

## Luciano G. De Carlis

Direttore S.C. Chirurgia Generale e dei Trapianti, Niguarda Transplant Center, Dipartimento Chirurgico Polispecialistico, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

# Il trapianto di fegato: una realtà terapeutica

## Indicazioni e controindicazioni

Gran parte delle malattie epatiche giunte allo stadio terminale possono beneficiare del trapianto. Tuttavia la complessità dell'intervento chirurgico, ancor oggi gravato di una mortalità perioperatoria dell'ordine del 5-10%, e il rischio di recidiva della malattia di base, sono elementi da tenere ben presenti al momento di porre l'indicazione all'intervento. Difficile è poi il riconoscimento del momento adatto o "timing" per il trapianto. Tale decisione deve infatti soppesare da una parte la qualità della vita e il rischio di morte legato alla storia naturale della malattia epatica, e dall'altra considerare i rischi di mortalità e morbilità del trapianto. Utile a questo riguardo è la stadiazione della malattia epatica secondo Child-Pugh che tiene conto della compromissione delle attività sintetiche e detossificanti del fegato (albuminemia, attività protrombinica, bilirubinemia) nonché della presenza di complicanze maggiori della cirrosi, quali l'ascite e l'encefalopatia. In genere viene proposto per il trapianto un soggetto cirrotico in stadio di Child-Pugh B o C. Nella classificazione di Child-Pugh non viene purtroppo tenuta in considerazione la terza complicanza maggiore della cirrosi ovvero il sanguinamento da varici gastroesofagee. Il pregresso sanguinamento da varici o la persistenza di varici esofagee a elevato rischio emorragico costituisce comprensibilmente un ulteriore importante criterio clinico di riferimento per il timing

al trapianto. Attualmente la gravità della malattia epatica è meglio evidenziata con il punteggio MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) che predice la sopravvivenza del paziente entro 6 mesi dalla valutazione e che considera in scala logaritmica i valori di bilirubina, INR e creatinina.

Un fattore limitante per una corretta valutazione del timing al trapianto è rappresentato dalla discrepanza esistente fra organi da trapiantare e pazienti che necessitano il trapianto. Questo fa sì che i pazienti debbano spesso aspettare molti mesi in lista di attesa con conseguente progressione della malattia epatica, aggravamento delle condizioni generali e soprattutto aumento dei rischi perioperatori.

## Protocolli di immunodepressione

Lo scopo principale dell'immunosoppressione nel trapianto è quello di prevenire lo sviluppo del rigetto. Il rischio di rigetto è particolarmente elevato nelle prime settimane post-trapianto e tende ad attenuarsi col passare del tempo. Sebbene il numero dei protocolli terapeutici sia estremamente vasto, quasi uguale a quello dei centri trapianto, vi è un accordo generale sui seguenti punti:

1) *Associazione di più farmaci.* La combinazione di più farmaci consente di esplicare un'azione immunosoppressiva efficace utilizzando dosaggi inferiori

dei singoli preparati con conseguenti minori effetti collaterali. Lo schema più utilizzato prevede l'associazione della ciclosporina o di FK506 (Prograf) (farmaci cardine dello schema) con gli steroidi. A questo schema a due farmaci può essere aggiunta l'azatioprina o il micofenolato (schema a 3 farmaci). Alcuni centri (tra cui anche il nostro) trovano vantaggioso utilizzare per i primi 5 giorni post-trapianto anche un siero policlonale purificato (schema a 4 farmaci) o un inibitore anticorpale selettivo di IL2. L'aggiunta di questi farmaci ha il vantaggio di consentire di ritardare di qualche giorno l'impiego della ciclosporina (terapia sequenziale) la cui tossicità nell'immediato postoperatorio può essere particolarmente minacciosa in presenza di insufficienza renale o di encefalopatia nel ricevente.

2) *Immunosoppressione scalare nel tempo.* L'immunosoppressione deve essere certamente più profonda nelle prime settimane post trapianto (terapia di induzione) per poi ridursi progressivamente (terapia di mantenimento). Per quanto riguarda la ciclosporina, i livelli ematici di riferimento presentano ampie variazioni da centro a centro oscillando tra i 200 e i 400 ng/ml nelle prime settimane post trapianto per poi progressivamente diminuire fino a una finestra tra i 100 e 200 ng/ml dopo il 12° mese, mentre per l'FK506 vanno mantenuti valori iniziali di 5-8 mg/ml a

scalare fino a 3-5 mg/ml dopo i primi 12 mesi. Per quanto riguarda gli steroidi questi vengono generalmente impiegati a dosi superiori al mg/kg/die per la prima settimana. Rapidamente (in genere entro una settimana) si passa a un mantenimento di 0,2-0,3 mg/kg/die. Vi è poi una generale tendenza a una progressiva riduzione fino alla sospensione completa dopo un periodo di tempo variabile tra 1 e 12 mesi post-trapianto.

L'azatioprina infine viene abitualmente impiegata al dosaggio di 1-2 mg/kg/die e continuata nel tempo per periodi molto variabili da centro a centro. Il micofenolato va mantenuto a posologia generalmente di 500 mg x 2 mantenendo monitorata la crasi ematica.

Attualmente per prevenire l'insufficienza renale da farmaci inibitori delle calcineurine come la ciclosporina e l'FK, sono stati introdotti farmaci mTOR inibitori meno nefrotossici (Everolimus) che hanno manifestato anche interessanti proprietà antitumorali (1,2).

- 3) **Immunosoppressione aggiuntiva.** Quando si sviluppa un rigetto acuto, l'immunosoppressione va rafforzata somministrando farmaci che interferiscono con l'arco effettore della risposta immunitaria (steroidi a dose bolo o siero antilinfocitario o anticorpi monoclonali).

## Le complicanze chirurgiche del trapianto

### Complicanze vascolari

La complicanza vascolare più temibile e più frequente, soprattutto in età pediatrica, è la trombosi arteriosa (3-11% nelle diverse casistiche). Il flusso arterioso è fondamentale per una pronta ripresa funzionale del graft epatico; un'occlusione o una stenosi significativa precoce dell'arteria epatica non è generalmente compatibile con la sopravvivenza e si deve pertanto procedere con rapidità a un tentativo di rivascularizzazione del graft o a ritrapianto. Indici indiretti devono essere considerati un incremento repentino delle transaminasi, un crollo dell'attività protrombinica e un arresto del flusso biliare.

La trombosi arteriosa tardiva può essere

invece discretamente tollerata e consentire una sopravvivenza a lungo termine del fegato tendendo a manifestarsi unicamente come complicanza biliare di differente grado di gravità, dalla semplice substenosi al danno biliare massivo e irreversibile (dilatazioni e stenosi intra ed extraepatiche, *vanishing bile duct syndrome*, ecc.). Più rare risultano le complicanze legate a una occlusione del flusso portale (2% circa) e generalmente, pur provocando un'importante danno funzionale sul neofegato e la ricomparsa di ipertensione portale con frequente repentino sanguinamento esofago-gastrico, sono suscettibili di trattamento chirurgico o radiologico (TIPPS, stent portale). Rare risultano le complicanze cavali (1% nelle diverse casistiche) e si manifestano, a seconda della sede della trombosi o della stenosi, con massivi edemi declivi, insufficienza renale di vario grado, insufficienza epatica, o, in caso di distacco del trombo, con embolia polmonare parcellare o massiva.

### Complicanze biliari precoci

Le complicanze biliari sono raramente conseguenze di errore tecnico (stenosi anastomotica, eccessiva lunghezza dei due monconi biliari con conseguente Kinking, ischemia dei monconi biliari da eccessiva scheletrizzazione, perdite biliari perianastomotiche), ma più frequentemente conseguenza di danni immunologici o di perfusione-conservazione sull'epitelio biliare. Da non sottovalutare le complicanze legate alla presenza del tubo di Kehr per suo malposizionamento o dislocazione con conseguenti peritoniti biliari e stenosi cicatriziali coledociche, tali da indurre alcuni autori a non utilizzare più il Kehr nella ricostruzione biliare. La diagnosi e il trattamento delle complicanze biliari si avvale della colangiografia retrograda (ERCP) e della colangiografia percutanea (PTC) che consentono da un lato la definizione diagnostica della sede e della morfologia della lesione, dall'altro permette di intervenire sulla stessa mediante papillosfinterotomia, dilatazione del tratto stenotico e "stentaggio" della via biliare principale. I nostri protocolli, che prevedono il mantenimento dello stent per circa un anno, con la sua sostituzione ogni 3 mesi, hanno permesso la risoluzione della compli-

canza biliare in circa l'85% dei casi senza necessità di intervento chirurgico.

## Le complicanze mediche del trapianto

### Rigetto acuto

Nonostante la terapia immunosoppressiva, un certo grado di risposta immune contro il neofegato (rigetto minimo o lieve alla biopsia epatica) è praticamente la regola anche se non sempre la sua presenza rende necessario l'impiego di farmaci immunosoppressori aggiuntivi. Il rigetto acuto meritevole di terapia aggiuntiva si osserva invece in una percentuale variabile tra il 30 e il 70% dei pazienti. Questa grande discrepanza tra le varie casistiche riflette la grossa variabilità circa i protocolli di immunosoppressione, i non univoci criteri impiegati per la diagnosi di rigetto e non da ultimo la diversa predisposizione al rigetto di alcune forme di cirrosi.

Il rigetto acuto si manifesta nella maggior parte dei casi tra la 5ª e la 10ª giornata postoperatoria. I segni clinici più probanti sono rappresentati da una modificazione dell'aspetto della bile che diventa più chiara e meno filante e da un'elevazione degli indici di colestasi (bilirubina,  $\gamma$ GT, alkaline phosphatase). Non infrequentemente è associato anche un incremento delle transaminasi. Meno specifici sono la comparsa di febbre, leucocitosi ed eosinofilia.

La biopsia epatica è certamente molto utile per suffragare il sospetto di rigetto acuto.

### Rigetto cronico

I criteri istologici per la diagnosi di rigetto cronico sono assai meno chiaramente definiti rispetto a quelli riconosciuti per il rigetto acuto. In linea generale la progressiva scomparsa dei dotti biliari (*vanishing bile ducts*) associata a colestasi e a degenerazione piumosa degli epatociti (*foam cells*) costituiscono dei criteri suggestivi. Dal punto di vista clinico la forma più frequente di rigetto cronico insorge tra la 6ª settimana e il 6º mese post-trapianto, in genere dopo ripetuti episodi di rigetto acuto e si caratterizza per la comparsa di una colestasi rapidamente ingravescente associata a un qua-

dro istologico quale quello sopra descritto. Il destino finale è l'insufficienza epatica a impronta colestatica. Più raramente il rigetto cronico insorge tardivamente, anche anni dopo il trapianto, e tende in questi casi ad avere un andamento clinico più lentamente evolutivo nel tempo.

L'incidenza di rigetto cronico è estremamente variabile, oscillando tra il 3 e il 20% nelle varie casistiche. Anche in questo caso la grande variabilità di dati riportati in letteratura riflette la mancanza di criteri univoci per la diagnosi di rigetto cronico e l'impiego di protocolli di immunosoppressione molto variabili da centro a centro. Dal punto di vista terapeutico il re-trapianto rappresenta probabilmente l'unica opzione terapeutica anche se non si può escludere la comparsa di rigetto cronico nel nuovo fegato. Incoraggianti sono le recenti segnalazioni di regressione di rigetto cronico in fase iniziale dopo conversione da ciclosporina a FK506.

### Disturbi neurologici e psichiatrici

Un ruolo particolarmente importante è quello dei farmaci immunosoppressori, soprattutto la ciclosporina e l'FK506 che presentano molti aspetti in comune: tendono a causare disturbi neuropsichiatrici nelle prime settimane post-trapianto, soprattutto quando somministrati per via endovenosa; generalmente l'effetto neurotossico è correlato con elevati "trough levels" del farmaco; i disturbi neurotossici regrediscono con la riduzione delle dosi o la sospensione del farmaco. È degno di nota come l'effetto neurotossico di questi farmaci sia più elevato nei pazienti sottoposti a trapianto epatico rispetto a pazienti sottoposti a trapianto di altri organi solidi e questo dato sembra trovare spiegazione nelle alterazioni della barriera ematoencefalica presente nei pazienti cirrotici.

I quadri clinici di neurotossicità sono estremamente variabili essendo stati descritti casi di cecità corticale, mutismo, afasia, paresi e convulsioni, atassia cerebellare.

### Le complicanze biliari tardive

L'albero biliare riceve una tenue irrorazione arteriosa dall'arteria epatica e le possibilità di circoli collaterali sono alquanto scar-

se. Questa caratteristica anatomica rende ragione del fatto che situazioni di ischemia secondarie a cause differenti (trombosi arteriosa o rigetto) possano portare all'insorgenza di complicanze biliari sia di tipo stenotico che di leakage biliare. Le complicanze biliari tardive sono prevalentemente di tipo ostruttivo ed è utile distinguere:

- ostruzioni anastomotiche: tipicamente tra il 2° e il 6° mese post-trapianto. Possono essere secondarie a un problema arterioso o a rigetto cronico. Si trattano sia endoscopicamente che chirurgicamente (conversione a colodocodigiunostomia);
- ostruzioni ilari: sono in parte attribuibili alla tenue irrorazione arteriosa di questo distretto. Sono particolarmente frequenti nei riceventi di fegati che hanno subito tempi di ischemia prolungati oppure nei riceventi di fegati ABO incompatibili. Sono molto difficili da correggere chirurgicamente, mentre possono essere talvolta risolte con procedure di radiologia interventistica (dilatazione e posizionamento di stent);
- ostruzioni biliari diffuse: riconoscono gli stessi elementi patogenetici delle ostruzioni ilari. Spesso l'unica opzione terapeutica è il re-trapianto;
- coledocolitiasi: in genere si associano ad una patologia stenotica che deve ovviamente essere corretta in prima istanza;
- disfunzione dello sfintere di Oddi: non infrequente dopo trapianto epatico, probabilmente consegue a un'alterazione della normale motilità delle vie biliari. La terapia consiste nella sfinterotomia.

## La recidiva della malattia di base

### La recidiva dell'epatite B

Le prime esperienze di trapianto epatico in pazienti affetti da cirrosi HBV correlata sono state alquanto sconcertanti. In assenza di profilassi, la recidiva dell'epatite dopo trapianto si verificava nel 100% dei pazienti con elevata replica virale prima del trapianto (HBV-DNA o HBeAg-positivi) e in circa il 70-80% dei pazienti con bassa replica vira-

le (HBV-DNA o HBeAg negativi). Sempre in assenza di profilassi, i pazienti con epatite fulminante o con coinfezione delta recidivavano meno frequentemente (50%). La minore incidenza di recidiva epatitica in questi casi trova probabilmente spiegazione nell'assenza di HBV-DNA nella maggior parte dei pazienti con epatite fulminante e nell'inibizione della replica dell'HBV indotta dall'HDV nei pazienti con coinfezione delta. La profilassi antivirale mediante immunoglobuline specifiche iperimmuni somministrate indefinitamente dopo il trapianto ha consentito di migliorare di molto i risultati soprattutto nei pazienti con bassa replica virale prima del trapianto con percentuali di recidiva attualmente comprese tra il 10 e il 30%. Le immunoglobuline specifiche non si sono purtroppo rivelate altrettanto efficaci nei pazienti con alta replica virale i quali ancor oggi sono esclusi nella maggior parte dei centri dal programma di trapianto. Solo recentemente l'impiego profilattico di nuovi farmaci antivirali quali la Lamivudina e il Famciclovir ed ora nuovi farmaci ancora più efficaci (nucleosidici e nucleotidici) sembrano poter garantire il trattamento e la profilassi di questa infezione portando virtualmente a zero la recidiva post-trapianto (3).

### La recidiva dell'epatite C

La reinfezione da virus C è evento pressochè costante dopo trapianto epatico e verosimilmente origina da particelle virali circolanti presenti al momento dell'intervento. Questo fatto spiega perchè il 90-95% dei pazienti con cirrosi HCV correlata rimangono sempre HCV-RNA positivi dopo trapianto. La reinfezione, peraltro, non significa malattia epatica in quanto la recidiva epatitica si osserva solo nel 40-60% dei pazienti reinfezati. Generalmente l'epatite recidiva presenta un decorso clinico blando e apparentemente non evolutivo, ma in una percentuale, compresa tra il 10-20% dei casi, l'evoluzione della malattia può essere così rapida da portare alla cirrosi e alla insufficienza epatica terminale entro 1 o 2 anni dal trapianto. Queste forme ad andamento più aggressivo sono caratterizzate da una marcata colestasi e fibrosi non dissimile dalla "fibrosing cholestatic hepatitis" descritta nel corso di recidiva di epatite B. Purtroppo non si conoscono ancora i fattori

che agiscono sull'espressione clinica della recidiva virale e sul perché ad esempio alcuni pazienti abbiano una recidiva epatica severa e altri invece un'epatite blanda o addirittura assenza di malattia. Un fattore predittivo sembra essere rappresentato dal genotipo virale laddove il genotipo 1b (secondo la classificazione di Simmonds) appare associato più frequentemente a malattia epatica aggressiva. Altri possibili elementi predittivi quali il livello di virioni circolanti e la relazione immunologica tra donatore e ricevente sono ancora oggetto di studio. Per quanto riguarda la profilassi e la terapia dell'infezione HCV, prima essenzialmente basata sull'utilizzo di associazioni farmacologiche con interferone e ribavirina poco attive e scarsamente tollerate, si assisterà a breve dopo l'introduzione di farmaci specifici a base di sofosbuvir per os estremamente attivi a una regressione della malattia in oltre il 90% dei casi. Questi farmaci saranno pertanto in grado non solo di variare la storia naturale della malattia ma anche di debellare la recidiva della stessa dopo trapianto di fegato.

### La recidiva neoplastica

Il ruolo del trapianto epatico nella terapia dell'epatocarcinoma è sempre stata oggetto di controversia per l'elevato rischio di recidiva della malattia neoplastica dopo l'intervento. Studi recenti, peraltro, sembrano confermare la superiorità del trapianto rispetto a ogni altra opzione terapeutica soprattutto nei casi di piccola neoplasia primitiva epatica non resecabile con risultati di sopravvivenza a lungo termine comparabili a quelli ottenuti in pazienti con sola malattia cirrotica. L'accurata selezione del paziente è pertanto cruciale per il successo dell'intervento. In base alle esperienze più consolidate possono essere indicati i seguenti criteri di trapiantabilità: nel caso di neoplasia singola, la lesione non deve superare il diametro massimo di 5 cm; nel caso di neoplasia multifocale il numero delle lesioni non dovrebbe essere superiore a 3 e il loro diametro massimo non superiore ai 3 cm. Tali criteri (criteri di Milano) usati a livello mondiale consentono la trapiantabilità dei pazienti affetti da neoplasie con risultati eccellenti e paragonabili alla patologia non neoplastica. Fattore limitante

è la progressione della malattia neoplastica che se non contrastata con terapia radiologica (radiofrequenza o chemioembolizzazione) o chirurgica resettiva può condurre a una fuoriuscita del paziente dai criteri di trapiantabilità. Purtroppo altri fattori quali la considerazione del rischio della procedura trapianto, del suo elevato costo nonché la consapevolezza della scarsa disponibilità di donatori impongono delle scelte. Noi crediamo che soprattutto l'età del paziente e la gravità della sua cirrosi siano fondamentali elementi guida per l'inserimento in un programma di trapianto (4).

### Split liver e trapianto da vivente

L'evoluzione della chirurgia epatica e soprattutto la necessità di implementare l'impiego degli organi disponibili ha consentito l'evoluzione della tecnica di split liver. Già da alcuni anni Henry Bismuth di Parigi preconizzava l'idea che il fegato al pari del rene fosse un organo doppio dotato di una parte destra e di una sinistra autonome e potenzialmente trapiantabili singolarmente. Ma quello che più ha portato allo sviluppo delle split-liver è la critica mancanza di donatori in età pediatrica soprattutto per bimbi di piccola massa corporea. L'impiego del 2° e 3° segmento epatico hanno rivoluzionato la concezione del trapianto pediatrico consentendo in pratica una riduzione della lista di attesa a poche settimane per piccoli pazienti in attesa di trapianto. Una evoluzione ulteriore è lo split liver per ricevente adulto in cui la divisione del fegato ottiene due parti pressoché simili per dimensioni e consente il trapianto di due pazienti adulti: questa tecnica è ovviamente più complessa di quella utilizzata nel trapianto pediatrico ed è utilizzabile solo in casi selezionati (5,6). Lo split liver per due adulti e il trapianto parziale di fegato da donatore vivente su ricevente adulto sembrano destinati ad acquisire una rilevanza sempre maggiore nonostante i rischi di mortalità e morbilità sul donatore vivente e i conflitti bioetici che quest'ultima procedura ha sollevato. Attualmente il trapianto di fegato da donatore vivente sia in Europa che nei Centri USA e asiatici può essere considerata la più importante risorsa terapeutica dopo il trapianto da donatore cadavere. D'altro canto tale opzione terapeutica è

l'unica a disposizione in molti paesi ove il prelievo da donatore cadavere è vietato o, comunque, del tutto episodico per motivi storici, religiosi o socio-culturali. Dopo il 1° intervento eseguito con successo da Makuuchi a Tokio nel 1993 con trapianto di emifegato sinistro da vivente e da Tanaka che utilizzò l'emifegato destro, tale procedura si è rapidamente espansa negli Stati Uniti e in Europa (7,8,9).

### Bibliografia

1. Angelico M, Nardi A, Marianelli T, et al. Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. *Journal of Hepatology* 58:715-23, 2013
2. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. Everolimus with reduced Tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation* 12: 3008-20, 2012.
3. Saliba F, De Simone P, Nevens F, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter, Study. *American Journal of Transplantation* 13: 1734-45, 2013.
4. Vitale A, Volk ML, De Feo T, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Journal of Hepatology* 2013 Oct 23. pii: S0168-8278(13)00732-0. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.010 [Epub ahead of print].
5. Zambelli M, Andorno E, De Carlis L, et al. Full-Right-Full-Left Split Liver Transplantation: the retrospective analysis of an early experience including graft sharing *American Journal of Transplantation* 12 :2198-210, 2012.
6. Aseni P, De Feo T, De Carlis L, et al. A prospective policy development to increase Split-Liver transplantation for 2 adult recipients: results of a 12-year multicenter collaborative study. *Annals of Surgery* 259: 157-65, 2014.
7. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, et al. Liver transplantation in children from living related donors: surgical techniques and results. *Ann Surg* 214: 428-37, 1991.
8. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Lewis WD, et al. Live donor adult liver transplantation using right lobe grafts: donor evaluation and surgical outcome. *Arch Surg* 136: 425-33, 2001.
9. Cronin DC, Millis JM, Siegler M. Transplantation of liver grafts from living donors into adults: too much, too soon. *N Engl J Med* 344: 1633-7, 2001.