e perciò eseguibile nei pazienti in gravi condizioni;

c) la *colangioanastomosi*, o vera *anastomosi biliodigestiva intraepatica*, nella quale si isola per via transparenchimale un consistente ramo dell'albero biliare sopra l'ostacolo e chirurgicamente lo si fa comunicare con un tratto dell'intestino tenue « escluso » dalla continuità con il canale alimentare (colangiodigiunostomia: figg. 132, 133, 134). In tal modo si assicura la derivazione nel tubo digerente della bile in maniera più duratura.

Per questi interventi i punti di più facile accesso tecnico alla v. b. intraepatica sono due:

a) quello *periferico* (Longmire, Dogliotti), rappresentato dal canale biliare del terzo segmento epatico nella parte anteriore periferica sinistra del f. isolato mediante una semplice resezione cuneiforme (Couinaud: fig. 132), o mediante epatotomia lungo la parte anteriore della scissura ombelicale (Soupault e Couinaud) eventualmente allargata verso la base del legamento rotondo;

b) quello *intraepatico profondo* all'ilo del f. diretto sul canale biliare epatico sinistro mediante scollamento della placca ilare (via intercapsulo-parenchimatosa di Hepp e Couinaud), o al confluente dei tronchi intraepatici mediante epatotomia lungo la parte anteriore della scissura mediana (figg. 133 e 134).

Bibliografia

- Bismuth H., Corlette M., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1975, **140**, 170.
 Conprodon R. et al., *Amer. J. Surg.*, 1974, **128**, 433.
 Castiglioni G. C., Dagradi A., *Minerva Chir.*, 1975, **30**, 883.
 Juvara I. et al., *Lyon Chir.*, 1975, **56**.
 McArthur M. S., Longmire W. P., *Surgery*, 1972, **175**, 190.
 Praderi R., Mazza M. et al., *Nouv. Presse Méd.*, 1974, **3**, 2015.
 Praderi R., *Ann. Surg.*, 1974, **179**, 937.
 Ragins H. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1973, **136**, 27.
 Warren K. W. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1972, **134**, 665.
 Warshaw A. L., Bartlett M. K., *Amer. J. Surg.*, 1974, **127**, 353.

GIANCARLO CASTIGLIONI

TRAPIANTI

SOMMARIO

Introduzione (col. 1327). - **Problemi immunologici** (col. 1327): *Tipizzazione dei tessuti*. - **Indicazioni al trapianto di fegato** (col. 1329): *Tumori maligni*. - *Affezioni epatiche non neoplastiche*. - **Reperimento degli organi** (col. 1333). - **Tecniche chirurgiche per il trapianto ortotopico** (col. 1336): *Anestesia*. - *Anomalie vascolari*. - *Problemi delle vie biliari*. - *Emorragie*. - *Altri problemi chirurgici*. - **Terapia immunosoppressiva** (col. 1341): *Terapia con due farmaci*. - *Terapia con tre farmaci*. - *Effetti indesiderati*. - **Risultati clinici** (col. 1344). - **Prospettive future** (col. 1345). - **Trapianto ausiliario di fegato** (col. 1345): *Considerazioni metaboliche*. - *Esperienza clinica*.

Introduzione

Il trapianto di f. è stato il primo degli omotrapianti non renali ad essere eseguito con successo. Malgrado le previsioni sul trapianto del f. siano oltremodo incerte, si è già raggiunta nell'uomo una sopravvivenza di 6 anni e 2/3.

Una delle metodiche di trapianto di f. è quella che prevede la rimozione di un f. patologico e la sostituzione del medesimo mediante un omotrapianto (*omotrapianto ortotopico*). In alternativa a questa prima metodica, un secondo f. può essere trapiantato in sede ectopica (*omotrapianto ausiliario*). Ambedue le tecniche, inizialmente studiate nei cani e poi sviluppate in altri animali, tra cui i ratti, i maiali, le scimmie, sono state infine applicate allo stesso uomo. I risultati più incoraggianti sono stati ottenuti con il trapianto ortotopico, ed è per tale motivo che questa trattazione riguarderà soprattutto questa metodica. Verrà trattato anche il trapianto ausiliario di f. in una speciale sezione in appendice a questo capitolo.

Problemi immunologici

Quando la ricerca sui trapianti di f. era ai suoi inizi, Cannon ipotizzò che, avendo il f. una parte preponderante nel meccanismo di rigetto di altri organi trapiantati, l'omotrapianto di questo organo avrebbe potuto avere esito migliore in quanto, presumibilmente, il f. trapiantato non avrebbe preso parte al proprio rigetto. Alcuni anni addietro, Calne e i suoi collaboratori di Cambridge sostennero caldamente questa ipotesi, sulla base dei loro esperimenti eseguiti sui maiali, nel corso dei quali avevano ottenuto una lunga sopravvivenza senza alcuna terapia immunosoppressiva. Negli anni successivi, però, si è andato progressivamente chiarendo come, per lo meno negli uomini, un f. trapiantato non goda di alcun privilegio biologico rispetto ad altri organi anch'essi trapiantati. Più precisamente il controllo del rigetto non è più semplice in un f. trapiantato di quanto non lo sia in un rene o in un cuore trapiantati.

Le acquisizioni immunologiche di base, raggiunte mediante i trapianti di rene, sono state estese al f. e non vi sono dubbi

che esse debbano essere estese a tutti gli altri tessuti e organi. La prima di queste acquisizioni riguarda la reversibilità del rigetto. Nel paziente sottoposto a trapianto di rene o di f., qualora insorga il fenomeno del rigetto, è necessaria, per ottenere la remissione della sintomatologia, un'intensificazione della terapia medica. Si sono tuttavia osservati casi in cui l'arresto del rigetto è avvenuto senza che fosse necessario modificare la terapia in atto: ciò ha fatto nascere il dubbio dell'esistenza di un elemento spontaneo nei meccanismi di resistenza al rigetto. L'arresto «spontaneo» del rigetto nel trapianto di f. in assenza di qualsiasi terapia è stato osservato tanto nei cani quanto nei maiali, e particolarmente in questi ultimi.

Un secondo elemento di osservazione di notevole interesse teorico e pratico è quello costituito dall'«accettazione del trapianto». In molti dei soggetti umani sottoposti, quasi 10 anni fa, a trapianto di rene si notò come la scomparsa di ogni resistenza nei confronti dell'organo trapiantato avveniva, sorprendentemente presto, dopo il trapianto, e spesso dopo che un episodio acuto di rigetto era stato bloccato (Starzl, Marchioro e Waddel, 1963). Questo fenomeno fu evidenziato dal fatto che nel successivo decorso postoperatorio, per mantenere invariata la funzione dell'organo trapiantato, era sufficiente un dosaggio di sostanze immunosoppressive assai ridotto. In molti pazienti si è dimostrato, poi, come sia possibile realizzare una terapia immunosoppressiva prolungata con dosaggi inferiori a quelli con i quali era stato impossibile inizialmente bloccare l'insorgenza del rigetto.

In alcuni dei soggetti a trapianto renale e da noi poi controllati per diversi anni sarebbe stato possibile forse anche sospendere completamente ogni trattamento, ma abbiamo ritenuto pericolosamente ingiustificata una iniziativa del genere. Abbiamo invece felicemente interrotto la terapia immunosoppressiva in cani sottoposti a trapianto di rene e ancor meglio dopo trapianto di f.: ciò significa, a nostro avviso, che l'accettazione dell'organo trapiantato può diventare assoluta. Nei maiali la barriera della resistenza biologica dell'ospite sembrerebbe tanto bassa da poter consentire il completamento del ciclo di accettazione del f. trapiantato senza dover far ricorso a terapie immunosoppressive.

I motivi dell'accettazione del trapianto sono assai poco noti.

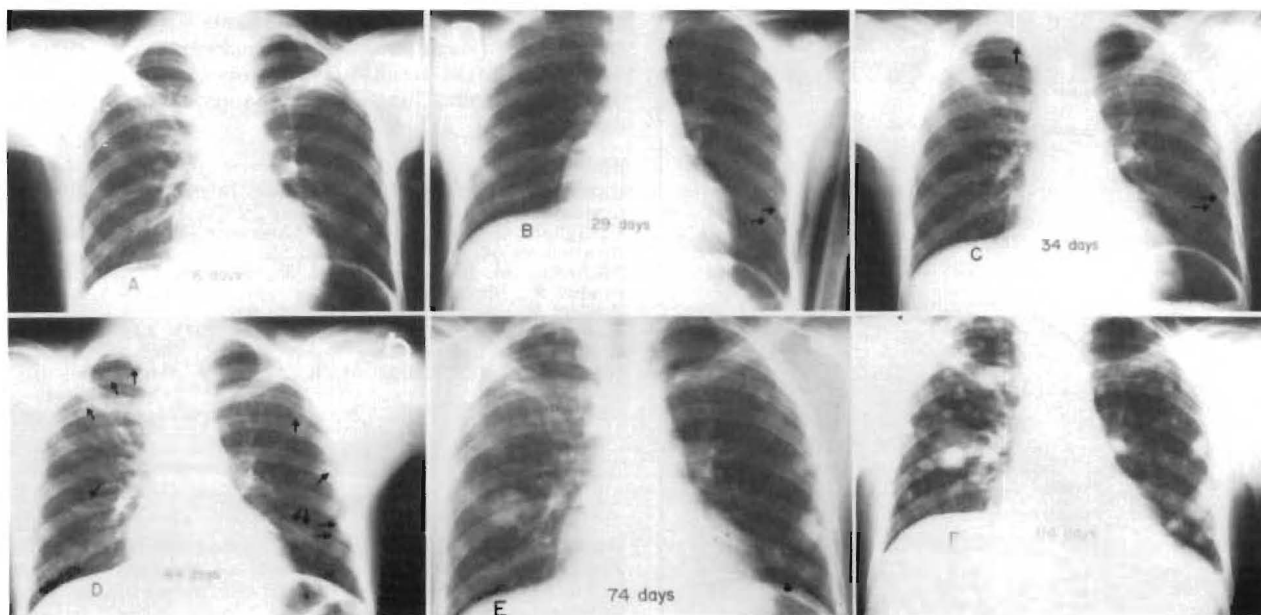


Fig. 135. Sviluppo rapidissimo di metastasi polmonari in un paziente sottoposto a trapianto di f. per epatoma. *A*) Aspetto normale del torace a 6 giorni dal trapianto. *B*) Ventinovesima giornata postoperatoria. Due metastasi sono visibili nel campo polmonare inferiore sinistro (freccie). *C*) Cinque giorni più tardi le metastasi sono aumentate di dimensioni (freccie orizzontali) mentre un terzo focolo metastatico è comparso a carico del lobo superiore destro (freccia verticale). *D*) Quarantaquattresima giornata. A distanza di soli 10 giorni dall'ultimo controllo. Tutti i campi polmonari sono cosparsi di metastasi (freccie). *E*) Settantaquattresima giornata. *F*) Quattro mesi dopo l'intervento. A distanza di pochi giorni è insorta dispnea transitoria. Il paziente è deceduto a 143 giorni dall'intervento per insufficienza respiratoria. (Per gentile concessione della Casa Editrice Saunders).

Una componente potrebbe essere costituita dalla induzione di una tolleranza immunologica specifica, come conseguenza di un fenomeno di immunosoppressione dovuto alla presenza costante dell'antigene. Una seconda componente potrebbe essere rappresentata dall'azione inibitrice di anticorpi in eccesso.

Il fenomeno dell'accettazione potrebbe essere d'altra parte dovuto ad un meccanismo ancora ignoto. Una completa dissertazione sull'affascinante problema dell'accettazione dell'organo trapiantato non rientra negli intenti di questo capitolo, ma può essere trovata nel libro « Experience in Hepatic Transplantation » (Starzl e Putnam, 1969).

Tipizzazione dei tessuti

Ovviamente i risultati clinici successivi ad un trapianto di f. potrebbero essere migliorati da un efficace controllo dell'istocompatibilità (HLA) antigenica donatore-ricevente (v. ISTOCOMPATIBILITÀ; TRAPIANTI; v. anche: HLA).

Sfortunatamente, l'attuale livello delle nostre conoscenze in merito al sistema dell'istocompatibilità umana è ancora arretrato. Secondo taluni la consanguineità rappresenterebbe, in caso di trapianto renale, un elemento di partenza favorevole (accoppiamento favorevole) per l'accettazione del trapianto da parte del ricevente; la nostra esperienza, fatta su pazienti non consanguinei, non suffraga questa teoria dell'accoppiamento favorevole e ci ha indotti, almeno per il momento, ad ignorare l'accoppiamento HLA in prelievi da cadaveri. Nei trapianti di f. in cui la fonte di prelievo è costituita esclusivamente da cadaveri non consanguinei, abbiamo avuto risultati eccellenti in casi di scarsa istocompatibilità, e altri risultati scoraggianti nonostante un notevole grado di istocompatibilità. Non soltanto è stata notata l'assenza di correlazione tra la tipizzazione dei tessuti e l'esito clinico del trapianto ma a tutt'oggi non sembra esistere alcuna connessione tra la qualità dell'accoppiamento e l'aspetto istologico del f. trapiantato osservato in un controllo a distanza. Fintanto che la tipizzazione dei metodi di accoppiamento non sarà migliorata nei casi di non consanguineità, non ci sembra giustificato rifiutare ad un paziente un organo disponibile soltanto sulla base di una scarsa istocompatibilità sierologica. Noi stessi non facciamo uso dell'accoppiamento favorevole come parametro di selezione di candidati al trapianto. Attualmente il criterio più valido potrebbe essere quello della maggiore urgenza.

Indicazioni al trapianto di fegato

Gli insegnamenti emersi dalla terapia preventiva delle sepsi del f. trapiantato illustrano chiaramente quanto ci sia da imparare nella cura di pazienti sottoposti a questo nuovo trattamento. Altri importanti interrogativi si sono risolti con l'acquisizione di nuove esperienze, ivi compresa l'indicazione del trapianto di f. Un breve riassunto dei nostri primi 36 casi trattati con il trapianto del f. tra il marzo 1963 e l'agosto 1970 può essere utilmente impiegato per illustrare queste indicazioni alla luce dei risultati di controllo a distanza eseguiti come minimo dopo 1 anno e mezzo. L'età dei pazienti era compresa fra gli 11 mesi e i 68 anni.

Tumori maligni

Abbiamo ritenuto all'inizio delle nostre esperienze che la migliore delle indicazioni per il trapianto di f. fosse quella di pazienti portatori di una neoplasia primitiva epatica maligna, compreso l'epatoma. Tra i nostri primi tentativi vi sono difatti alcuni epatomi diffusi. L'entusiasmo iniziale è stato però rapidamente smorzato dal ripetersi di esperienze, che possono essere riassunte nella descrizione di un solo caso. La fig. 135 mostra l'esame radiografico del torace di un ragazzo di 15 anni sottoposto a trapianto ortotopico di f. per epatoma gigante. Il paziente è morto a distanza di 143 giorni con il parenchima polmonare sostituito quasi completamente da metastasi. Lo stesso f. trapiantato mostrò all'autopsia solo piccole zone di tessuto epatico normale, mentre la



Fig. 136. Metastasi epatiche, a 143 giorni dal trapianto ortotopico di f. nel paziente i cui esami radiografici del torace sono riportati nella fig. 135. Tutto il f. trapiantato è invaso dal tumore eccetto una piccolissima area di parenchima. (Per gentile concessione della Casa Editrice Saunders).

maggior parte era rappresentata da tessuto neoplastico (fig. 136).

Nella nostra casistica al marzo 1977 si avevano 12 casi di cui 7 morirono dopo il trapianto per complicazioni, 5 sopravvissero, ma tutti svilupparono recidiva neoplastica che li portò a morte da 87 a 432 giorni dopo il trapianto. All'autopsia erano evidenti metastasi diffuse e quasi sempre estese anche al f. trapiantato. È forse presto per concludere in maniera definitiva che il trapianto di f. non possa trovare utile applicazione nella cura chirurgica dell'epatoma, e ciò anche alla luce di un altro caso. Nella fig. 137 è riportato il f. di una piccola paziente affetta da atresia delle v. b., e nel cui f. l'esame anatomopatologico rilevò occasionalmente l'esistenza di un piccolo epatoma del diametro di 2 cm. La paziente, nel 1977, godeva ancora di ottima salute, frequentava la scuola, aveva normale funzionalità epatica ed era in effetti la nostra più lunga sopravvivenza (6 anni e 2/3). Nello stesso modo, Calne di Cambridge, Doloze di Montréal e Fortner di New York riferiscono casi di lunga sopravvivenza in portatori di epatoma trattati con trapianto del f. In ogni caso, riteniamo per il momento di non eseguire altri trapianti di f. per epatomi, e ciò perché l'alta incidenza di metastasi (80% nella nostra casistica) ci sembra precludere la scelta di questa tecnica nel trattamento dell'epatoma.

Le condizioni sembrano più favorevoli qualora la neoplasia epatica maligna non sia costituita dall'epatoma. Non deve pertanto sorprendere che l'indicazione risulti più adeguata in quei casi di colangioma per i quali sia stato impossibile eseguire una resezione epatica. Un tempo credevamo che i cosiddetti tumori di Klatskin, cioè i carcinomi duttali insorti alla confluenza dei due epatici, potessero rappresentare un'indicazione molto favorevole al trapianto di f. Furono così trattati da noi 4 pazienti e 2 sopravvissero 2 anni al trapianto; ma la prognosi a lungo termine di questi casi è ancora dubbia. Vi sono infine i casi di neoplasie rare: un esempio particolarmente dimostrativo è quello illustrato nella fig. 138 ove assieme alle metastasi multiple e plurifocali è riprodotta la lesione primitiva. Questo f. è stato asportato ad un uomo di 52 anni; la lesione epatica esaminata istologicamente è risultata essere un emangioendoteliosarcoma, neoplasia che porta a morte con incredibile rapidità, in genere in poche settimane, piuttosto per emorragie addominali



Fig. 137. F. asportato, al momento del trapianto ortotopico, ad una bambina portatrice di atresia delle v. b. Notare l'epatoma (freccia) di 2 cm, reperto accidentale all'esame anatomopatologico.

e insufficienza epatica che non per le metastasi. Nell'estate del 1971, abbiamo sottoposto il nostro paziente a trapianto ortotopico di f. All'esame istologico il tumore presentava una struttura epatocitaria quasi normale e cellule di Kupffer con atteggiamenti chiaramente maligni e invasivi.

Nel decorso postoperatorio la bilirubina è scesa da 40 mg% a valori quasi normali, e ciò parallelamente al miglioramento della funzionalità epatica generale (fig. 139). Nel decorso postoperatorio il paziente ha superato un episodio di rigetto acuto in seguito completamente dominato. Dopo aver conservato per oltre tre mesi valori quasi normali della funzionalità epatica, anche in questo paziente comparvero però metastasi polmonari diffuse oltre ad una grossa recidiva epatica. Ecco un altro caso che sembra confermare l'inutilità di trattare con trapianti dell'organo le affezioni neoplastiche maligne del f. In quest'ultimo caso abbiamo preferito impiegare, come farmaco immunosoppressivo, non l'azatioprina ma la ciclofosfamida, sempre associata al prednisone e al siero antilinfocitario eterologo (fig. 139). La ciclofosfamida è uno degli antiblastici più comunemente impiegati, oltre ad essere una tra le migliori sostanze immunosoppressive.

Affezioni epatiche non neoplastiche

Il futuro campo di applicazione dei trapianti di f. è senz'altro rappresentato dalle malattie non neoplastiche di quest'organo: tra queste, quelle che ricorrono più frequentemente sono senz'altro la cirrosi, l'epatite cronica aggressiva, l'atresia delle v. b. Un esempio molto favorevole è quello di un ragazzo operato nel 1968 il cui decorso postoperatorio immediato è descritto nella fig. 140. Nel primo e nel terzo mese dall'intervento vi sono state alcune piccole crisi di rigetto, tutte completamente risolte. Una biopsia epatica eseguita a 3 anni dall'intervento ha messo in evidenza un quadro istologico di quasi assoluta normalità. Improvvisamente, prima del Natale 1971, si manifestò un'epatite violenta, la cui causa etiologica riteniamo di poter individuare nell'*Herpes virus*. Il paziente morì per insufficienza epatica acuta pochi giorni dopo, essendo vissuto, in assoluto benessere, quasi 3 anni

e mezzo dalla data dell'intervento. Nella fig. 141 è riportato il f. di un piccolo paziente con insufficienza epatica dovuta ad affezione non neoplastica di quest'organo. Il bambino era portatore della malattia di Wilson, un errore congenito del metabolismo il cui meccanismo fisiopatologico è ancora ignoto, e il cui reperto biochimico-patologico principale è costituito dal deposito di rame in tutti i tessuti ivi compresi f. e cervello. Le notizie che abbiamo raccolto a questo proposito sembrano escludere però il reperto dell'accumulo di rame come elemento principale e costante in quest'affezione. Eseguito il trapianto si è avuta un'eliminazione massiva di rame con le urine per almeno 6 mesi. In questo primo periodo fu eseguita una biopsia epatica, mentre una seconda è stata ripetuta a distanza di 1 anno e mezzo. In ambedue le circostanze il contenuto di rame nel viscere era assolutamente normale. A distanza di 5 anni dal trapianto il bimbo sta ancora bene. Un secondo paziente con la malattia di Wilson fu sottoposto a trapianto di f. essendo l'indicazione principale rappresentata dal grave stato di compromissione neurologica, non più

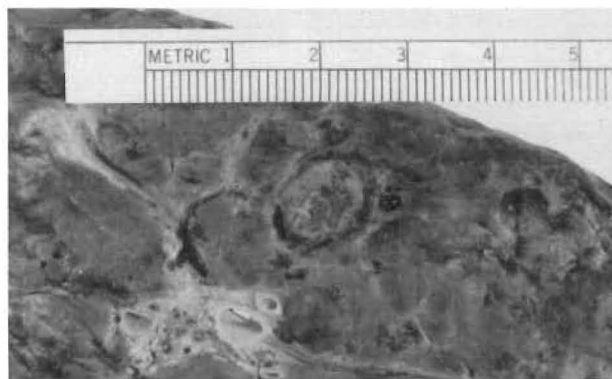


Fig. 138. Aspetto macroscopico del f. asportato ad un uomo di 52 anni sottoposto a trapianto di f. per emangioendotel-sarcoma.

Fig. 139. Decorso postoperatorio immediato di un uomo di 52 anni trattato con trapianto di f. per emangioidetelsarcoma. (Peso all'inizio dell'osservazione, 85 kg; alla fine 65 kg). Questo raro tumore conduce a morte in genere in poche settimane o mesi, per insufficienza epatica fulminante, mentre, perlopiù, non dà metastasi. Dopo il trapianto, si è avuta una grave crisi di rigetto. La protratta piastrinopenia postoperatoria, che spesso si osserva dopo trapianti di f., è probabilmente dovuta all'intrappolamento delle piastrine da parte del f. trapiantato. ALG) Globuline antilinfocitarie di cavallo; SGOT) transaminasi glutamicossalacetica espressa in unità internazionali; e indicata dalle frecce è la somministrazione per via endovenosa di 625 mg di metilprednisolone. (Per gentile concessione di «Surg. Gynec. Obstet.»).

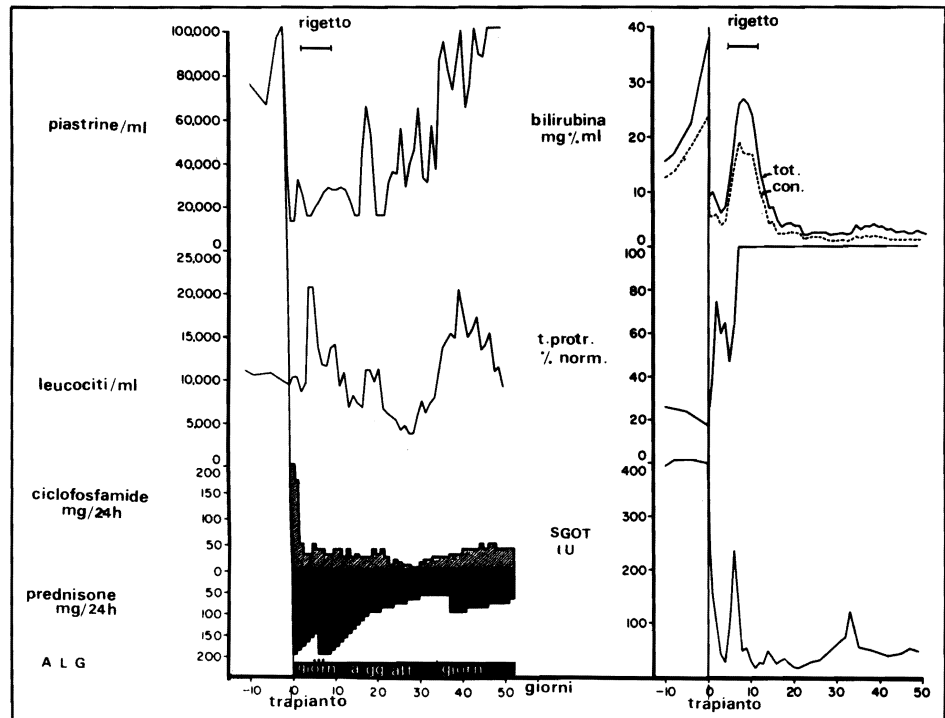
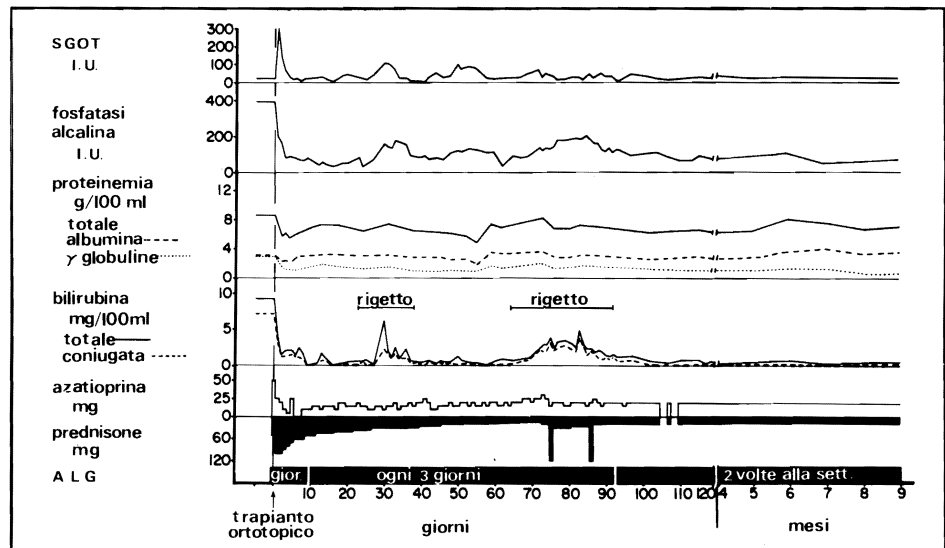


Fig. 140. Decorso postoperatorio immediato di un bambino di 4 anni sottoposto a trapianto ortotopico di f. per atresia delle v. b. e sopravvissuto 3 anni e mezzo dopo l'intervento. (Peso all'inizio dell'osservazione 14,3 kg; alla fine 18 kg). Si notino gli episodi di rigetto a distanza di 1 e di 2 mesi e 1/2 dal trapianto, ambedue facilmente dominati. (Per gentile concessione della Casa Editrice Saunders).



sensibile al trattamento con penicillamina. In questo paziente la situazione neurologica era talmente compromessa da pregiudicare l'efficienza della stessa respirazione. I successivi controlli, eseguiti dopo il trapianto, nell'arco di 3 anni sono stati tutti soddisfacenti, soprattutto per l'arresto del decadimento delle condizioni neurologiche. Degli altri difetti congeniti del metabolismo sono stati da noi trattati col trapianto epatico: 1 caso di deficienza di α_1 -antitripsina e 1 caso di tirosinemia, e da Corman e coll. di Montréal 1 caso di malattia di Niemann-Pick. Il trapianto di f. come terapia chirurgica nelle epatiti verrà trattato a col. 1344.

Reperimento degli organi

Indubbiamente, uno dei primi progressi fatti nel campo dei trapianti fu di ordine sociale e fu rappresentato dal-

l'accettazione da parte dell'opinione pubblica del principio della possibilità di prelevare un organo da un cadavere. Più recentemente, negli U.S.A. e in vari altri paesi, i parametri per l'accertamento di morte sono stati resi più precisi e più elastici secondo il principio del danno cerebrale irreversibile, così come è stato codificato e applicato all'Università di Lovanio in Belgio da Alexandre e successivamente propugnato dal comitato *ad hoc* di Harvard (1968). L'accettazione del principio della morte cerebrale ha sollevato il trapianto di f. da uno degli handicap più gravi, quello del danno derivante dal periodo d'ischemia normotermica conseguente all'arresto cardiaco, permettendo di prelevare un organo in cui è conservata una circolazione fisiologica. Un altro argomento di importanza capitale è quello della conservazione del f. Quest'ultima è stata realizzata con diverse tecniche

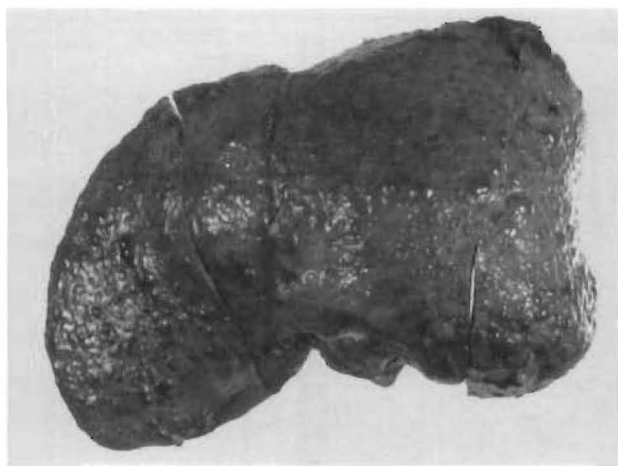


Fig. 141. F. asportato ad un bambino con insufficienza epatica grave dovuta alla malattia di Wilson. Il paziente gode di buona salute a distanza di 5 anni dal trapianto.

che prevedono tutte l'ipotermia dell'organo. Il vantaggio offerto dall'accettazione del principio di morte cerebrale ha reso possibile di mantenere il f. *in situ* perfuso naturalmente, asportandolo praticamente al momento del trapianto. Dopo il prelievo un rapido raffreddamento può essere ottenuto mediante la perfusione dell'organo attraverso la vena porta con una soluzione elettrolitica ghiacciata, abbassando così la temperatura dell'organo da trapiantare a 10-15 °C, temperatura adeguata per una

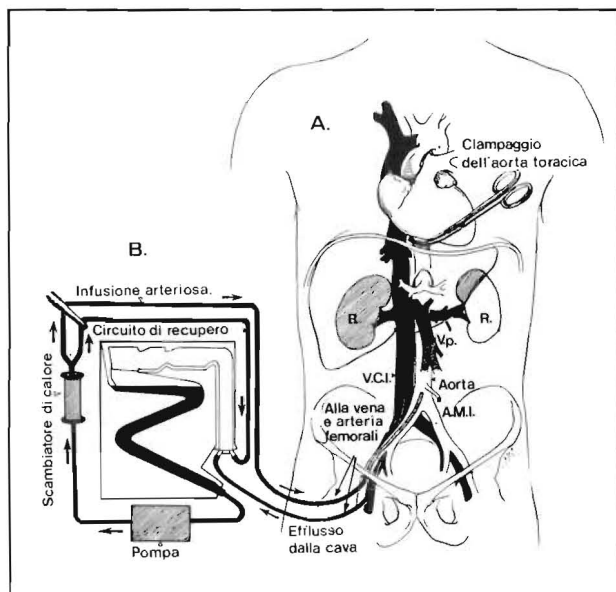


Fig. 142. Tecnica per la perfusione, in circolazione extracorporea con macchina cuore-polmone. Due cateteri introdotti immediatamente dopo la morte attraverso i vasi femorali del donatore vengono fatti progredire sino a raggiungere l'aorta e la vena cava inferiore. Il circuito della macchina viene caricato con soluzione glicosata o salina alla quale vengono aggiunte procaina ed eparina. In questo modo, con la prima sistole della pompa il sangue del cadavere viene reso incoagulabile mentre la temperatura viene mantenuta costante mediante l'impiego di uno scambiatore di calore. Il clampaggio dell'aorta toracica limita il distretto di perfusione alla parte inferiore del corpo. R: rene; V. p.: Vena porta; V.C.I. vena cava inferiore; A.M.I.: arteria mesenterica inferiore. (Per gentile concessione dalla Casa Editrice Saunders).

buona conservazione durante il periodo di 142 h richiesto per l'anastomosi vascolare. Nel caso di un arresto cardiaco, prima che il ricevente sia pronto, è possibile impiegare la tecnica usata prima del 1968 quando, per poter prelevare l'organo, era necessario che l'arresto cardiaco fosse già avvenuto: si ricorre cioè ad una macchina cuore-polmone ripristinando così nel cadavere la circolazione in associazione all'ipotermia (fig. 142). Ove venisse richiesto un periodo di conservazione più lungo, il f. può essere prelevato e sistemato in una camera analoga a quella ideata da Brettschneider (1968), in cui vengono simultaneamente effettuate perfusione, refrigerazione e ossigenazione iperbarica. In uno dei nostri casi, la camera di perfusione ha permesso la conservazione del f., certamente senza danni, per un periodo di 9 h.

Tecniche chirurgiche per il trapianto ortotopico

La tecnica per il trapianto ortotopico di f. non presenta, di regola, grandi difficoltà. Rimosso il f. da sostituire, il viscere trapiantato dovrà essere situato nella stessa sede del viscere asportato ripristinando le connessioni vascolari e rispettando il più possibile l'anatomia della regione (fig. 143, a). Il drenaggio biliare viene ristabilito mediante vari procedimenti (v. sotto). Durante i tempi di esecuzione delle anastomosi vascolari, la vena porta e la vena cava inferiore debbono essere chiuse. Nella fase in cui il f. resta escluso dal circolo, è necessario, nei cani, realizzare una decompressione del circolo venoso onde evitare l'instaurarsi di uno shock irreversibile. Questa esigenza non si ha nell'uomo. Nella maggior parte dei casi clinici, l'interruzione del circolo nella vena porta e nella cava inferiore comporta una lieve ipotensione arteriosa; questo fenomeno cessa però con il ripristino della circolazione nei due tronchi venosi. I motivi per i quali probabilmente nell'uomo non è necessario eseguire la decompressione venosa sono: 1) la presenza di una più ricca rete venosa collaterale; 2) un ulteriore sviluppo di questi collaterali, secondario all'affezione epatica in atto.

Anestesia

La complessità dell'anestesia in corso di trapianti del f. è accresciuta dalla durata dell'intervento, dalla difficoltà del medesimo e dalle frequenti emorragie. Di maggior rilievo è il fatto che si tratta di un intervento sul più importante organo interessato nel metabolismo e nello smaltimento dei principali farmaci anestetici. Il compito dell'anestesta è quello di fare uso di farmaci che non siano epatotossici, e la cui trasformazione ed eliminazione non dipenda in maniera preponderante dall'azione del f. Nei nostri interventi siamo ricorsi all'impiego di miscele di sostanze volatili quali il fluoroxene, l'ossigeno e il protossido di azoto a concentrazioni non esplosive. Tali accorgimenti ci consentono l'impiego dell'elettrobisturi, garantiscono una certa maneggevolezza nell'alleggerimento e nell'approfondimento dell'anestesia, che permettono d'interrompere repentinamente se ciò fosse richiesto da cambiamenti delle condizioni del paziente.

Anomalie vascolari

Anomalie anatomiche della rete arteriosa sia nel donatore che nel ricevente sono state riscontrate in quasi il 40% dei casi; la più frequente è rappresentata dall'esistenza di arterie multiple (fig. 143, b e c). Quando tale anomalia è a carico dell'albero arterioso del ricevente, si preferisce anastomizzare l'asse celiaco del trapianto direttamente all'aorta del ricevente stesso. Quando è invece il f. da trapiantare che presenta più vasi arteriosi, allora si ricorre

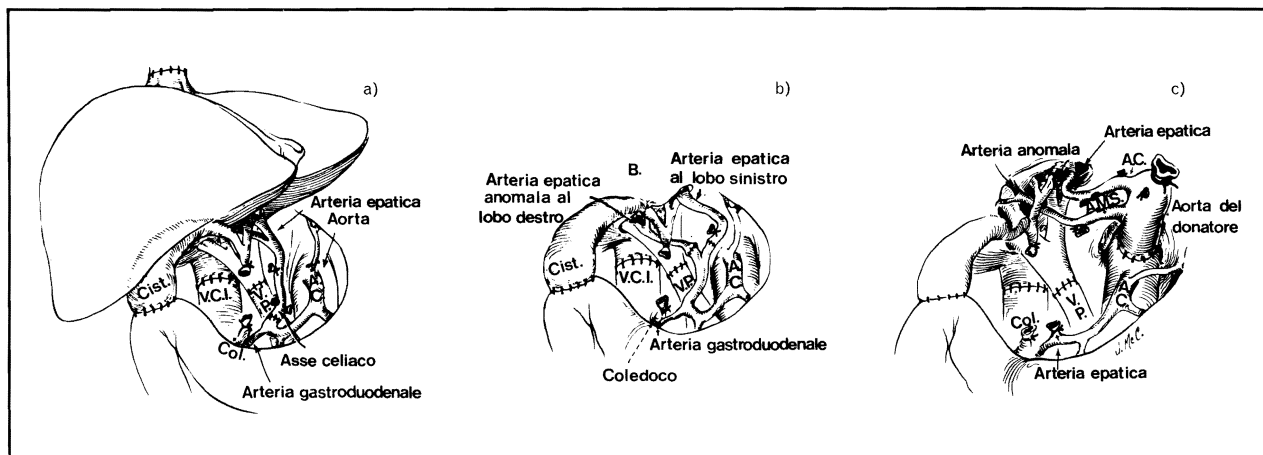


Fig. 143. Operazioni da eseguire sul ricevente. In tutti i casi più recenti il drenaggio biliare è stato ristabilito mediante una colecistoduodenostomia. A.C.) Asse celiaco. Col.) Coledoco. Cist.) Colecisti. V.C.I.) Vena cava inferiore. V.P.) Vena porta. A.M.S.) Arteria mesenterica superiore. a) Anastomosi vascolari arteriose di più comune impiego. Il tronco celiaco o l'arteria epatica comune vengono anastomizzati con l'arteria epatica del ricevente. b) Ripristino della continuità vascolare in caso di f. con duplice irrorazione arteriosa. I due vasi vengono individualmente anastomizzati con i rami dell'arteria epatica del ricevente. c) Anastomosi fra l'aorta del donatore e quella del ricevente. Questa variante di tecnica è stata impiegata in un ricevente di 16 mesi, poiché il f. da trapiantare era irrorato da due arterie epatiche. (Per gentile concessione di « Ann. Surg. »).

all'esecuzione di anastomosi arteriose multiple (fig. 143, b), o ad altre tecniche (fig. 143, c). Indubbiamente, in queste circostanze, l'esigenza d'improvvisare comporta un ulteriore rischio, e ciò particolarmente in riceventi assai giovani, e perciò con arterie relativamente piccole e con pareti sottili. In pazienti con atresie delle v. b. si possono incontrare anomalie la cui complessità è tale da rendere praticamente impossibile la riuscita del trapianto. In due dei nostri bambini affetti da atresia delle v. b. era altresì presente uno strano tipo di malrotazione, per cui la vena porta passava anteriormente al pancreas e al duodeno, mentre la vascolarizzazione arteriosa del f. derivava dall'arteria mesenterica superiore e non dal tronco celiaco, che era assente. In aggiunta, la porzione retroepatica della vena cava inferiore era anch'essa mancante. In ambedue i casi le manovre correttive per superare le deficienze strutturali non ebbero successo, e i pazienti morirono in pochi giorni.

Problemi delle vie biliari

1. *Scelta della derivazione biliare.* - I problemi tecnici più importanti del trapianto di f. riguardano la derivazione biliare. Fino al 1973 la ricostruzione biliare era da noi fatta mediante una colecistoduodenostomia (fig. 144, A). Ma per le frequenti successive ostruzioni del cistico, dal 1973 meglio diagnosticate con la colangiografia transepatica con il sottilissimo ago di Chiba, e per l'incidenza di angioliti da reflusso, la nostra tecnica si è evoluta verso la colecistodigiunostomia (fig. 144, B) o, se il cistico era impervio, la coledocodigiunostomia (fig. 144, C) su ansa di Roux. È evidente che non esiste una tecnica di derivazione biliare adatta a tutti i casi: l'ideale è senza dubbio la coledoco-coledocostomia con tubo a T (fig. 144, D) che è ovviamente impossibile in riceventi con atresia delle v. b.

2. *Anomalie delle vie biliari.* - La legatura del coledoco dell'organo trapiantato, associata ad una colecistoduodenostomia può risultare pericolosa se coesistono anomalie non riconosciute, ad es. un setto fra il dotto cistico e l'epatico comune. In due casi abbiamo interrotto, senza volerlo, completamente la v. b. allorché legando il dotto epatico comune abbiamo chiuso ambedue i condotti che correvano paralleli (fig. 145); un errore tecnico

che non fu possibile correggere con un successivo intervento e che risultò pertanto mortale. Talune anomalie vascolari e delle v. b. avrebbero potuto essere diagnosticate prima dell'intervento, consentendo di giungere alla scelta di un miglior programma operatorio o alla decisione di non intervenire. In questi primi casi, non potevamo ancora fare uso dell'arteriografia e della colangiografia, che oggi invece sono impiegate abitualmente nel donatore e, talvolta, anche nel ricevente.

Emorragie

Alterazioni del meccanismo della coagulazione sono state considerate nel periodo postoperatorio responsabili tanto di emorragie quanto di trombosi. Un'emorragia grave dovuta allo stato d'ipertensione portale quasi sempre presente in questi pazienti può risultare particolarmente preoccupante nel corso del trapianto. Durante l'intervento, l'evoluzione dell'emorragia è rappresentata da una prima fase in cui si ha un sanguinamento da cause locali che rapidamente può diventare incontrollabile per il sovrapporsi di gravi disturbi della coagulazione. Molti dei fattori della coagulazione che intervengono normalmente nel controllo dell'emostasi dipendono da un buon funzionamento del f. Da ciò si deduce come nel paziente che deve ricevere il trapianto essi siano carenti. Queste turbe della coagulazione possono rapidamente aggravarsi dopo la rivascularizzazione di un f. che abbia sofferto un danno ischemico. Ciò è probabilmente dovuto al danno dell'organo destinato al trapianto e al conseguente esaurimento dei fattori della coagulazione (Groth, Pechet e Starzl, 1969). Quando s'instaura un'emorragia, tutte le manovre emostatiche, compresa la legatura, sutura ed elettrocoagulazione, vengono impiegate nell'attesa che l'organo trapiantato riprenda a partecipare all'attività coagulativa. Nei nostri primi pazienti fu fatto un tentativo di trattare queste emorragie con sostanze trombogeniche quali l'ac. ϵ -aminocaproico (EACA) (Starzl *et al.*, 1963): in certi casi, si è manifestato un fenomeno di ipercoagulabilità riflessa. L'inaccettabile incidenza di embolie polmonari ci ha indotti ad abbandonare l'impiego di questi farmaci. A prescindere dall'uso di queste sostanze trombogeniche, molti pazienti sottoposti con successo a trapianto di f. attraversano un periodo di

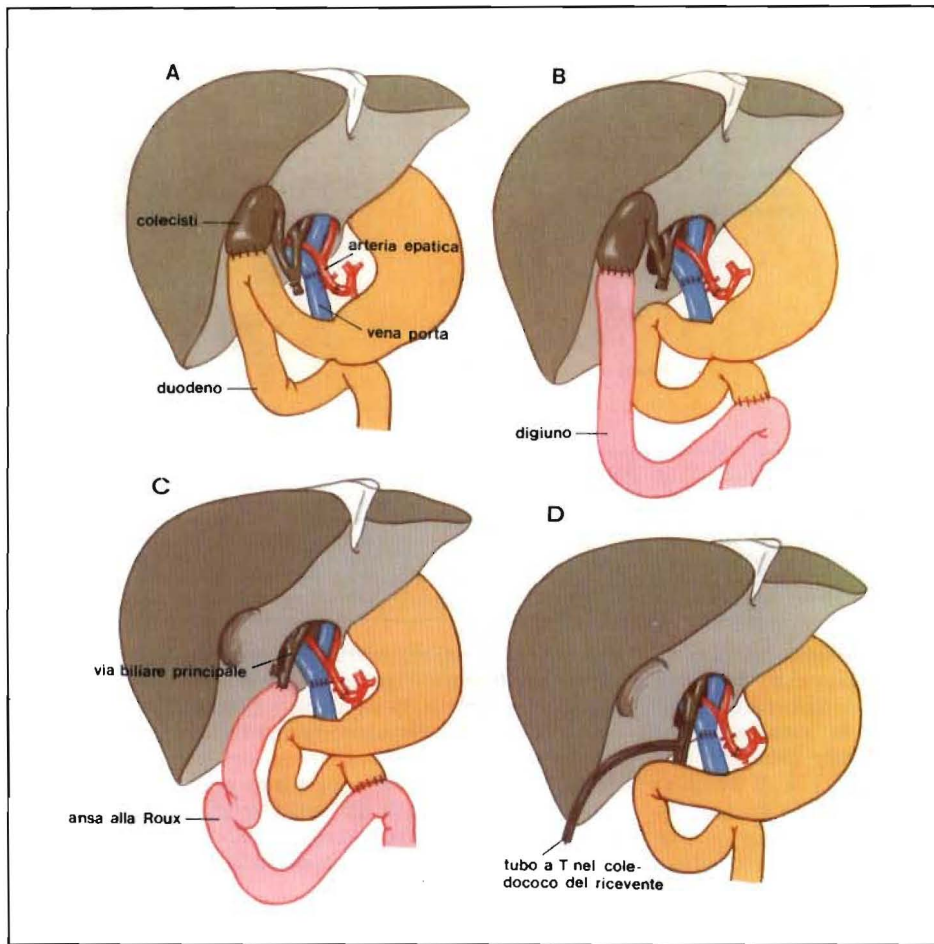


Fig. 144. Tecniche di ricostruzione biliare usate nella maggioranza di riceventi il trapianto di f. A) Colecistoduodenostomia. B) Colecistodigunostomia. C) Coledocodigunostomia dopo colecistectomia. D) Coledoco-coledocostomia. Si noti che il tubo a T è posto, quando è possibile, nel coledoco del ricevente.

ipercoagulabilità ritardata. Tutte le casistiche di trapianti di f., compresa la nostra, presentano almeno un caso di trombosi della circolazione arteriosa, la cui responsabilità può essere attribuita ad un fenomeno riflesso di coagulazione. L'impiego di sostanze anticoagulanti, quale l'eparina, allo scopo di fronteggiare questi incidenti, risulta pericoloso: una diminuzione della coagulazione può avere difatti effetti deleteri su pazienti sottoposti ad un trauma così importante, e con tante sedi potenziali di emorragia. Generalmente si preferisce oggi non interferire con farmaci nel processo di coagulazione di pazienti sottoposti a trapianto del f. Il nostro attuale atteggiamento è quello di lasciare ai meccanismi naturali la correzione delle anomalie nella coagulazione, intervenendo soltanto in circostanze particolari e con indicazioni molto precise.

Altri problemi chirurgici

Abbiamo, nella nostra casistica, un lungo elenco d'incidenti tecnici; tra questi citiamo 3 esempi: l'infarto venoso della surrenale destra, l'embolia gassosa, lo schiacciamento del nervo frenico destro dovuto ad un clampaggio troppo alto sul capo prossimale della vena cava inferiore. Una discussione più dettagliata di questi e degli altri problemi chirurgici è contenuta in un volume pubblicato nel 1969 (Starzl e Putnam). Tali incidenti di natura tecnica hanno inciso in maniera preponderante sulla mortalità dei nostri primi casi. Ma anche così, i problemi di tecnica non sono motivo di preoccupazione, nel divenire dei trapianti; lo sono invece quelli immu-

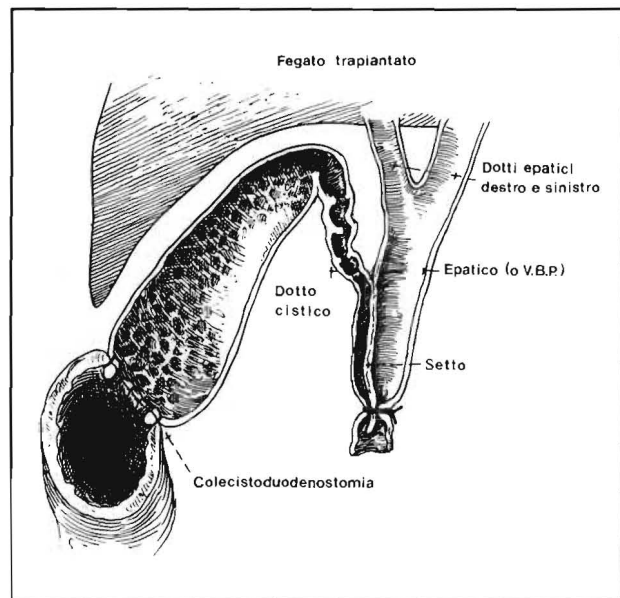


Fig. 145. Varianti anatomiche causa di errore tecnico che è costato la vita di 2 riceventi di omotrapianto del f. Ostruzione completa delle v. b. conseguente alla legatura contemporanea del dotto cistico e di quello epatico che presentano un decorso anomalo a canna di fucile. (Per gentile concessione della Casa Editrice Saunders).

nologici. Il fattore più importante, nel determinare l'esito positivo di un trapianto, rimane infatti la prevenzione del rigetto da parte del ricevente.

Terapia immunosoppressiva

I due programmi terapeutici messi a punto per il trattamento dei malati sottoposti a trapianto renale sono stati impiegati, senza sostanziali modificazioni, per i pazienti sottoposti al trapianto del f.

Terapia con due farmaci

Il primo schema terapeutico, impiegato dal 1962 al 1966, in tutti i casi di trapianto di organi, presso l'Università del Colorado, consisteva nell'impiego di due farmaci (Starzl, 1964; Starzl, Marchioro e Weddel, 1963): l'azatioprina (v.) e uno steroide corticosurrenale sintetico, il prednisone. L'evoluzione dell'uso congiunto di questi due agenti, l'apprezzamento del loro marcato sinergismo, nonché la dimostrazione del fatto che il rigetto poteva essere tempestivamente combattuto con l'aumento della dose degli steroidi rappresentarono alcuni dei fattori di progresso che resero fattibile a livello clinico il trapianto e aprirono la porta a quella che oggi è conosciuta come l'era moderna di questo settore. Tuttavia, nonostante i risultati soddisfacenti ottenuti nel trapianto del rene, la terapia dei due farmaci o non riuscì ad evitare il rigetto di omotrapianti epatici o risultò troppo tossica per permettere la sopravvivenza del ricevente. Sei pazienti trattati con trapianto del f. fra il 1963 ed il 1965 morirono entro un mese (Starzl *et al.*, 1963; Starzl e Putnam, 1969).

Terapia con tre farmaci

Nel 1966 fu introdotto nel nostro centro quale terzo agente immunosoppressore, in aggiunta ai due farmaci suddetti (Starzl e Putnam, 1969), il siero eterologo anti-linfocitario (ALG). Da allora, la maggioranza dei pazienti sottoposti a trapianto renale, epatico e cardiaco è stata trattata con questa terapia di tre farmaci. Nella nostra esperienza, il fenomeno del rigetto è stato controllato con maggior regolarità e facilità, così come sono stati ridotti i rischi e la mortalità collegati all'impiego di dosi elevate di cortisonici. Non tutti i chirurghi trapiantatori ammettono la necessità dell'ALG; comunque, coloro che hanno raggiunto una certa familiarità nell'impiego di questa sostanza sostengono con entusiasmo l'efficacia della terapia con questi tre farmaci. Tutti i nostri pazienti sottoposti a trapianto di f. sono stati trattati con un cocktail farmacologico a base di azatioprina, prednisone, ed ALG intramuscolo. Nei casi di rigetti acuti la componente steroidea è la più maneggevole, per la possibilità di un rapido adattamento del dosaggio a seconda delle esigenze. Dal 1971 noi sostituiamo o alterniamo all'azatioprina (v.) la ciclofosfamida (v. IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI).

Effetti indesiderati

1. *Rischi inerenti a tutti gli organi.* - L'aumentata facilità a contrarre infezioni è il più evidente tra gli effetti negativi di un sistema immunocompetente depresso. Risulta anche dimostrato che i pazienti sottoposti a ripetuti cicli di terapia immunosoppressiva presentano un'acresciuta vulnerabilità a nuove malattie neoplastiche. Nel nostro gruppo di pazienti sottoposti a trapianto renale, in più del 5% dei casi si è avuta l'insorgenza di tumori maligni connettivali o epiteliali. Quasi tutti gli altri grandi centri per trapianti citano questa complicanza, probabilmente dovuta al mancato riconoscimento da parte del sistema immunitario, di cellule neoplastiche e alla loro conseguente mancata eliminazione o — comunque — ini-

bizione dello sviluppo. Fortunatamente, si tratta di tumori che possono essere trattati con mezzi convenzionali, inclusa l'escissione chirurgica e la radioterapia.

2. *Ulteriori rischi per pazienti sottoposti a trapianto del fegato.* - In aggiunta al rischio generico della terapia immunosoppressiva, esistono rischi ben individuati per il f. trapiantato. In ca. 1/3 dei pazienti sottoposti nel nostro centro a trapianto del f. si è manifestato il quadro clinico e sierologico dell'epatite virale (con test per l'antigene Australia positivo). In altri f. trapiantati, l'epatotossicità dei farmaci immunosoppressivi e non una reazione di rigetto potrebbe essere stata la causa del decadimento funzionale dell'organo trapiantato; tale eventualità è però difficilmente controllabile. Laddove si instauri un'insufficienza epatica, qualunque ne sia la causa, può risultare difficile regolare il dosaggio di talune sostanze immunosoppressive, dal momento che il f. è integrato nel loro meccanismo di azione e/o al loro metabolismo. Nel f. trapiantato, la sepsi postoperatoria rappresenta un problema di primo piano, da imputare senz'altro in massima parte alla posizione anatomica dell'organo trapiantato, interposto com'è fra il tubo intestinale e il cuore. I batteri intestinali, particolarmente i gramnegativi, possono essere trasportati nel f. trapiantato attraverso i vasi mesenterici che drenano nella vena

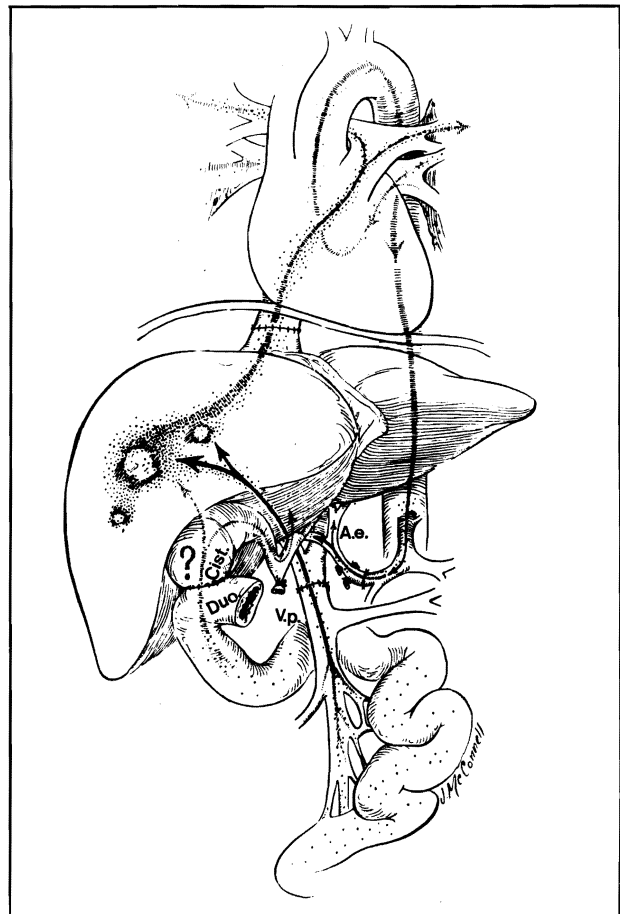


Fig. 146. Esempificazione della predisposizione del f. a sepsi batterica. La via di accesso dei microrganismi è probabilmente rappresentata dalla vena porta o dalla v. b. ricostruita. A.e.) Arteria epatica. V.p.) Vena porta. Cist.) Colecisti. Duo.) Duodeno. (Per gentile concessione di «Ann. Surg.»).

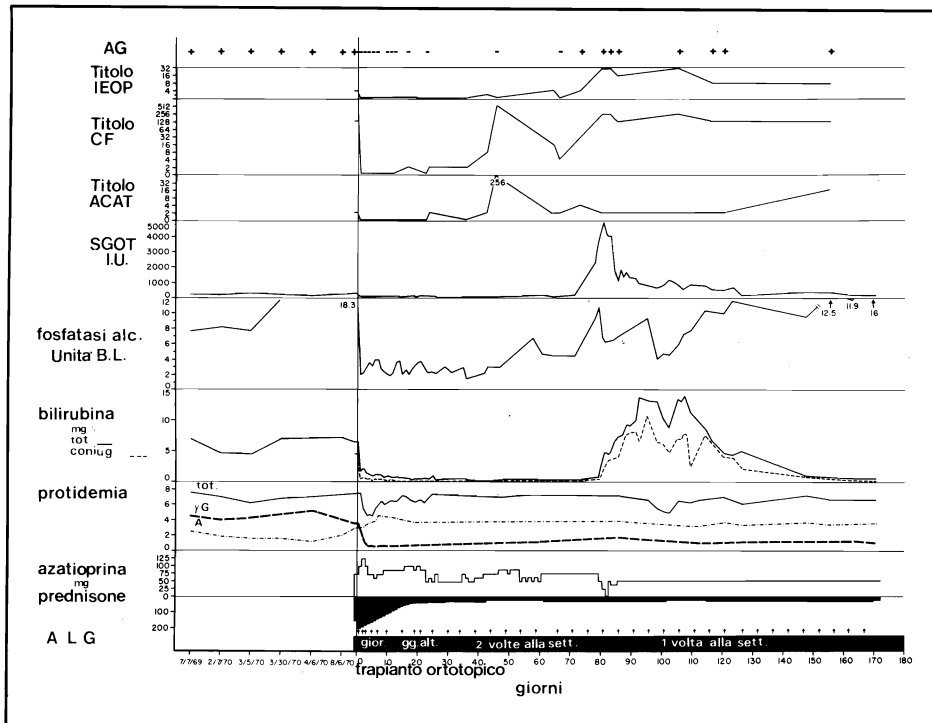


Fig. 147. Quadro clinico di una paziente in fase terminale per epatite cronica aggressiva con antigene Australia positivo. La donna fu trattata con trapianto di f. Da notare come tutti i reperti sierologici, positivi per l'epatite virale, siano scomparsi immediatamente dopo l'intervento per ricomparire a distanza di alcune settimane. (AG) Micro-test di Ouchterlony su agar-gel per l'accertamento dell'antigene Au. (IEOP) Immuno-elettroforesi quantitativa per accertamento dell'antigene Au. (CF) Metodo della fissazione del complemento per la ricerca dell'antigene Au. (ACAT) Attività anticomplementare che si riteneva rispecchiasse la presenza di complessi antigene-anticorpo circolanti; il test non è immunologicamente specifico per l'antigene Au. La fosfatasi alcalina espressa in unità Bessey-Lowry (B.L.), è normale trattandosi di valori inferiori a 3. Le frecce indicano l'iniezione endovena di 1 g di prednisolone (Per gentile concessione di « Ann. Surg »).

TAB. V. SOPRAVVIVENZA DOPO TRAPIANTO ORTO-
TOPICO DI FEGATO ALL'UNIVERSITA DEL COLORADO
(U.S.A.)

	N°	anni 1	anni 2	anni 3	anni 4	anni 5	Sono viventi al 1977
1963-1966	6	0	0	0	0	0	0
1967	6	1	0	0	0	0	0
1968	12	5	2	1	0	0	0
1969	6	2	1	1	1	1*	0
1970	10	2	1	1	1	1	1
1971	11	2	2	2	2	2	2
1972	11	5	3	2	2	0	2
1973	13	3	3	1	0	0	2
1974	20	8	3	0	0	0	6
1975	8	2	0	0	0	0	2
	103	30	15	8	6	4	15

TAB. VI. STATUS DI 30 SOPRAVVISSUTI 1 ANNO AL
TRAPIANTO DI FEGATO

Viventi 15/30 — 12 mesi - 80 mesi

Deceduti 15/30 — 12 mesi - 71 mesi

- Recidiva neoplastica 4
- Rigetto cronico 5
- Epatite cronica 2
- Ostruzione biliare 2
- Infezioni 2

porta o risalire l'epatocoleddoco per effetto di un reflusso attraverso l'anastomosi biliare (fig. 146). La presenza di tessuto epatico non vitale rappresenta poi un *pabulum*

ideale per lo sviluppo di germi e la premessa di una gangrena parziale del viscere trapiantato, che si manifesta all'indagine scintigrafica con caratteristiche zone di mancata captazione e clinicamente con il quadro della batteriemia da gramnegativi e tutti i reperti della sepsi generalizzata. Anche se ciò può apparire paradossale, uno dei metodi migliori per evitare la gangrena epatica è quello di somministrare forti dosi di corticosteroidi nel primo periodo postoperatorio, con ciò evitando fenomeni di rigetto e la conseguente ischemia tessutale. Si raccomanda inoltre, sempre nel primo periodo postoperatorio, una pesante copertura con antibiotici, particolarmente con sostanze attive contro batteri gramnegativi.

Risultati clinici

Tra la primavera del 1963 e il luglio 1967 furono eseguiti a Denver 6 tentativi di trapianto di f. Il risultato fu per tutti la morte entro la terza settimana. La nostra casistica, compresi questi casi, è costituita, fino al marzo 1977, da 114 pazienti trattati con trapianto di f. ortotopico di cui 103 furono sottoposti al trapianto da un anno o più; 30 di essi (19%) sono sopravvissuti per almeno 1 anno al trapianto (tab. V). Nonostante l'alta mortalità, parecchi operati, raggiunto il primo anno di sopravvivenza, hanno continuato ad andare bene: per es., 15 dei 30 sopravvissuti erano ancora vivi nel 1977, 15 avevano raggiunto il 2° anno, 8 il 3° anno e 4 il 5° anno. Le cause di morte dopo il primo anno sono elencate nella tab. VI.

Da quanto sopra detto in merito all'insorgenza di epatiti nel decorso postoperatorio e alla loro responsabilità di insuccessi a distanza, sorge il quesito se esista la possibilità di trattare l'epatite fulminante da siero con il trapianto di f.

Non conosciamo ancora la risposta a questa domanda. Penso sia comunque utile riferire il caso incredibile di una paziente trattata con trapianto di f. perché affetta da un'epatite cronica aggressiva con antigene Australia positivo. La paziente ci è stata portata in stato di profondo

coma epatico. Il trapianto è stato eseguito nell'agosto del 1970 e la ricerca dell'antigene Au, più volte ripetuta, ha avuto esito negativo per due mesi, quando poi si è nuovamente positivizzata per l'insorgere di un'epatite acuta (fig. 147). Nel 1972 la paziente, pur essendo clinicamente guarita, presentava positiva la ricerca dell'antigene Au, e una biopsia eseguita 14 mesi dopo il trapianto mostrava nel f. trapiantato una recidiva dell'epatite cronica aggressiva. Comunque, la salute di questa paziente, a distanza di 1 anno e mezzo dal trapianto, era ancora soddisfacente, e la vita le è stata prolungata in ogni caso in maniera significativa. Ciò premesso, lo stabilire se altri pazienti di questo genere debbano o meno essere sottoposti a trapianto diviene un problema più filosofico che medico.

Prospettive future

A nostro avviso il primo passo per ottenere un miglioramento della prognosi dopo trapianto di f. è quello di una più razionale selezione dei pazienti da sottoporre a questo trattamento. Si debbono cioè escludere i portatori di neoplasie maligne e i pazienti ai quali, pur non affetti da malattie neoplastiche, il trapianto sia stato troppo a lungo rinviato. Un'accurata ricerca delle anomalie anatomiche, tanto nel ricevente come nel donatore, è anch'essa assai importante. L'impiego più diffuso dell'arteriografia e della colangiografia sarà di grande ausilio, riducendosi conseguentemente le probabilità d'incidenti chirurgici.

Il problema operatorio di più difficile soluzione è stato sino ad oggi quello della ricostruzione delle v. b. Nel corso degli ultimi 3-4 anni il miglioramento nella tecnica chirurgica di ricostruzione biliare, una più precisa valutazione del ruolo della contaminazione batterica, e nuovi metodi diagnostici come la colangiografia transepatica, hanno insieme contribuito a raggiungere una più esatta comprensione degli insuccessi del passato e uno schema per il progresso futuro. Oltre al perfezionamento della tecnica, l'impiego di farmaci immunosoppressori a bassa epatotossicità è elemento di non trascurabile importanza ed è a questo proposito che dall'inizio del 1971 abbiamo sostituito o alternato, nel trattamento dei nostri pazienti più recenti, l'azatioprina con la ciclofosfamida. In ogni caso, i vantaggi di questo cambiamento dovranno essere valutati molto a lungo, prima di poter costituire elemento probante di giudizio. È però chiara sin d'ora l'identità dell'efficacia dei due farmaci quanto ad azione immunosoppressiva. Nonostante questi vantaggi immunologici i trapianti omologhi di f. seguiranno a fallire per rigetto. Piuttosto che seguire un'immunosoppressione aggressiva, nel tentativo di prolungare la sopravvivenza del trapianto, i ricercatori dovranno accettare l'idea di un secondo trapianto, a dispetto ovviamente di notevoli difficoltà tecniche.

Trapianto ausiliario di fegato

Tanto nel campo sperimentale quanto in quello clinico le sopravvivenze dopo omotrapianto ausiliario di f. sono più brevi rispetto a quelle dopo omotrapianto ortotopico. I motivi di questi insuccessi potrebbero essere di natura tanto metabolica quanto meccanica.

Considerazioni metaboliche

Nei primi trapianti ausiliari sperimentali di f., eseguiti in cani trattati con farmaci immunosoppressori, si notò come gli organi trapiantati andassero incontro a rapidi fenomeni di atrofia, già ben evidenti dopo due settimane, e

in ogni caso assai avanzati a distanza di un mese. La ricerca delle cause di detta atrofia ha posto in evidenza come la contemporanea presenza di due f. metta in moto un meccanismo competitivo in grado di danneggiare ambedue i visceri (Marchioro *et al.*, 1965; Starzl e Putnam, 1969). Il potenziale competitivo di ogni f. è variabile e dipende da una vasta gamma di fattori. Anoveriamo tra i fattori favorevoli un apporto adeguato di sangue; particolarmente importante sembrerebbe che il sangue che raggiunge il f. attraverso la vena porta derivi dal sistema di drenaggio venoso intestinale. Tra le condizioni sfavorevoli, le più importanti sono senz'altro l'ostruzione della v. b., la riduzione del flusso sanguigno totale e, particolarmente, la privazione dell'organo trapiantato dell'apporto ematico proveniente dall'intestino. Il f., posto nelle migliori condizioni, prospera, mentre il secondo va incontro a fenomeni di atrofia. Nei cani, l'atrofia del f. trapiantato è abbondantemente prevenuta, se quest'ultimo viene rivascularizzato nel suo letto arterioso e fornito di un adeguato flusso venoso proveniente dal territorio splancnico; d'altra parte, il f. del ricevente potrà essere posto in condizioni sfavorevoli con una fistola di Eck. Ulteriori vantaggi sono forniti al f. trapiantato, danneggiando in vario modo il f. del ricevente, ad es. mediante legatura dell'epatocoleddo.

Esperienza clinica

È quasi certo che il meccanismo della competizione fra f. e f. entri in gioco anche nel trapianto ausiliario di f. nell'uomo. Ciò che non è ancora noto è quanto il meccanismo della competizione sia importante. In pazienti adulti cirrotici, in cui esistono le indicazioni al trapianto, ci si dovrebbe ad es. attendere una notevole riduzione di questa attività competitiva, mentre d'altro lato è ragionevole pensare che il f. di un piccolo paziente affetto di atresia delle v. b. sia in grado di compromettere rapidamente e seriamente la funzione di un secondo f. trapiantato, dal momento che la funzione epatica in questi pazienti è assai ben conservata sino quasi alla morte. Quanto detto ha però un valore puramente speculativo, ove si tenga conto del fatto che la sopravvivenza più lunga dopo trapianto ausiliario di f., per insufficienza epatica grave, è stata di soli 34 giorni. In questo caso il f. fu prelevato da un bambino di 12 anni e trapiantato nella doccia paravertebrale destra del ricevente dopo che era stata eseguita un'anastomosi porta-cava (fig. 148). L'organo iniziò a funzionare immediatamente e continuò per alcuni giorni, finché non insorse una reazione di rigetto che fu impossibile controllare. Il paziente morì per infezioni multiple. All'autopsia il f. trapiantato mostrava, anche se si tratta di reperti dubbi, segni istologici iniziali di atrofia. Altri 35 trapianti ausiliari di f. sono stati tentati e registrati nel protocollo degli organi dell'American College of Surgeons. In tutti questi casi, le difficoltà tecniche sono state notevoli e in quasi tutti i pazienti sopravvissuti per più di qualche giorno sono insorte complicanze broncopulmonari mortali. Nella maggior parte dei casi, l'occupazione di spazio addominale da parte dell'organo trapiantato sembra essere il maggior responsabile di queste complicanze postoperatorie. Alla luce di queste esperienze, sarà opportuno tenere nel debito conto, per il futuro, le relative dimensioni dell'organo trapiantato. È nostro attuale convincimento che l'organo ideale sia quello prelevato da un donatore più piccolo per essere trasferito in un ricevente il cui addome sia stato disteso a lungo da un versamento ascitico abbondante. Tali condizioni anatomiche ideali esistevano nel nostro paziente sopravvissuto 34 giorni. Nel trapianto

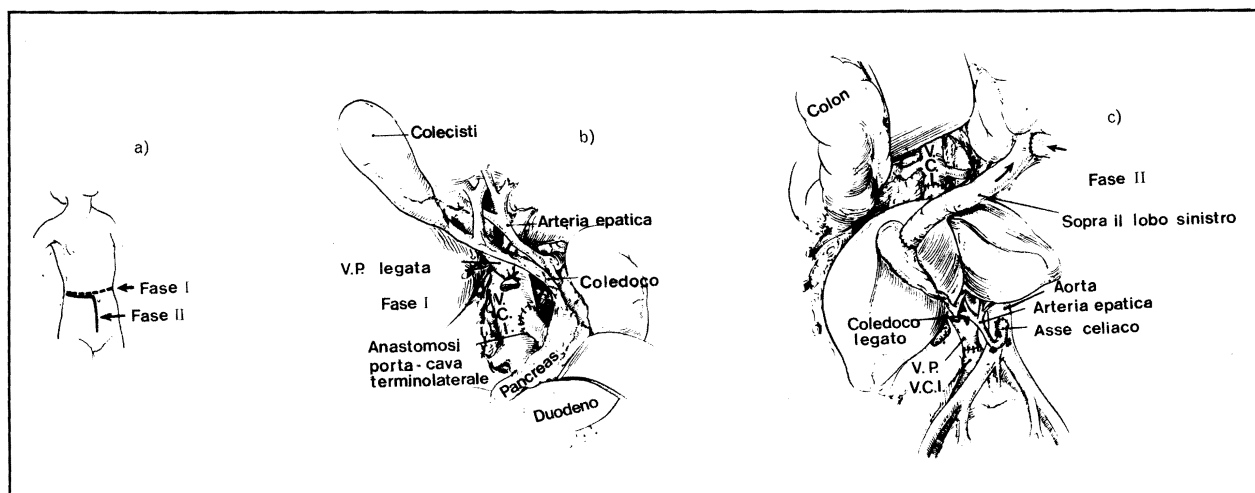


Fig. 148. Trapianto ausiliario di f. con organo prelevato da un donatore cadavere di 79 anni e trasferito in un ricevente di 50 anni (AT I) che stava morendo per cirrosi di Laënnec; ambedue i pazienti avevano sangue di gruppo A. Il donatore ebbe un arresto cardiaco il 20 febbraio 1965, e fu trattato per 105 min con massaggio cardiaco esterno ed interno; quando risultò impossibile il ripristino del battito cardiaco, venne posto in ipotermia mediante circolazione extracorporea per i successivi 110 min. In questo periodo il f. è stato prelevato e rivascularizzato dopo 49 min nel ricevente. a) Incisioni impiegate nei due interventi; b) prima fase: anastomosi porta-cava terminolaterale eseguita nel ricevente 3 giorni prima del trapianto per frenare una emorragia massiva da varici esofagee; c) trapianto eseguito. Da notare che la rivascularizzazione del f. trapiantato è in linea di massima la stessa che consegue ad anastomosi porta-cava, dal momento che il flusso portale deriva dal circolo venoso sistemico. Malgrado l'anastomosi porta-cava preventiva, la presenza di numerosi collateralari venosi nello spazio retroperitoneale di destra rese assai difficile lo scollamento del colon ascendente. Per controllare l'emorragia furono necessarie 11 h e trasfusioni di sangue per 5 l. V.C.I.: vena cava inferiore; V.P.: vena porta. (Per gentile concessione di « Arch. Surg. »).

ausiliario di f. nell'uomo, risulta particolarmente difficile garantire al viscere ausiliario un flusso portale proveniente dal distretto splancnico. Per tale motivo siamo d'avviso che le metodiche chirurgiche più favorevoli e le più semplici da eseguire siano delle tecniche di compromesso, di cui viene dato un esempio nella fig. 148. In questa maniera, l'omotrapianto viene situato nella parte destra dell'addome e qui rivascularizzato mediante una trasposizione porta-cava. Il f. del ricevente è privato del flusso ematico portale mediante un'anastomosi porta-cava. Se l'intervento di decompressione può essere eseguito in anticipo, rispetto al trapianto, quest'ultimo diviene più agevole dal momento che non si è costretti ad operare in uno spazio retroperitoneale reso pericoloso dalla presenza di una fitta rete venosa in cui vige un regime di alti valori pressori.

Bibliografia

- Alexandre G. P. J., *Discussion of Murray J. E.: Organ Transplantation, the Practical Possibilities*, in Wolstenholme G. E. W., O'Connor M. eds., *Ethics in Medical Progress: With Special Reference to Transplantation*, 1966, Little, Brown, Boston, p. 54.
- Brettschneider L., Daloz P. M. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1968, **126**, 263.
- Calne R. Y., White H. J. O. et al., *Transplantation Proc.*, 1, 1969, **1**, 321.
- Calne R. Y., *Guy's Hosp. Rep.*, 1974, **123**, 1.
- Cannon J. A., *Transplantation Bull.*, 1956, **3**, 7.
- Definition of Irreversible Coma; Report of the ad hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death, *J. A. M. A.*, 1968, **205**, 337.
- Fortner J. G., Beattie J. jr. et al., *Ann. Surg.*, 1970, **172**, 23.
- Groth C. G., Pechet L., Starzl T. E., *Arch. Surg.*, 1969, **98**, 31.
- Marchioro T. L., Porter K. A. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, **121**, 17.
- Putnam C. W., Halgrimson C. G. et al., *World J. Surg.*, 1977, **1**, 165.
- Putnam C. W., Starzl T. E., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1977, **57**, 361.
- Starzl T. E., *Experience in Renal Transplantation*, 1964, Saunders, Philadelphia.
- Starzl T. E., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1976, **142**, 487.

- Starzl T. E., Marchioro T. L. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, **117**, 659.
- Starzl T. E., Marchioro T. L., Waddell W. R., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, **117**, 385.
- Starzl T. E., Putnam C. W., *Experience in Hepatic Transplantation*, 1969, Saunders, Philadelphia.

CHARLES W. PUTNAM E THOMAS E. STARZL.

PATOLOGIA E CHIRURGIA DELLE VIE BILIARI

SOMMARIO

Metodi di studio delle vie biliari (col. 1348): *Esame obiettivo*. - *Esame radiologico*. - *Sondaggio duodenale*. - **Malformazioni congenite delle vie biliari** (col. 1353). - **Volvolo della cistifellea** (col. 1357). - **Lesioni traumatiche delle vie biliari** (col. 1358). - **Restringimenti postoperatori della via biliare principale** (col. 1360). - **Fistole biliari esterne** (col. 1363). - **Colelitiasi e colecistiti** (col. 1363): *Calcolosi della colecisti*. - *Mucocele o idrope della colecisti*. - *Colecistite acuta*. - *Perforazione della colecisti*. - *Colecistite cronica*. - *Litiasi della via biliare principale*. - *Fistole biliari interne*. - **Colecistectomia** (col. 1376). - **Coledocotomie** (col. 1382). - **Sindrome postcolecistectomia** (col. 1387). - **Tbc delle vie biliari** (col. 1392). - **Sifilide delle vie biliari** (col. 1392). - **Affezioni da parassiti delle vie biliari** (col. 1392). - **Distonie biliari** (col. 1393): *Distonie essenziali*. - *Distonie associate ad altri stati patologici delle vie biliari*. - *Terapia*. - **Compressioni della via biliare principale** (col. 1399). - **Tumori delle vie biliari** (col. 1402): *Adenoma della cistifellea (poliposi colecistica di H. Mondor)*. - *Cancro della cistifellea*. - *Tumori dell'epatocoleddo*. - **Patologia della papilla di Vater** (col. 1406): *Generalità*. - *Alterazioni funzionali*. - *Lesioni flogistiche*. - *Lesioni neoplastiche*.

Metodi di studio delle vie biliari

Esame obiettivo

L'esame obiettivo (v. anche: *semeiotica*, col. 1149) solo incostantemente ci dà delle informazioni utili. Il dato più importante che esso ci può fornire, con l'aiuto degli