

TRAPIANTO DI FEGATO



a cura del Gruppo di Studio "Trapianto di Fegato"
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Redatto da:

*Patrizia Burra (coordinatrice), Mario Angelico, Antonio Ascione,
Mario Rizzetto, Antonina Smedile*

INDICE

INTRODUZIONE	227
ETA' DEL CANDIDATO AL TRAPIANTO DI FEGATO	227
Cirrosi epatica ad eziologia virale	228
HCV-correlata	228
HBV- e HDV-correlata	228
Patologia epatica alcol-correlata	229
Neoplasie	229
Altre indicazioni al trapianto di fegato	229
Epatite fulminante	230
Tossicodipendenza	230
Ritrapianto di fegato	230
Trapianto di fegato pediatrico	230
Protocolli di valutazione del candidato al trapianto	230
Lista d'attesa	230
Il trapianto di fegato all'estero	231
La Legge sulle donazioni d'organo	231

INTRODUZIONE

Il Gruppo di Studio Trapianto di Fegato, dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ha completato nel 1998 una raccolta dati tra i vari Centri Trapianto di Fegato i cui risultati sono stati pubblicati come "Indagine conoscitiva Centri Trapianto di Fegato in Italia", AISF Roma, Febbraio 1998 e come position paper "Liver transplantation in Italy: current status", Digestive Liver Diseases 2000;32:249-256. Il primo trapianto di fegato in Italia e' stato effettuato nel 1982. Attualmente i trapianti effettuati in Italia sono superiori a 4000 (dati al 31 Ottobre 2000). In particolare negli ultimi 10 anni si e' assistito ad aumento progressivo del numero di pazienti eleggibili per trapianto di fegato e conseguente sviluppo dei Centri Trapianto di Fegato, sia come numero (18 su tutto il territorio nazionale) che come attivita' (Figura 1). Gli organi vengono distribuiti da tre Agenzie Regionali (Nord Italia Transplant NITp, Associazione Inter Regionale Trapianti AIRT, Organizzazione Centro Sud Trapianti OCST). La Sicilia invece e' autonoma. Vi e' poi la Consulta Tecnica Permanente ed il Centro Nazionale Trapianti dell'Istituto Superiore di Sanita', di recente istituito.

Il Centro Nazionale Trapianti ha elaborato i dati relativi al numero dei trapianti effettuati dal 1992 al 1999 nelle varie Regioni italiane (Tabella 1), e nei diversi Centri Trapianto di Fegato (Tabella 2). I trapianti di fegato in Italia nel 2000 (proiezione 30 Ottobre 2000) sono stati 722 su 986 candidati in lista d'attesa nello stesso periodo.

In parallelo all'incremento del numero di trapianti di fegato vi e' stato un allargamento progressivo delle indicazioni al trapianto di fegato.

Vengono qui di seguito riassunti i principali punti discussi ed elaborati durante l'indagine.

Eta' del candidato al trapianto di fegato

L'eta' massima per il candidato al trapianto di fegato e' arbitrariamente stabilita a 60 anni. Tale indicazione non ha pertanto valore assoluto, non si basa su criteri strettamente clinici, ma piuttosto etici, poiche' la carenza di organi in Italia rende opportuno selezionare i candidati anche in base all'eta'.

Sono stati tuttavia eseguiti in Italia trapianti di fegato in pazienti di eta' superiore ai 60 anni (ad esempio affetti da cirrosi biliare primitiva) con risultati sovrapponibili a quanto rilevato in pazienti di eta' inferiore ai 60 anni.

Cirrosi epatica ad eziologia virale

HCV-correlata

La cirrosi da HCV rappresenta nel nostro Paese l'indicazione piu' frequente al trapianto di fegato. Persiste l'elevato rischio di recidiva di infezione e/o malattia dopo l'intervento. Si stima che l'infezione e' presente nel 90-100% dei casi dopo trapianto di fegato, mentre la malattia epatica istologicamente confermata coinvolge in percentuale variabile oltre il 50% dei pazienti, anche se con gradi di severita' diversa.

A questo proposito e' ancora in discussione l'efficacia della profilassi antivirale (α IFN e ribavirina) prima che le lesioni istologiche siano manifeste. Non vi e' concordanza nemmeno per cio' che concerne la terapia antivirale della recidiva di infezione e/o malattia HCV correlata (α IFN scarsamente efficace, sembrerebbe piu' promettente la combinazione α IFN/ribavirina o PEG-IFN/ribavirina).

Purtroppo la recidiva di epatite HCV-correlata puo' coincidere con rigetto acuto, sepsi, complicanze biliari. Cio' rende la diagnosi differenziale spesso difficile. Per cio' che concerne il ruolo dell'immunosoppressione in questi casi, vi e' relativa concordanza tra i vari Centri sulla opportunita' di ridurre l'immunosoppressione, in particolare gli steroidi.

La recidiva severa di epatite HCV-correlata viene definita epatite colestatica fibrosante, malattia ad esito infausto. L'evoluzione rapidamente progressiva di questa forma rende controversa l'indicazione al ritrapianto. In generale, l'indicazione al ritrapianto anche per recidiva di cirrosi HCV-correlata resta ancora controversa.

HBV- e HDV-correlata

La cirrosi da HBV rappresentava inizialmente indicazione controversa per l'elevato rischio di recidiva di infezione e/o malattia dopo l'intervento.

Un'accurata selezione dei candidati in base alla negativita' dell'HBV-DNA e la profilassi a lungo termine con immunoglobuline anti-HBs (HBIG) ha cambiato i risultati del trapianto in questi soggetti, considerati pertanto con questi presupposti ideali per essere candidati al trapianto.

Le HBIG dopo l'intervento vengono utilizzate in tutti i Centri, con variazioni di posologia, intervalli di somministrazione, modalita' di somministrazione e titolo sierico di anti-HBs suggerito, variabile tra 200-500 UI/ml. Restano aperte due questioni legate all'utilizzo delle HBIG: il costo elevato e la scarsa reperibilita'. Attualmente in alcuni Centri, nel post-trapianto, alle immunoglobuline viene associata la lamivudina; in altri la profilassi viene mantenuta con la sola lamivudina.

Per la recidiva di malattia HBV correlata, vengono usati farmaci diversi (lamivudina, ganciclovir, famciclovir ed, in fase di studio, adefovir dipivoxil).

Vi e' relativa concordanza tra i Centri sulla riduzione graduale degli steroidi anche in questi casi.

Il ritrapianto per recidiva di malattia HBV correlata, per i risultati scoraggianti, non e' solitamente proposto.

I pazienti HDV positivi seguono gli stessi criteri di selezione e profilassi indicati per l'HBV. La coinfezione HBV/HDV sembra avere un effetto protettivo sulla reinfezione HBV-correlata.

Patologia epatica alcol-correlata

La cirrosi ad eziologia alcolica e' stata considerata per anni indicazione controversa al trapianto di fegato sia per motivi etici che clinici.

I motivi etici sono dovuti alla considerazione che la malattia epatica e' autoinflitta e che, dopo il trapianto, il soggetto potrebbe riprendere le sue abitudini all'uso di bevande alcoliche o dimostrare scarsa "compliance" nei confronti della terapia immunosoppressiva.

I motivi clinici sono invece dovuti alla presenza di patologie d'organo non sempre facilmente diagnosticabili, che potrebbero influire sulla buona riuscita del trapianto (cardiomiopatia, neuropatia, pancreatite, etc..).

In tutti i Centri vi e' uniformita' di atteggiamento nella valutazione dei candidati per quanto riguarda il tempo di astinenza richiesto prima del trapianto (6 mesi). Vi sono invece diversita' in termini di programmi di selezione dei candidati e di follow-up dopo trapianto, in base alle esperienze dei singoli Centri sulla problematica alcolologica.

L'epatite acuta alcolica non e' considerata indicazione al trapianto di fegato.

I casi di recidiva al consumo di alcol dopo trapianto in Italia non sono superiori alla media riportata in altri Centri Trapianto di Fegato in Europa (20-30%). Il ritrapianto non e' previsto in linea di principio in questi casi.

Neoplasie

Tra le neoplasie del fegato, sono considerate possibili indicazioni al trapianto gli epatocarcinomi su cirrosi. Il colangiocarcinoma viene considerato controindicazione assoluta per l'elevato rischio di recidiva in breve tempo dopo trapianto.

Vengono ampiamente, ma non universalmente accettati i seguenti criteri di selezione di soggetti con epatocarcinoma su cirrosi: singolo nodulo di epatocarcinoma diametro < 5cm, noduli multipli (1-3) diametro < o = 3 cm, non invasione vascolare, non invasione linfonodale, non diffusione extraepatica.

Prima del trapianto di fegato i candidati possono essere sottoposti a chemiembolizzazione, alcolizzazione, radiofrequenza o chemioterapia sistemica. I pazienti con epatocarcinoma non vengono inseriti in liste diverse da quanto previsto per i candidati affetti da cirrosi epatica senza epatocarcinoma.

Dopo trapianto di fegato, alcuni pazienti vengono sottoposti a chemioterapia in profilassi della recidiva.

Altre indicazioni al trapianto di fegato

Sono generalmente accettate le altre indicazioni al trapianto, quali le forme colestatiche (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva o secondaria), le forme autoimmuni, le forme metaboliche (emocromatosi, Malattia di Wilson, amiloidosi...), le forme rare (Sindrome di Budd-Chiari).

Per ogni singola patologia vi sono protocolli di selezione dei candidati per escludere la presenza di controindicazioni e protocolli di valutazione di malattie associate (ad esempio osteoporosi nelle forme colestatiche, malattie infiammatorie dell'intestino nella colangite sclerosante primitiva, alterazioni neurologiche nella Malattia di Wilson, malattie ematologiche o linfoproliferative nella Sindrome di Budd-Chiari, etc...).

Queste forme rappresentano ottima indicazione al trapianto in quanto la recidiva di malattia primitiva e' rara, fino a circa 10% per la cirrosi biliare primitiva, 5% per colangite sclerosante primitiva e variabile fino anche al 20% per la epatite autoimmune.

Epatite fulminante

In questi casi e' obbligatorio il monitoraggio non solo della funzionalita' epatica, ma anche e soprattutto cerebrale, per stabilire l'indicazione, ma anche l'idoneita' al trapianto.

Le forme fulminanti che costituiscono indicazione al trapianto sono quelle ad eziologia virale, autoimmune, in malattia di Wilson, le forme acute da tossici (farmaci, amanita falloide). Maggiore attenzione in termini diagnostici viene posta per le forme ad eziologia non nota, per escludere controindicazioni assolute al trapianto.

Tossicodipendenza

La tossicodipendenza attiva rappresenta controindicazione al trapianto per la mancanza di "compliance" e per il rischio di infezione da HIV. Tuttavia soggetti con tossicodipendenza pregressa possono essere considerati come possibili candidati. E' indispensabile una selezione accurata secondo criteri che permettano di escludere la persistenza della dipendenza o patologia psichiatrica. Solitamente 1-2 anni di comprovata astinenza, certificata da un Centro per le Tossicodipendenze sono sufficienti.

Ritrapianto di fegato

Il ritrapianto e' previsto per alcune patologie solitamente ben definite, quali:

1. non funzione primitiva del fegato
2. rigetto iperacuto
3. trombosi vascolare
4. rigetto cronico.

Diverso e' l'approccio nei casi con recidiva di malattia primitiva, che vengono analizzati singolarmente.

Trapianto di fegato pediatrico

Il trapianto di fegato in eta' pediatrica e' una realta' che negli ultimi anni va sempre piu' consolidandosi nei Centri Trapianto Italiani. Le indicazioni piu' comuni sono rappresentate da atresia vie biliari (60-70% dei casi), sindrome di Byler, epatite fulminante, malattia di Alagille, malattie metaboliche, tumori, colangite sclerosante, malattia di Caroli, cirrosi criptogenetica, fibrosi cistica, fibrosi epatica congenita.

Protocolli di valutazione del candidato al trapianto

Ogni Centro dispone di un protocollo per la valutazione del candidato, anche se i diversi protocolli sono sovrapponibili.

Lista d'attesa

Il problema della definizione e della gestione della lista d'attesa e' per ovvi motivi estremamente importante. L'argomento piu' controverso e' quello della priorita' e della trasparenza della lista. Numerosi sono gli aspetti etici, deontologici ed anche legali ad essa connessi.

La lista d'attesa in alcuni Centri viene gestita dai chirurghi, ma nella maggior parte dei casi dall'equipe chirurghi-epatologi, con la presenza di rappresentanti di altri reparti coinvolti nell'attivita'

trapianto. In alcuni Centri e' prevista anche la presenza del medico legale o di un rappresentante dei Comitati Etici di Azienda o di Universita'.

La conseguenza piu' grave delle lunghe liste d'attesa e' rappresentata dalla mortalita' che varia dal 10 al 30% per anno a seconda dei Centri. La differenza dipende prevalentemente dalle caratteristiche del candidato (classe di Child-Pugh) ossia dal grado di severita' della malattia epatica al momento dell'inserimento in lista.

Il trapianto di fegato all'estero

La Legge italiana prevede che i pazienti si possano rivolgere all'estero per essere sottoposti al trapianto. Purtroppo da un lato e' aumentata la richiesta e dall'altro e' diminuita la disponibilita' dei Centri esteri ad accettare candidati non residenti. La richiesta viene concessa se il trapianto di fegato non puo' essere effettuato in Italia entro 90 giorni per gli adulti ed entro 30 giorni per i bambini o per gli adulti con epatocarcinoma, iscritti nelle liste d'attesa nazionali. Il Centro Regionale di Riferimento dovrebbe vagliare la richiesta di ciascun soggetto. Il trapianto di fegato all'estero e' quasi interamente a spese del Sistema Sanitario Nazionale.

La Legge sulle donazioni d'organo

In Italia il numero delle donazioni e' aumentato negli ultimi anni, avvicinandosi alla media europea pari a circa 15 donatori per milione di abitanti, con differenze tuttavia tra le varie Regioni.

La nuova Legge sulle donazioni d'organo, promulgata in Italia nell'aprile 1999, prevede il consenso presunto. Tutti i cittadini italiani saranno invitati a dichiarare in vita se desiderano donare i propri organi dopo la morte. L'assenza di dichiarazione verra' interpretata come consenso alla donazione degli organi. La nuova Legge ha anche definito un sistema di coordinamento tra i vari Centri di Trapianto che fa riferimento al Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità a Roma.

Il Ministero della Sanità ha legiferato per la prima volta in Italia in merito al trapianto di fegato da donatore vivente, normativa esistente dal 1967 solamente per il trapianto di rene. Il trapianto di fegato da donatore vivente e' una tecnica chirurgica diffusa in altri Paesi europei. Al momento attuale tale procedura e' in fase di sviluppo ed è importante mantenere in maniera univoca le indicazioni al trapianto di fegato da donatore vivente; esse non devono differire da quanto viene effettuato per il trapianto di fegato da donatore cadavere. Gli argomenti in discussione sono la sicurezza del donatore e gli aspetti etici che questa procedura comporta.

Tabelle su cortese concessione di A.Nanni Costa, A.Ghirardini, Centro Nazionale Trapianti, ISS, Roma.

Tabella 1

Attività trapianto di fegato in Italia suddivisa per Regione. Dati 1992 - 30.6.2000.

REGIONE	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	30.6.2000
Abruzzo - Molise									
Alto Adige									
Basilicata									
Calabria									
Campania	0	3	3	2	3	12	8	16	9
Emilia Romagna	14	26	39	54	58	64	76	95	54
Friuli Venezia Giulia					15	27	30	29	22
Lazio	30	39	53	60	77	58	48	54	40
Liguria	11	14	22	28	27	24	45	47	25
Lombardia	92	75	97	105	96	111	133	155	88
Marche									
Piemonte - Val d'Aosta	29	68	94	84	92	101	116	82	
Puglia						0	2	8	13
Sardegna									
Sicilia								9	8
Toscana					13	40	44	97	47
Trentino									
Umbria									
Veneto	35	31	44	61	53	45	62	59	42
ITALIA	202	217	326	404	426	473	549	685	430

Tabella 2

Attività trapianto di fegato In Italia suddivisa per Centro Trapianto di Fegato. Dati 1992 - 1999.

REGIONE	CITTA'	CENTRO TRAPIANTI	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Campania	Napoli	Ospedale Cardarelli		3	2	1	3	6	8	16
	Napoli	Università Federico II			1	1	0	6	0	0
Emilia Romagna	Bologna	Policlinico S. Orsola	14	26	39	54	58	64	76	95
Friuli Venezia Giulia	Udine	Ospedale S. Maria della Misericordia					15	27	30	29
Lazio	Roma	Policlinico Gemelli	6	9	11	18	16	12	14	8
	Roma	Policlinico Umberto I	18	17	23	18	30	22	17	28
	Roma	S. Eugenio Tor Vergata	6	13	19	24	31	24	17	18
Liguria	Genova	Ospedale S. Martino	11	14	22	28	27	24	45	47
Lombardia	Milano	Istituto Tumori	14	13	14	19	15	13	20	18
	Milano	Ospedale Niguarda	42	34	46	43	39	45	40	53
	Bergamo	Ospedali Riuniti						7	40	41
	Milano	Policlinico	36	28	37	43	42	46	33	43
Piemonte Val d'Aosta	Torino	Ospedale S. Giovanni Battista	20	29	68	94	84	92	101	116
Puglia	Bari	Policlinico Consorziati							2	8
Sicilia	Palermo	ISMETT								9
Toscana	Pisa	Ospedale S. Chiara					13	40	44	97
Veneto	Padova	Azienda Ospedale Università	35	31	44	61	53	45	62	59
ITALIA			202	217	326	404	426	473	549	685

Figura 1. Attività trapianto di fegato in Italia, 1992-2000

