

LETTURA MAGISTRALE

IL PROGRAMMA DI SPLIT LIVER

Prof. Bruno Gridelli

CENTRO TRAPIANTI DI FEGATO - OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO

Ogni 10.000 bambini nati, due sono affetti da epatopatie congenite così gravi da richiedere il trapianto di fegato in età pediatrica. Oltre la metà di questi piccoli pazienti deve essere trapiantata entro i primi due anni di vita. Le epidemiologie della mortalità per epatopatie e per cause che possono condurre a morte cerebrale, e quindi alla donazione di organi, sono diverse: più bambini muoiono per epatopatie di quanti ne muoiano per condizioni (traumi cranici, emorragie cerebrali) che portano alla morte cerebrale. Di conseguenza esiste uno squilibrio tra la necessità e la disponibilità di fegati per trapianto derivanti da donatori di dimensioni adeguate alla popolazione pediatrica.

La carenza di donatori pediatrici e la conseguente elevata mortalità nelle liste d'attesa pediatriche, che nei primi anni ottanta raggiungeva il 50%, hanno rappresentato la spinta ad introdurre innovazioni di tecnica chirurgica che permettono oggi di soddisfare quasi completamente le richieste di trapianto di fegato nel bambino.

L'evoluzione tecnica del trapianto di fegato nel bambino ha percorso le seguenti tappe:

- 1963. Il primo trapianto di fegato fu eseguito da Starzl proprio in un bambino di due anni affetto da atresia biliare usando il fegato di un donatore pediatrico. Da allora fino agli inizi degli anni ottanta il trapianto di fegato intero era l'unica opzione tecnica.
- 1984. Bismuth e Houssein, di Parigi, descrivono la possibilità di ridurre su banco il fegato di un donatore adulto per trapianto in ricevente pediatrico. Questa tecnica diverrà rapidamente la tecnica più usata nei programmi pediatrici per trapiantare bambini piccoli. Mentre i risultati sono eccellenti e la mortalità nelle liste di attesa, grazie al trapianto di fegato ridotto, si riduce, viene innescata una competizione tra le liste d'attesa pediatriche e quelle dei pazienti adulti (molto più numerose).
- 1988. In questo anno vengono realizzati due nuovi tipi di trapianto pediatrico: il trapianto da donatore vivente e lo split liver. Questa seconda tecnica, nella descrizione originale di Pichlmayr, consisteva nella divisione su banco del fe-

gato in due parti: i segmenti II e III, trapiantabili in un bambino, e i segmenti I e dal IV all'VIII, utilizzabili per un ricevente adulto. Lo split liver aveva la potenzialità di rendere trapiantabili tutti i riceventi pediatrici senza stornare fegati di donatori cadaverici adulti dalla popolazione dei riceventi adulti. I risultati iniziali però non furono incoraggianti a causa di una elevata incidenza di mancata ripresa funzionale e di complicanze tecniche probabilmente legate al lungo tempo di ischemia.

- 1996. Rogiers descrive una modifica della tecnica dello split liver, derivata dall'esperienza del trapianto di fegato da donatore vivente, in cui la divisione del fegato viene realizzata "in situ" nel cadavere a cuore battente. I risultati del trapianto delle due parti del fegato diviso in situ, almeno in termini di sopravvivenza del paziente e dell'organo, sono rapidamente arrivati ai livelli delle tecniche standard.

In base ai dati epidemiologici è possibile stimare che in Italia, dove ogni anno nascono circa 500.000 bambini, vi sia una necessità di circa 100 trapianti di fegato in età pediatrica. Poiché nella sola area del Nord Italia Transplant sono disponibili circa 300 donatori multiorgano l'anno, era ipotizzabile che con la diffusione della tecnica dello split liver in situ e la collaborazione tra i centri di trapianto di fegato fosse possibile trapiantare tutti i bambini riferiti a questi centri senza interferire con le numerosissime liste d'attesa per adulti.

Dal mese di ottobre 1997 sino al mese di dicembre 1999 sono stati effettuati presso il centro Trapianti di Fegato degli Ospedali Riuniti di Bergamo 81 trapianti di fegato in 73 pazienti pediatrici, di cui il 60% con split liver (n=49). In 44 casi il graft è stato ottenuto utilizzando lobo laterale sinistro. Questa tecnica prevede la divisione in vivo del fegato in una metà costituita dal II e III segmento epatico (utilizzabile per un ricevente pediatrico) e in un'altra metà (costituita dai rimanenti segmenti I, IV V, VI, VII, VIII) utilizzabile per un ricevente adulto. Utilizzando questa tecnica ("in situ") è possibile contenere i tempi di ischemia in modo tale da garantire un graft di qualità pari ad un fegato intero.

L'indicazione principale, all'interno della nostra popolazione, al trapianto di fegato pediatrico è stata l'atresia delle vie biliari. L'età media dei trapiantati con graft ottenuto da split-liver con II e III segmento è stata di 1.7 anni (range 0.1-7); il maggior numero di pazienti aveva un'età al momento del trapianto inferiore a 3 anni, ed il singolo gruppo più numeroso è stato quello dei bambini con meno di un anno di vita. Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 21 giorni, con una mediana di degenza in terapia intensiva di 7 giorni. I tempi di degenza dei riceventi di split liver sono stati mediamente più lunghi rispetto ai pazienti trapiantati con altre tecniche, ma la differenza non è statisticamente

significativa. La mortalità complessiva è stata di 10 pazienti (14%). Sono state osservate complicanze vascolari in 13 pazienti (18%) e complicanze biliari in 16 pazienti (22%). Nei riceventi pediatrici trapiantati a Bergamo le complicanze biliari non hanno condizionato perdita né del paziente né del graft. La ripresa funzionale degli split-liver è stata caratterizzata, dal punto di vista biochimico, da valori di transaminasi, di bilirubina e di INR mediamente più -alti nella prima settimana postoperatoria, con una tendenza ad una rapida normalizzazione. Le sopravvivenze attuariali a un anno di tutti i pazienti e degli organi trapiantati sono state dell'84% e del 76% rispettivamente, senza differenze significative per le varie tecniche di trapianto.

L'uso intensivo delle tecniche di split liver ha permesso di ridurre drasticamente i tempi di attesa per un trapianto di fegato pediatrico (tempo di attesa in lista mediano 22 giorni, range 1-242 giorni) eliminando la mortalità in lista di attesa.

Dal mese di Agosto 1999 è stato attivato presso il Centro Trapianti dell'Ospedale di Bergamo il programma di trapianto di fegato adulto. Abbiamo sinora (Dicembre 99) effettuato 6 trapianti di fegato in altrettanti pazienti; Tutti i trapianti sono stati effettuati con fegato intero. I dati relativi a questo subset di pazienti sono preliminari e non verranno discussi in questa sede.

Oltre ai più numerosi trapianti di fegato con split liver "classico" sono stati realizzati tre trapianti (in sei pazienti) con una nuova tecnica, ideata dal centro di Bergamo in collaborazione con il centro di Genova, di split liver in cui il fegato viene diviso non più lungo il legamento rotondo, ma lungo un piano adiacente alla linea di Cantlie. Vengono così generati due graft costituiti dai segmenti I-IV e V-VIII che possono essere utilizzati per due riceventi nel range di peso corporeo degli adulti. Sei pazienti (a partire da 3 donatori) sono stati trapiantati con grafts procurati mediante la nuova tecnica di split liver in situ applicabile a pazienti di peso corporeo nel range adulto. Le sopravvivenze di paziente e di graft sono state rispettivamente del 83.3% e 66.6%. Un paziente è stato ritrapiantato per trombosi dell'arteria epatica. Sono state osservate 2 casi di complicanze biliari (leakage dalla trancia) e un caso di complicanza vascolare (ostacolo all'outflow venoso). Riteniamo che l'applicazione sistematica di questa tecnica possa largamente contribuire alla risoluzione del problema della scarsità di donatori di fegato per adulti.

È da notare inoltre che un consistente gruppo di donatori utilizzati per split liver aveva un'età superiore ai 50 anni: i risultati preliminari di quest'analisi sembrano evidenziare l'assenza di differenze significative fra i due gruppi (donatori di età minore di 50 anni e maggiore di 50 anni) in termini di mortalità, morbilità, dati di funzionalità epatica postoperatoria e incidenza di episodi di

rigetto acuto. Non riteniamo dunque che l'età avanzata debba essere considerata una controindicazione assoluta al prelievo di fegato.

Nella popolazione dei riceventi adulti, trapiantati nei vari centri dell'area NITp che hanno collaborato al programma di split liver, la sopravvivenza attuale dei pazienti è stata del 79%. Questa sopravvivenza è sovrapponibile a quella dei pazienti che hanno ricevuto un organo intero. Cinque pazienti (13%) sono stati ritrapiantati: 4 per complicanze vascolari del primo trapianto ed uno per rigetto acuto. Si è verificata inoltre un'elevata incidenza di complicanze biliari (40%), che sono state in un caso una delle cause del decesso di un paziente.

Il programma di split liver ha visto la collaborazione dei centri di trapianti di fegato che, di comune accordo, hanno perseguito l'obiettivo di rendere disponibili organi per trapiantare i bambini senza interferire con le liste d'attesa dei pazienti adulti. Questo obiettivo è stato raggiunto consentendo di trapiantare tutti i bambini riferiti al centro di trapianto pediatrico di Bergamo con tempi di attesa brevi e sopravvivenze paragonabili a quelli dei migliori programmi di trapianto pediatrico Europei e Americani. I risultati ottenuti nei pazienti adulti sono sovrapponibili a quelli ottenuti nell'area NITp con le tecniche classiche di trapianto di fegato intero.

Gli interventi di divisione in situ e di prelievo da donatore sono sempre stati eseguiti in collaborazione da due équipes chirurgiche dei due centri che avrebbero poi trapiantato il fegato. L'adozione di questa regola, generatasi spontaneamente, ha consentito lo stabilirsi di uno spirito di collaborazione che ha favorito l'espansione del programma di split liver. Nessun intervento di split liver ha portato alla perdita di organi extra-epatici o alla compromissione della loro ripresa funzionale.

L'espansione dello split liver per due adulti, con criteri analoghi a quelli dell'attività di split liver "classico", ha il potenziale per avere un profondo impatto positivo sulle liste d'attesa per pazienti adulti.