



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**IMPATTO DELLE COMPLICANZE INFETTIVE
SULL'ESITO DEL TRAPIANTO DI FEGATO:
STUDIO MONOCENTRICO**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Marco Vivarelli

Tesi di Laurea di:

Chiara Maria Pia Mansueto

Correlatore:

Dott.ssa Grazia Conte

A.A. 2022/2023

La felicità la si può trovare anche negli attimi più tenebrosi
se solo uno si ricorda...
di accendere la luce.

Albus Silente

Un ringraziamento speciale al

Prof Marco Vivarelli

Prof Federico Mocchegiani

Dottorssa Grazia Conte

Dottor Andrea Benedetti

Dottor Federico Gaudenzi

Dottor Daniele Quercetti

*E a tutti gli altri medici e infermieri
del reparto di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica
e dei trapianti di Fegato e Rene
per le opportunità di imparare
e per la fiducia*

INDICE

INTRODUZIONE	5
1.1 CENNI STORICI.....	5
1.2 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO.....	8
1.2.1 Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto.....	8
1.2.2 Ampliamento delle indicazioni per trapianto di fegato nell'adulto	24
1.2.3 Controindicazioni assolute	26
1.3 INSERIMENTO IN LISTA D'ATTESA PER IL TRAPIANTO DI FEGATO	27
1.3.1 Score di Child-Pugh	27
1.3.2 MELD Score	28
1.3.3 MELD-Na.....	29
1.3.4 HCC-MELD	30
1.3.5 ISO-Score e ISO-Score 2.0.....	31
1.3.6 Requisiti minimi per l'immissione in lista.....	33
1.4 TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO.....	35
1.4.1 Tecnica di trapianto epatico.....	35
1.4.2 Decorso Post-operatorio	39
1.4.3 Immunosoppressione dopo trapianto di fegato	40
1.5 PRELIEVO	42
1.5.1 Soluzioni di conservazione	42
1.6 COMPLICANZE	49
1.6.1 Complicanze precoci	49
1.6.2 Complicanze tardive.....	50
LE INFEZIONI POST-TRAPIANTO DI FEGATO:.....	51
2.1 LE INFEZIONI E LE MALATTIE INFETTIVE.....	51
2.1.1 Le infezioni correlate all'assistenza.....	52
2.1.2 Le infezioni nel paziente immunodepresso	55
2.1.3 Le infezioni post-trapianto	55
2.2. LE INFEZIONI POST-TRAPIANTO EPATICO	56
2.2.1 Le infezioni batteriche.....	58
2.2.1.1 Il problema delle multiresistenze.....	59
2.2.2 Le infezioni virali opportunistiche	59
2.2.3 Le infezioni fungine opportunistiche.....	60
2.2.4 Le infezioni trasmesse dal donatore	61
2.2.5 Indagini di screening nel donatore e nel ricevente.....	61

2.2.6 Uso di mezzi preventivi: la vaccinazione	62
LO STUDIO.....	63
3.1 INTRODUZIONE E RAZIONALE	63
3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	66
3.3 MATERIALI E METODI.....	66
3.3.1 Criteri di inclusione.....	66
3.3.2 Criteri di esclusione	66
3.3.3 Valutazione dei donatori	66
3.3.4 Valutazione dei riceventi.....	67
3.3.5 Tecnica chirurgica ed immunosoppressione post-trapianto.....	68
3.4 ANALISI STATISTICA.....	69
3.5 RISULTATI	70
3.6 DISCUSSIONE.....	81
CONCLUSIONE.....	83
ABBREVIAZIONI	84
BIBLIOGRAFIA.....	88

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 CENNI STORICI

Il trapianto ortotopico di fegato (OLTx) è oggi considerato l'opzione terapeutica più efficace per molte delle epatopatie terminali, l'insufficienza epatica acuta e alcune patologie epatiche, a eziologia sia metabolica che congenita, sia in ambito pediatrico che per l'adulto.

Il punto di partenza del percorso trapiantologico risale al 1902, quando Alexis Carrel, chirurgo francese trasferitosi a Chicago, riuscì per primo a trovare una tecnica adatta a suturare tra loro due vasi sanguigni, passo fondamentale per poter trasferire un organo da un corpo a un altro.[1]

Primo ostacolo da affrontare, però, fu il rigetto: l'organismo ospite non accettava tessuti o organi estranei, non essendo ancora l'immunosoppressione una realtà nella pratica clinica. In aggiunta, i primi, pionieristici esperimenti in campo trapiantologico, pur nella loro numerosità, portavano con sé risultati deludenti: tra il 1907 e il 1925 il chirurgo tedesco Erich Lexer fece diversi tentativi di trapianto di cartilagine e di articolazioni; nel 1933, l'ucraino YuYuVoronoy condusse il primo trapianto di rene in un essere umano, ma la ricevente sopravvisse solo quattro giorni.

È del 1945, a Boston, il primo trapianto di rene da donatore cadavere su una ricevente, donna, con insufficienza renale cronica allo stadio terminale: la paziente sopravvisse, ma fu necessario espiantare l'organo (*grafi*) dopo pochi giorni. Nove anni più tardi, nella stessa città, Murray trapiantò con successo un rene da donatore vivente consanguineo e geneticamente identico al ricevente. Il 23 luglio 1967, Thomas Earl Starzl eseguì il primo trapianto di fegato su un ricevente di un anno e mezzo di età affetto da una neoplasia epatica, il quale però morì durante l'intervento per complicanze emorragiche. Tre anni dopo, lo stesso Starzl effettuò un nuovo trapianto, questa volta con successo, in una bambina di diciotto mesi.

I trapianti di fegato iniziarono nello stesso anno in Europa con Sir Roy Calne (Cambridge, Inghilterra) e negli anni successivi con Pichlmayr a Hannover e Bismuth a Parigi.[2] In Italia, il primo trapianto epatico venne eseguito nel 1982 da Cortesini, a Roma.[3]

Intanto, nel 1963 Hardy apriva la strada ai trapianti di polmone, mentre Lillehei e Kelly facevano lo stesso per pancreas e intestino; Barnard, nel 1967 in Sudafrica, rese possibile il primo trapianto di cuore nell'uomo.

Tutte queste procedure, tuttavia, presentavano ancora un elevatissimo tasso di mortalità del paziente, principalmente per una mancata ripresa funzionale dell'organo. La causa principale di tutto ciò era da ricercarsi verosimilmente nel rigetto, le cui basi immunologiche iniziarono a essere descritte sistematicamente solo negli anni '50 da Medawar, con i suoi studi sugli innesti cutanei. Si posero così le basi per la ricerca di molecole in grado di prevenire e trattare questa complicanza, e ci riuscì Borele Calne nel 1978 con la scoperta della Ciclosporina, farmaco tuttora impiegato e che permise un netto sviluppo dell'attività trapiantologica, a fronte di un significativo aumento della sopravvivenza dei pazienti.[1]

Oggi, in Italia, operano più di venti Centri Trapianto, grazie ai quali si eseguono ormai stabilmente oltre 1000 trapianti ogni anno, con un trend in crescita e con risultati complessivamente eccellenti.

Nel periodo 2013-2022, sono stati eseguiti 12340 trapianti di fegato, la percentuale di sopravvivenza a un anno è dell'86,8% e l'85,5% riprende un'attività lavorativa. A cinque anni dal trapianto la sopravvivenza dei pazienti si attesta dal 75 all'80%.[4, 5]

Il numero di pazienti iscritti in lista d'attesa per trapianto di fegato è attualmente di 993, con un tempo medio di attesa al trapianto di fegato 1,7 anni.[6]

Nel 2022 sono stati eseguiti 1474 trapianti di fegato rispetto ai 1396 dell'anno precedente. C'è stato quindi un aumento del 5,6% dei trapianti epatici, nell'ambito di un trend in generale positivo (se si considera che ne sono stati eseguiti 1019 nel 2013, 1246 nel 2018).[7] (Figura 1)

Nel 2020, primo anno della pandemia da Covid-19, si è registrato un calo del 10% rispetto agli anni precedenti nei trapianti d'organo: nell'ambito dei trapianti di fegato, ne sono stati svolti 1202, ovvero -7,8% rispetto all'anno precedente. Nonostante le difficoltà e gli impedimenti legati all'emergenza sanitaria, la Rete Italiana Trapianti ha retto la pandemia: proprio nel 2020 in Italia è stato realizzato il primo trapianto di polmone su un paziente colpito dal Covid-19, al policlinico di Milano. Sempre durante la pandemia è stato effettuato il primo trapianto di utero in Italia, nel Centro Trapianti di Catania. Sono stati inoltre registrati i primi trapianti al mondo di fegato da donatori a pazienti positivi al coronavirus, avviati grazie a un protocollo varato dal Centro Nazionale Trapianti, il che sottolinea la validità complessiva del sistema trapiantologico italiano.[7-9]



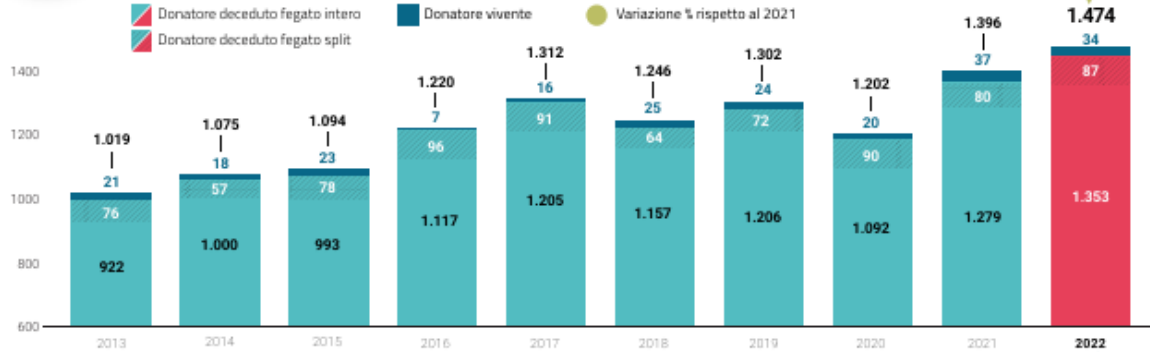
TRAPIANTI DI FEGATO



Da donatore deceduto e vivente

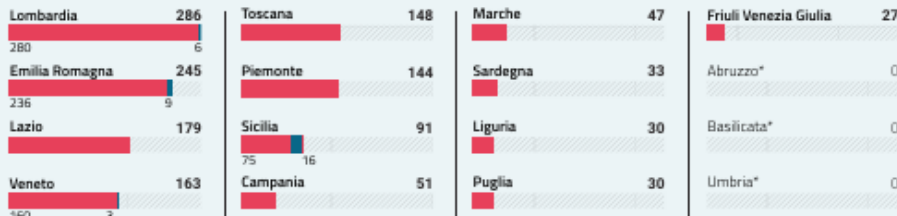
Periodo 2013-2022

■ Donatore deceduto fegato intero
 ■ Donatore vivente
 ● Variazione % rispetto al 2021
■ Donatore deceduto fegato split



ATTIVITÀ PER REGIONE - Anno 2022

■ Donatore deceduto
 ■ Donatore vivente



* Trapianti effettuati in regime di convenzione: Abruzzo 8 (in centri trapianto del Lazio), Basilicata 7 (nel Lazio), Umbria 4 (nelle Marche)

Fonte: CENTRI TRAPIANTO (2022 DATI PRELIMINARI)

16

Figura 1: Il sistema dei trapianti di fegato in Italia

1.2 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO

1.2.1 Indicazioni consolidate al trapianto di fegato nell'adulto

In generale, è da considerarsi meritevole di trapianto di fegato ogni patologia epatica di natura irreversibile e progressiva che comporti un rischio di vita del paziente e per la quale non si abbiano più a disposizione ulteriori alternative terapeutiche.

Le attuali indicazioni al trapianto di fegato si possono raggruppare complessivamente in 4 categorie.

1) Epatopatia in fase avanzata

a) *A predominante impronta colestatica:*

- Colangite biliare primitiva;
- Colangite sclerosante primitiva;
- Atresia biliare;
- Sindromi colestatiche familiari.

b) *Con prevalente danno epatocellulare:*

- Epatite cronica da virus;
- Epatopatia da farmaci;
- Epatopatia alcool-correlata;
- Epatopatia autoimmune.

c) *Da danno vascolare:*

- Sindrome di Budd Chiari,
- Malattia veno-occlusiva.

2) Lesioni focali non resecabili

- Carcinoma epatocellulare;
- Metastasi epatiche da tumori neuroendocrini

- Metastasi epatiche da tumori del colon-retto (protocollo COLT)
- Colangiocarcinoma ilare e colangiocarcinoma intraepatico

3) Epatite acuta fulminante

- Da virus: B, C, altri;
- Da farmaci: alotano, disulfiram, acetaminofene, avvelenamento da funghi;
- Da malattie metaboliche: malattia di Wilson, sindrome di Reye.

4) Epatopatia da cause metaboliche

- Deficit di alfa-1-anti tripsina;
- Malattia di Wilson;
- Iperlipoproteinemia di tipo II;
- Sindrome di Crigler Najjar di tipo I;
- Protoporfiria eritropoietica;
- Deficit enzimatico del ciclo dell'urea;
- Glicogenosi di tipo I e IV;
- Tirosinemia;
- Emocromatosi;
- Polineuropatia amiloidotica familiare.

Tuttavia, mentre nel bambino le indicazioni più frequenti comprendono le malattie metaboliche e l'atresia delle vie biliari[10], nell'adulto[11] esse sono rappresentate da (Figura 2):

- A. Cirrosi
- B. Malattie Neoplastiche
- C. Malattie Colestatiche ed Autoimmuni
- D. Insufficienza Epatica Acuta

E. Disordini Metabolici

F. Altre cause

INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO NELL'ADULTO

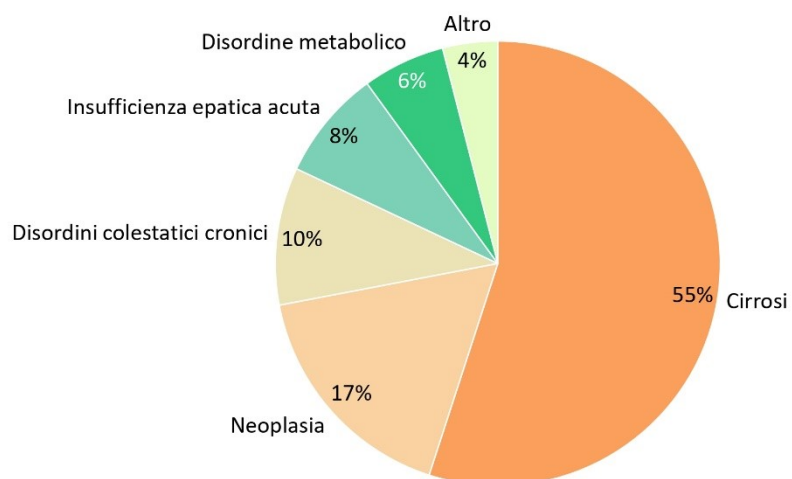


Figura 2: Indicazioni al trapianto di fegato nell'adulto

A. CIRROSI

La **Cirrosi Alcolica** è la seconda più frequente indicazione al LT (*Liver Transplantation*) nei paesi occidentali, seconda solo a quella virale.[12]

La valutazione pre-trapianto di questa classe di pazienti si basa principalmente su aspetti psicologici e sociali: occorre infatti accertare una totale astinenza dall'alcol da parte del candidato per almeno sei mesi prima dell'inserimento in lista, oltre all'acquisizione della consapevolezza da parte del paziente che la causa della malattia è l'abuso alcolico. È altresì importante la presenza di un adeguato supporto familiare e sociale prima e dopo il LT.

Fattori quali età, stabilità socioeconomica, assenza di conviventi con assunzione abituale di alcol, assenza di abuso di altre sostanze, sono risultati fattori prognostici positivi per il mantenimento dell'astinenza post-trapianto.

È fondamentale individuare, in corso di valutazione, l'eventuale coesistenza di ulteriori patologie alcol-correlate quali:

- Danno organico cerebrale;
- Cardiomiopatia;
- Pancreatite cronica;
- Malnutrizione proteica;
- Polineuropatia periferica;
- Neoplasie maligne (esofago, oro-faringe, etc.);
- Infezioni virali (HCV (Hepatitis C Virus), presenti in associazione fino al 38% dei casi).

Queste, infatti, sono responsabili di un aumentato rischio peri-operatorio e concorrono alla compromissione della qualità di vita del paziente nel post-LT.

La maggior parte dei pazienti dopo il trapianto non riassume bevande alcoliche: una recidiva severa del potus, cioè tale da danneggiare irreversibilmente il *graft* o altri organi, si osserva solo in circa il 10% dei casi.[13]

Per la **Cirrosi Epatica da virus B**, sia HBeAg (l'antigene "e" del virus B dell'epatite) positiva che HBeAg negativa, secondo i dati riportati dall'European Liver Transplant Registry (ELTR), la sopravvivenza a 5 e 10 anni è risultata rispettivamente del 74% e 69%. Questi ottimi risultati sono frutto da un lato della migliore selezione del paziente candidato al trapianto, dall'altro della possibilità di attuare una attiva prevenzione della recidiva di malattia dopo il trapianto, grazie alla disponibilità, oltre che di immunoglobuline specifiche per la immunoprofilassi, di nuovi farmaci antivirali (analoghi nucleosidici)[13, 14].

L'introduzione degli antivirali analoghi nucleosidici, capaci di abbattere anche in tempi rapidi la viremia HBV (*Hepatitis B Virus*) prima del trapianto (Lamivudina/Adefovir e, più recentemente Entecavir e Telbivudina), ha virtualmente esteso l'accessibilità al trapianto a tutti i pazienti con cirrosi HBV-correlata che ne abbiano indicazione, indipendentemente dalla carica virale iniziale. È tuttavia indispensabile che l'indicazione alla terapia antivirale pre-trapianto sia posta in accordo con il Centro Trapianti di riferimento, soprattutto in relazione alla prevedibile tempistica del LT stesso ed al rischio di insorgenza di mutanti virali farmaco-resistenti.

La riattivazione virale è predetta dalla presenza di livelli sierici pre-operatori di HBV-DNA elevati (>50.000 copie/ml o 20.000 UI/ml, determinati con metodica PCR (*Polymerase Chain Reaction*)).[15]

La reinfezione del *graft*, però, non significa necessariamente malattia epatica, in quanto possono essere presenti diversi quadri clinici: portatori sani di HBsAg, epatite acuta, che generalmente evolve in cronica con differenti spettri di danno e variabile progressione verso la cirrosi, fino al quadro più severo di epatite colestatica sclerosante.

La **Cirrosi da virus C** è ancora l'indicazione più frequente al LT tra quelle virali (12% di tutte le indicazioni, contro il 5% occupato dall'epatite B)[11], ma ha ormai perso completamente il suo ruolo di "regina dei trapianti".[16]

L'avvento degli Inibitori delle Proteasi (Boceprevir e Telaprevir) tra 2011 e 2013, e successivamente dei DAA (*Directly Acting Antivirals*) di seconda generazione nel 2014, ha infatti rivoluzionato completamente lo scenario epatologico europeo, soppiantando quasi del tutto il tradizionale regime terapeutico con Interferone e Ribavirina (INF/RBV).

Se infatti nel 2010, in piena "era IFN/RBV", l'HCV rappresentava il 22,8% delle indicazioni, oggi la quota legata a tale virus risulta quasi dimezzata.[17]

Grazie ai DAA, infatti, non solo si è riusciti in moltissimi casi a guarire l'infezione virale (cosa impensabile fino a pochi anni fa), ma si è anche ottenuta una regressione dallo scompenso cirrotico in oltre un terzo dei pazienti con MELD inferiore a 20, fino a consentirne addirittura l'uscita dalla lista trapianti (il che ha contribuito ovviamente a ridurre la quota di LTs dovuti a HCV).[17]

L'appropriatezza dell'indicazione al trapianto per HCV è stata storicamente giustificata sia dalla frequente associazione con l'HCC (*HepatoCellular Carcinoma*) che dall'elevato numero di decessi per cirrosi scompensata legata a questa eziologia.[18, 19]

A differenza di quanto accade per l'infezione da HBV, a oggi non è stata dimostrata in maniera solida una correlazione diretta tra la carica virale di HCV pre-LT e la severità della ricorrenza di malattia nel post-LT.[20]

La diagnosi di danno da reinfezione del *graft* da parte del virus C è istologica, in quanto spesso la correlazione tra i livelli sierici di transaminasi e la severità dell'epatopatia è scarsa.

Un quadro istologico di epatite acuta tende a svilupparsi nel 25-45% dei pazienti a partire dai quattro-sei mesi dopo il LT, mentre un pattern di epatite cronica, con uno spettro molto esteso di gravità, si evidenzia a partire da un anno nel 50-97% dei pazienti, a seconda delle varie casistiche. Nonostante alcune segnalazioni della letteratura indichino come l'ottenimento di una negativizzazione della carica virale di HCV al momento del LT riduca la probabilità di insorgenza di epatite ricorrente da HCV nel *graft*, in pazienti con malattia epatica scompensata candidabili al LT, l'utilizzo della terapia antivirale è associato a elevati rischi e non dovrebbe essere intrapreso se non in accordo con il Centro Trapianti di riferimento.

Comunque, molti fattori influenzano la severità della ricorrenza virale: fattori propri dell'ospite (sistema immunitario, *background* immunogenetico, coesistenza di altri fattori epatolesivi), del virus (carica virale pre- e post-LT, genotipo, "sottotipi" virali), del donatore (età, steatosi in particolare macrovescicolare), esterni (terapia immunosoppressiva di mantenimento e antirigetto) e chirurgici (durata dell'ischemia calda). La gestione terapeutica del paziente HCV positivo è complessa. Nei casi refrattari si può anche prendere in considerazione il ri-LT.

Negli ultimi tre anni, tuttavia, proprio grazie ai DAA, la sopravvivenza dei riceventi HCV positivi è incredibilmente aumentata, risultando oggi comparabile a quella dei pazienti HBV positivi.[17]

Si è andata infatti delineando quella che ormai molti definiscono l'"Era DAA": iniziata nel 2014 dopo l'"era IFN/RBV" (2003-2010) e l'"era PI" (2011-2013), questa nuova fase della terapia farmacologica dell'epatite HCV-relata ha visto una drammatica riduzione dell'incidenza di cirrosi scompensata ed HCC legati al virus nell'ambito dell'immissione in lista-trapianti. Come l'epatite B, anche l'epatite C sta vedendo un forte ridimensionamento del suo ruolo come indicazione all'inserimento in lista, a fronte invece di un progressivo e incontrastato aumento dei casi di cirrosi epatica ed HCC legati alla steatoepatite non alcolica (NASH), condizione quest'ultima su cui ancora non si riesce a intervenire efficacemente a causa dell'assenza di farmaci che modifichino il decorso della malattia.[21]

La ***Cirrosi Criptogenetica*** rappresenta circa il 10% delle indicazioni al LT nell'adulto. La maggior parte di queste forme è probabilmente riconducibile a cirrosi post-NASH, malattie autoimmuni o a problematiche vascolari misconosciute.[22] La NASH (ovvero la *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* o Steato-Epatite Non Alcolica) negli ultimi anni è passata dal rappresentare l'1% al 6% delle

indicazioni al trapianto epatico, divenendo oggi la seconda per incidenza negli USA e prospettandosi come causa di primo piano in tutto il mondo nel prossimo futuro.[17] La sopravvivenza del paziente e del *graft* appaiono sovrapponibili a quelle delle altre indicazioni.[23]

La **Sindrome di Budd-Chiari** è caratterizzata dall'occlusione (trombotica o non) delle vene sovra epatiche con possibile coinvolgimento anche della vena cava inferiore.[24] Il decorso clinico è molto variabile a seconda del tempo d'insorgenza e dell'estensione della occlusione venosa, con quadri clinici di epatite fulminante, acuta, subacuta e cronica con progressione verso la cirrosi.

Alla base del danno epatico, vi è la congestione venosa responsabile della necrosi epatocellulare.

Le cause sono molteplici: disordini mieloproliferativi, emoglobinuria parossistica notturna, stati trombofilici, sarcoidosi e malattia di Behcet. Esistono anche forme a eziologia sconosciuta.

Accanto al trapianto, esistono alternative terapeutiche come gli shunt porto-sistemici. Il criterio più importante da valutare per l'orientamento terapeutico è rappresentato dalla reversibilità del danno epatico: se non sussiste questo criterio, è necessario ricorrere al LT.

In questi pazienti, è fondamentale raggiungere una diagnosi eziologica precisa mediante una adeguata valutazione ematologica, ricorrendo anche alla biopsia ossea, con il fine di impostare la terapia post-LT più appropriata.

Infatti, negli stati trombofilici, si ricorre a una terapia anticoagulante con eparina seguita da warfarin, a meno che il sottostante difetto ereditario non sia corretto dal LT (es. deficit di proteina C). Analogo discorso vale per le forme idiopatiche.

Quando la causa dell'epatopatia è rappresentata da disordini mieloproliferativi, l'utilizzo di chemioterapici come l'idrossiurea in associazione all'aspirina rappresenta l'approccio più razionale.

Il trapianto trova indicazione in caso di insufficienza epatica fulminante, cirrosi e fallimento dello shunt porto-sistemico.

Nel trapianto di fegato per sindrome di Budd-Chiari è di fondamentale importanza considerare due aspetti:

1. prognosi a lungo termine della malattia sottostante, riservando il LT solo ai pazienti con malattie a prognosi favorevole;
2. necessità di trattamento anticoagulante a lungo termine per prevenire trombosi arteriose e venose nel post-LT; tale trattamento potrebbe non essere indicato nei pazienti con stati trombofilici a genesi epatica, in quanto corretti dal LT.[25, 26]

B. MALATTIE NEOPLASTICHE

Epatocarcinoma

L'epatocarcinoma rappresenta la quinta neoplasia più frequente al mondo nel sesso maschile e la settima nel sesso femminile, oltre che quarta causa di decessi per cancro.

L'80% degli HCC compare su fegato cirrotico. Il trapianto di fegato è attualmente considerato, in pazienti selezionati, il miglior trattamento dell'epatocarcinoma su fegato cirrotico, in quanto consente di gestire contemporaneamente sia la neoplasia che la cirrosi sottostante.

I criteri minimi per la diagnosi di epatocarcinoma sono quelli definiti dalla conferenza EASL (*European Association for the Study of Liver*) di Barcellona del 2001.[27]

I potenziali candidati a trapianto per HCC su cirrosi, non resecabili, devono rispondere ai Criteri di Milano, che si esplicitano nelle seguenti caratteristiche:

- Presenza di un singolo nodulo di HCC (≤ 5 cm di diametro) oppure fino a tre noduli, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm;
- Assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche (linfonodali o in altre sedi metastatiche);
- Assenza di invasione vascolare neoplastica dei principali rami venosi intraepatici (portali, sovraepatici) o extraepatici (vena porta, vena cava) confermata o sospettata alle valutazioni di *imaging* pre-operatorie.

I Criteri di Milano rimangono gli unici parametri validati in studi prospettici e nell'esperienza dei maggiori Centri. L'utilizzo di tali criteri comporta una sopravvivenza attesa del paziente a 5 anni pari a circa il 70% con una percentuale di recidiva tumorale inferiore al 25%.[28]

Tuttavia, nonostante gli ottimi risultati, i Criteri di Milano hanno un problema di fondo importante: essi determinano una selezione molto rigorosa dei pazienti, escludendo molti di essi dalla possibilità di usufruire di una terapia potenzialmente curativa come il trapianto epatico. Inoltre, anche i pazienti in lista d'attesa presso centri che adottano la politica di allocazione d'organo basata sui Criteri di Milano corrono il rischio di non poter usufruire di questa terapia: questo perché, durante l'attesa in lista, la malattia può evolvere e il tumore può aumentare di dimensioni, superando i criteri, e quindi il paziente viene escluso dalla lista. Per risolvere tale problema, si percorrono oggi tre diverse strategie:

1. l'utilizzo di donatori viventi o di donatori cadaveri non-standard (ad esempio a cuore non battente);
2. l'uso di terapie che facciano da ponte al trapianto (bridge therapy), come la resezione epatica, o terapie locoregionali come la termoablazione e la chemioembolizzazione (tali

terapie, quando il paziente esce dai Criteri di Milano, vengono dette di downstaging, perché riportano il paziente entro i criteri di trapiantabilità);

3. allargamento dei criteri con utilizzo di politiche meno conservative. Il razionale di quest'ultimo punto è da ricercare nel fatto che i Criteri di Milano sono stati concepiti per prevedere buoni risultati nei pazienti che soddisfano i criteri stessi, non per predire prognosi sfavorevoli nei pazienti che li superano.[29] In altri termini, esiste una quota di pazienti fuori questi criteri, che potrebbe comunque ottenere risultati accettabili in termini di sopravvivenze dopo trapianto di fegato tramite l'utilizzo di politiche più liberali.

Colangiocarcinoma (CCC)

Le prime esperienze con il trapianto di fegato per colangiocarcinoma sono state deludenti, principalmente a causa di una selezione inadeguata dei pazienti. Secondo i dati europei precedenti al 2000, nessuno dei pazienti affetti da CCC è sopravvissuto per oltre 5 anni dopo il trapianto di fegato. Tuttavia, un recente studio condotto dal gruppo della Mayo Clinic ha presentato i risultati preliminari di un approccio terapeutico neoadiuvante contro i colangiocarcinomi ilari prima del trapianto di fegato. Questo protocollo prevede l'utilizzo combinato di radioterapia e chemioterapia.[30]

I risultati ottenuti nello studio condotto dalla Mayo Clinic sono stati sorprendenti. Dei 38 pazienti affetti da CCC ilare (hCCA) che hanno partecipato allo studio, è stata osservata una sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni rispettivamente del 92%, 82% e 82%. Inoltre, i tassi di recidiva sono stati dello 0% a 1 anno, del 5% a 3 anni e del 12% a 5 anni. Questi dati sono significativamente migliori rispetto ad altri studi che hanno riportato percentuali di sopravvivenza più basse. [30, 31]

Per ottenere questi risultati, la Mayo Clinic ha utilizzato criteri di selezione specifici e un approccio terapeutico integrato. Di seguito vengono riportati i criteri di selezione e i trattamenti adottati:

1. Criteri di selezione dei pazienti: I pazienti candidati al trapianto di fegato per CCC dovevano soddisfare determinati requisiti, tra cui la stadiazione del tumore, l'assenza di metastasi distanti e una buona funzionalità epatica.
2. Terapia neoadiuvante: Prima del trapianto di fegato, i pazienti sono stati sottoposti a un protocollo di terapia neoadiuvante che ha incluso sia la radioterapia che la chemioterapia. Questo approccio mirava a ridurre la dimensione del tumore e a controllare la sua progressione prima dell'intervento chirurgico.
3. Trapianto di fegato: Dopo il completamento della terapia neoadiuvante, i pazienti sono stati sottoposti al trapianto di fegato. È importante sottolineare che la disponibilità di organi donatori è un fattore cruciale per il successo di questa procedura.

Anche nell'ambito dei colangiocarcinomi intraepatici ci sono stati notevoli passi avanti, infatti, se in passato il trapianto di fegato era considerato un trattamento inappropriato a causa dei risultati deludenti, attualmente un numero crescente di studi ha messo in discussione questa opinione, dimostrando che il trapianto di fegato da solo o combinato con chemioterapia neoadiuvante può essere un'opzione ragionevole per alcuni pazienti selezionati con iCCA con tassi di sopravvivenza a 1 e 3 anni dell'83,3-100% e del 47,91-83,3%, rispettivamente.[32]

Secondo le ricerche esistenti, il trapianto di fegato potrebbe essere considerato nei seguenti casi:

1. Tumore non resecabile e con una dimensione inferiore a 2 cm, in combinazione con una malattia epatica cronica;
2. Tumore localmente avanzato all'interno del fegato (senza metastasi extraepatiche o invasione vascolare), ma che risponde positivamente ai trattamenti di riduzione delle dimensioni del tumore come la chemioterapia neoadiuvante sistemica o la terapia locoregionale.

Al contrario, il trapianto non è raccomandato nei pazienti che mostrano progressione tumorale durante l'attesa per il trapianto (stabilita da fattori come l'aumento delle dimensioni del tumore, l'invasione vascolare, la comparsa di nuovi noduli, l'aumento dei livelli di CA19.9 o diffusione extraepatica) e nei pazienti con ricorrenza del tumore dopo trattamento precedente.

Nonostante i primi risultati incoraggianti, è ancora necessario definire in modo preciso criteri specifici come le dimensioni massime della lesione, il numero di lesioni e il grado di differenziazione tumorale, in modo simile a quanto viene fatto per il carcinoma epatocellulare utilizzando i criteri di Milano.[32]

Ruolo fondamentale sembra essere svolto dalle terapie neoadiuvanti e adiuvanti che hanno portato a un migliore tasso di sopravvivenza a 5 anni rispetto alla sola terapia adiuvante o a nessuna terapia (rispettivamente 47%, 33% e 20%).[33] Nel dettaglio, il protocollo di terapia neoadiuvante in questione consiste in chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) o radioterapia stereotassica, insieme a chemioterapia a base di capecitabina o 5-fluorouracile.

Metastasi da tumori neuroendocrini

Le metastasi epatiche da tumore neuroendocrino (TNE), rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti con TNE di origine intestinale e/o pancreatico. Tuttavia, la distribuzione multifocale e bilaterale delle metastasi rende la resezione epatica curativa possibile solo in circa il 20% dei casi. Di conseguenza, il trapianto di fegato rappresenta un'opzione terapeutica teoricamente applicabile a un gran numero di pazienti con metastasi bilaterali non resecabili da TNE.

A causa della scarsità degli organi disponibili e dell'alto tasso di recidiva tumorale, l'indicazione al trapianto viene considerata solo per quei pazienti in cui altre modalità terapeutiche si sono rivelate

inefficaci o impraticabili. È importante sottolineare che, sulla base delle attuali conoscenze, il trapianto di fegato nei pazienti con metastasi epatiche da TNE deve essere valutato attentamente e considerato solo per individui selezionati, tenendo conto della disponibilità di organi, della risposta ai trattamenti precedenti e della prognosi complessiva del paziente.[34]

I criteri utilizzati dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano, in base ai quali si prospetta una sopravvivenza attesa a 5 anni del 70% con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 53% sono:

- Pazienti giovani (≤ 55 anni);
- Conferma istologica esclusivamente di carcinoide;
- Coinvolgimento del parenchima epatico $< 50\%$;
- Sede anatomica del tumore primitivo a drenaggio esclusivamente portale;
- Buona risposta e/o stabilità della malattia durante il periodo pre-trapianto (per almeno 6 mesi);
- Assenza di malattia extraepatica al momento del trapianto.

Nell'ambito delle metastasi epatiche da tumore gastrointestinale stromale (GIST), il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica e la somministrazione di Imatinib. Tuttavia, rimane oggetto di dibattito la gestione terapeutica ottimale per il GIST metastatico, confinato al fegato e non resecabile, anche dopo l'uso di Imatinib. Un recente studio, condotto su 15 pazienti con metastasi da GIST sottoposti a trapianto di fegato, mostra dopo un follow-up medio di 52,4 mesi, una sopravvivenza complessiva dell'86,6% e una sopravvivenza libera da malattia del 53,3%.[35]

Il Centro Trapianti di Ancona conta un caso di trapianto di fegato per metastasi da GIST, svolto nel 2015 su un paziente di 25 anni sottoposto a gastrectomia parziale e linfadenectomia con rimozione del GIST nel 2006 e successiva resezione in blocco di una metastasi epatica infiltrante il diaframma nel 2014. Attualmente si vanta una sopravvivenza libera da malattia, con un'immunosoppressione basata su mTORi, rimarcando il potenziale che questa strategia terapeutica potrebbe offrire in termini di risultati a lungo termine.[36]

Metastasi da carcinoma del colon retto

I pazienti con metastasi epatiche coloretali non resecabili possono beneficiare del trapianto di fegato come trattamento in casi iperselezionati. Il COLT è un protocollo tutto italiano che introduce il trapianto di fegato come terapia delle metastasi epatiche per pazienti con carcinoma del colon primitivo sottoposto a resezione chirurgica R0 e con profilo biologico wild-type per RAS e BRAF. Un recente studio confronta la sopravvivenza generale a 3 e 5 anni dei pazienti arruolati nello studio COLT con la popolazione idonea a COLT arruolata nello studio TRIPLETE, in cui i pazienti sono sottoposti a triplice chemioterapia (con FOLFOXIRI) più antiEGFR (con panitumumab). La sopravvivenza complessiva attesa a 5 anni nel gruppo COLT rispetto al gruppo TRIPLETE è del 70% rispetto al 30%.[37]

C. MALATTIE COLESTATICHE E AUTOIMMUNI

Colangite biliare primitiva (CBP)

La colangite biliare primitiva è una patologia autoimmune del fegato, che colpisce più frequentemente il sesso femminile. Si tratta di un disturbo cronico dei dotti biliari, le cui cellule vengono erroneamente attaccate dal sistema immunitario determinando la loro distruzione e una progressiva cicatrizzazione. Per stabilire il giusto *timing* per il LT, sono stati elaborati indici prognostici, tra cui quello della Mayo Clinic, basati su parametri come età, albumina, bilirubina, tempo di protrombina e edema. Inoltre vengono valutati anche altri fattori, come il prurito insopportabile e resistente alla terapia medica, l'osteoporosi con fratture patologiche, l'astenia severa e ingravescente e le colangiti ricorrenti, che rappresentano corrette indicazioni per il LT.

La colangite biliare primitiva può recidivare dopo trapianto, anche se spesso è difficile una diagnosi differenziale, perché tale condizione presenta omologie con il rigetto cronico; il tasso di ricorrenza è variabile, dal 10 al 25% dei pazienti a 5 anni dal trapianto e raggiunge il 30% a 10 anni.

Ciononostante, un'epatopatia severa da recidiva della CBP è estremamente rara e, quindi, generalmente non rappresenta un problema clinico.

La positività sierica degli AMA (Anticorpi Anti-Mitocondrio) sembra non avere alcun ruolo nella ricorrenza, mentre un fattore di rischio è rappresentato dal *tapering* fino alla sospensione della terapia steroidea.[38]

Colangite sclerosante primitiva (CSP)

La colangite sclerosante è una malattia autoimmune che interessa più frequentemente il sesso maschile, in particolare in età giovanile e consiste nell'infiammazione e nella progressiva cicatrizzazione e stenosi dei dotti biliari intraepatici ed extraepatici. Alla fine, i dotti si ostruiscono fino all'obliterazione. Le indicazioni per il LT e gli indici prognostici utilizzati in questa epatopatia sono molto simili a quelli della colangite biliare primitiva.

Tale epatopatia, tuttavia, interessa sia le vie biliari intraepatiche che quelle extraepatiche, inoltre ha un decorso clinico più rapido, spesso acuto, ed è frequentemente associata a malattie infiammatorie croniche intestinali (soprattutto rettocolite ulcerosa, riscontrata nel 70% dei casi) e rappresenta il principale fattore di rischio per il colangiocarcinoma, osservato nel 10-20% dei casi.

La presenza di colangiocarcinoma rappresenta una controindicazione al LT per l'alto tasso di recidiva a livello del *graft*, invece la contemporanea presenza di rettocolite ulcerosa non è una controindicazione al LT, dando però necessità di eseguire un adeguato follow-up colonscopico per la diagnosi precoce di adenocarcinoma del colon.

La recidiva di CSP mediamente compare a distanza di 25 mesi dal LT e per la diagnosi ci si avvale della colangiografia (evidenza di stenosi delle vie biliari intra e/o extraepatiche) e/o della biopsia (quadro istologico di lesioni fibro-oblitterative dei dotti biliari con possibile duttopenia), e va differenziata dal rigetto cronico o da un danno ischemico cronico dell'albero biliare per trombosi o stenosi dell'arteria epatica. La ricorrenza della colangite sclerosante, comunque, non modifica la sopravvivenza a 5 anni dal LT.

Epatite Autoimmune (EA)

L'EA rende conto del 2,6% dei LT in Europa e del 5,9% negli Stati Uniti. A differenza delle altre patologie per cui è indicato il LT, è necessario mantenere una terapia immunosoppressiva più aggressiva considerata la più alta incidenza di rigetto acuto e cronico e di ricorrenza della malattia.

Il rigetto cellulare acuto può riscontrarsi anche fino all'80% dei pazienti, frequentemente è steroido-resistente, rendendo necessario il ricorso a farmaci di seconda linea.

La ricorrenza di EA interessa il 12-36% dei pazienti trapiantati, generalmente si presenta a distanza di almeno 12 mesi dall'intervento ed è spesso correlato a una terapia immunosoppressiva sub-ottimale.

La diagnosi si basa su parametri clinici, di laboratorio (AST (Aspartato amino transferasi), ALT (Alanina amino transferasi), ANA (Anticorpi Anti-Nucleo) e ASMA (Anticorpi Anti-Muscolo Liscio), ipergammaglobulinemia policlonale) e istologici (epatite portale e/o lobulare con infiltrati linfoplasmatici).

Nella maggioranza dei pazienti, il decorso clinico della recidiva è lieve-moderato e il quadro si risolve con adeguati aggiustamenti della terapia, invece nei riceventi pediatrici tende a essere più severo. La diagnosi differenziale principale è con il rigetto cellulare acuto. L'unico fattore di rischio noto è la positività di alcuni antigeni di istocompatibilità nel ricevente (HLA (*Human Leukocyte Antigens*) DR3- DR4).

D. INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA

Attualmente il trapianto di fegato è considerato l'unico trattamento di cui sia dimostrata la capacità di modificare la storia naturale dell'insufficienza epatica acuta. Il trapianto di fegato in urgenza deve essere considerato nel paziente che presenta tutti i criteri diagnostici di insufficienza epatica acuta purché:

a) In assenza delle controindicazioni assolute a trapianto di fegato di seguito indicate:

- Neoplasie maligne extraepatiche in atto;

- Infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), al di fuori del Programma Nazionale di trapianto di fegato da cadavere in HIV, per i Centri che ne fanno parte;
- Infezioni batteriche in atto (tranne infezioni dell'albero biliare) (esclusione temporanea dalla lista attiva);
- Dipendenza o uso corrente di stupefacenti o abuso alcolico attivo;
- Malattie psichiatriche gravi;
- Disordine neurologico grave (malattia di Alzheimer, danni neurologici irreversibili, ecc).

b) Dopo attenta valutazione di possibili controindicazioni relative, specificamente quelle di seguito

indicate:

- Coesistenti malattie cardiovascolari e polmonari avanzate (valutazione collegiale specialistica);
- Livelli di HBV-DNA superiori a $>1.0 \times 10^5$ copie/ml al momento del trapianto;
- Presenza di neoplasie maligne pregresse con risposta completa al trattamento e con *follow-up* <5 anni (salvo valutazione oncologica collegiale indicativa di basso rischio di recidiva neoplastica e/o MTS (Malattie Sessualmente trasmissibili)

In tali circostanze è opportuno:

- Ricoverare il paziente, allertando il rianimatore e il neurologo;
- Contattare immediatamente un Centro Trapianti di fegato per concordare:
 - Eventuali esami da eseguire;
 - Modalità di monitoraggio del paziente;
 - Le modalità di trasmissione dei dati clinici;
 - Il *timing* di un eventuale trasferimento presso una Unità Operativa collegata al Centro Trapianti (degenza ordinaria, semi-intensiva o intensiva).
- Eseguire tutti gli accertamenti volti a:
 - Definire l'eziologia dell'epatopatia;
 - Valutare la stadiazione dell'insufficienza epatica e delle complicanze.

I pazienti con insufficienza epatica acuta ed encefalopatia epatica di grado I/II vanno trasferiti presso un Centro Trapianti appena possibile. In caso di encefalopatia di grado III o IV, sussiste un rischio elevato di intrasportabilità o di induzione del peggioramento neurologico.[8]

E. DISORDINI METABOLICI

Malattia di Wilson

È un difetto a trasmissione autosomica recessiva di escrezione del rame con accumulo di questo a livello epatico, renale, cerebrale e osseo. Le indicazioni al LT sono rappresentate dalla forma fulminante o da un progressivo danno epatico e/o neurologico in assenza di risposta alla terapia medica.[39, 40]

Cirrosi da Emocromatosi Genetica

L'emocromatosi è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, a penetranza variabile che causa l'eccessivo assorbimento di ferro da parte dell'organismo, con conseguente accumulo e danno organico a livello di fegato, cuore, pancreas, cute e adenoipofisi. In questa patologia, il difetto genetico è presente in una sede extraepatica, ma determina anche epatopatia. Il LT è indicato nei casi refrattari alla terapia medica, di solito quando si è posta una diagnosi tardiva.

Un caso simile è rappresentato dalla protoporfiria eritropoietica, in cui il difetto enzimatico è presente a livello del midollo osseo con conseguente accumulo di proto-porfirina IX a livello di fegato, sistema nervoso periferico e cute, da cui ne derivano rispettivamente cirrosi, neuropatia e fotosensibilità. In queste due patologie, il trapianto di fegato non elimina il difetto metabolico e non rappresenta la guarigione definitiva.

Deficit di α 1-antitripsina

È una condizione che si trasmette con modalità autosomica recessiva, caratterizzata da bassi livelli circolanti dell'inibitore delle proteasi con conseguente sviluppo di enfisema polmonare in età giovanile e accumulo della proteina negli epatociti con conseguente epatopatia cronica. Il LT, così come nella malattia di Wilson, permette di risolvere completamente il difetto genetico.

Il deficit di α 1-antitripsina rappresenta, insieme all'atresia delle vie biliari, la maggiore indicazione al LT nei neonati e nei bambini.[41, 42] Il LT corregge il difetto metabolico e stabilizza la malattia polmonare, tuttavia una malattia polmonare avanzata costituisce una controindicazione al trapianto isolato di fegato.

F. ALTRE CAUSE

Malattia Policistica del fegato

Può presentarsi come entità isolata (malattia a trasmissione autosomica dominante, dovuta nella maggior parte dei casi a mutazione di un gene sul cromosoma 19), o in associazione alla malattia policistica renale nella variante autosomica dominante (suddivisa in: tipo 1, legata alla mutazione del

gene della policistina-1 sul cromosoma 16, nel 90% dei casi; tipo 2, causata dalla mutazione del gene della policistina-2 sul cromosoma 4).

La prevalenza di cisti epatiche nei pazienti con malattia policistica autosomica dominante del rene è del 75-90%.

La malattia policistica del fegato, in assenza di complicanze delle cisti, è asintomatica o determina sintomi solo in una bassa percentuale di pazienti, e in genere solo in presenza di massiva epatomegalia. Il trattamento riservato ai pazienti sintomatici dipende dal grado di malattia secondo la classificazione di Gigot:

- Nei pazienti con malattia di tipo I (<10 cisti totali di diametro >10cm) o di tipo II (diffusa alterazione parenchimale con presenza di cisti di medie dimensioni e ampie aree di fegato indenne) vengono adoperate tecniche chirurgiche conservative (fenestrazione delle cisti e/o resezione epatica);
- nei pazienti con malattia di tipo III (massivo e diffuso sovertimento epatico con cisti di piccole e medie dimensioni, con minime aree di parenchima indenne) c'è indicazione al LT., L'indicazione al LT deve essere posta solo in pazienti gravemente sintomatici, con particolare attenzione allo stato nutrizionale; nei casi con associata insufficienza renale cronica, dovrà essere valutata l'opportunità di trapianto combinato fegato-rene.[43]

Amiloidosi

Il difetto genetico responsabile risiede a livello epatico ma il danno è a carico di altri organi (così come nell'ipercolesterolemia familiare e nei deficit del ciclo dell'urea).

Il LT conduce a una regressione del danno d'organo in molti pazienti, eccezion fatta per la cardiomiopatia.

L'amiloidosi da transtiretina è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, ad esordio tardivo, causata da mutazioni del gene codificante la transtiretina. Tali mutazioni conducono alla formazione di una molecola di transtiretina altamente instabile, che tende a dissociarsi in intermedi che precipitano e si aggregano in fibrille di amiloide nei tessuti, causando danno d'organo. Oltre il 95% della transtiretina è prodotta dal fegato e si deposita a livello del sistema nervoso periferico e del cuore causando neuropatia sensitivo-motoria e neuropatia autonoma.

Attualmente il LT, interrompendo la produzione di proteina mutata, rappresenta il solo trattamento definitivo per l'amiloidosi da transtiretina. Il LT trova indicazione quando il paziente presenta evidenza di malattia; l'indicazione non deve essere posta in base al solo dato genetico di mutazione, essendo variabile la penetranza di malattia.

1.2.2 Ampliamento delle indicazioni per trapianto di fegato nell'adulto

a) Epatocarcinoma primitivo (HCC) "oltre" i criteri di Milano (espansione dei criteri convenzionali)

Nel periodo antecedente al 1996, cioè prima dell'adozione dei "criteri di Milano", il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti trapiantati per HCC avanzato era inferiore al 50%.

Con il miglioramento delle procedure di trattamento dei pazienti e l'affinamento dell'immunosoppressione post-trapianto, diversi studi hanno suggerito che modeste estensioni dei criteri di Milano possono produrre risultati di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia accettabile.

In realtà, da questi studi, si evidenzia come estendendo i criteri d'inclusione basati sul numero e le dimensioni dei noduli, la sopravvivenza del paziente e l'intervallo libero da recidiva tumorale diminuiscano progressivamente, pur rimanendo in alcuni casi entro valori accettabili.

I principali limiti delle proposte di estensione dei criteri convenzionali sono rappresentati dalla attuale mancanza di una adeguata validazione prospettica dei risultati e dalla alta probabilità che, in assenza di un sistema che assicuri una effettiva priorità ai pazienti con HCC, un elevato numero di pazienti venga escluso dall'intervento durante l'attesa in lista.[44]

In Italia, inoltre, la forte discrepanza tra numero di pazienti potenzialmente trapiantabili e numero di donazioni, suggerisce la massima cautela nell'espandere i criteri convenzionali.

Attualmente si può ritenere che i criteri proposti dall'Università di San Francisco siano gli unici eventualmente utilizzabili e che possano essere impiegati nella selezione dei pazienti all'interno di studi controllati.

b) Il Downstaging (retrostadiazione) dell'epatocarcinoma

Il termine *downstaging* indica la possibilità di ottenere una retrostadiazione di una neoplasia mediante una procedura (chemioterapica o loco-regionale), volta a ottenere la riduzione volumetrica della porzione vitale della stessa.

In campo trapiantologico, il *downstaging*, ha l'obiettivo di far rientrare entro i criteri di trapiantabilità convenzionali (attualmente i criteri di Milano), pazienti con HCC originariamente esclusi da tali criteri, mentre in ambito epatologico, il *downstaging* ha l'obiettivo di attenuare la progressione del tumore mediante tecniche di chemioembolizzazione o di ablazione percutanea.

Attualmente non vi sono studi prospettici che dimostrino che i trapianti svolti a seguito del *downstaging* di tumori inizialmente fuori dai criteri di Milano abbiano risultati sovrapponibili ai trapianti svolti in pazienti con HCC che rientrano in tali criteri, in assenza di terapie locoregionali, né peraltro, vi è evidenza di quale sia la migliore metodica di *downstaging*.

I pazienti con HCC già in lista d'attesa per trapianto di fegato hanno una probabilità più elevata, rispetto a coloro che sono in attesa per trapianto di fegato a causa di altra malattia, di essere esclusi dalla lista (*drop-out*), principalmente per l'estensione della neoplasia.[45]

Le procedure terapeutiche loco-regionali sono frequentemente utilizzate anche per limitare tale evenienza, al fine di rallentare la progressione della neoplasia mantenendo il paziente entro i criteri di trapiantabilità, in attesa dell'intervento.

L'efficacia dei trattamenti loco-regionali per ridurre la probabilità di *drop-out* dalla lista di attesa è ben documentata,[45, 46] al contrario, pochi studi, suggeriscono un'associazione tra i suddetti trattamenti e una migliore sopravvivenza dei pazienti o una migliore sopravvivenza libera da malattia,[47, 48] mentre altri studi non sono stati in grado di dimostrare alcun beneficio.[49, 50]

In ogni caso, i benefici migliori si hanno nel sottogruppo dei pazienti entro i criteri di Milano convenzionali[51] e quando il trattamento loco-regionale sia considerato efficace per tutto il periodo di permanenza in lista d'attesa.[52]

c) Emangioendotelioma epitelioido

L'EEE (Emangioendotelioma Epitelioido) epatico maligno è un raro tumore, di origine vascolare e a eziologia sconosciuta, con una storia naturale di malattia variabile.

Uno studio recente[53] ha analizzato tutta la serie pubblicata in letteratura dal 1984 al 2005, costituita da 434 pazienti trattati con strategie terapeutiche differenti. Nella maggior parte dei pazienti l'EEE era multifocale con interessamento di entrambi i lobi del fegato. Il trattamento più utilizzato fu il trapianto di fegato (44.8%), seguito da nessun trattamento (24.8%), da chemio e/o radioterapia (21%) e da resezione epatica nel 9.4% dei casi.

I tassi di sopravvivenza dopo trapianto di fegato a 1 e 5 anni furono del 96% e 54.5% rispettivamente, del 39.3% e 4.5% dopo nessun trattamento, del 73.3% e 30% dopo radio e/o chemioterapia e del 100% e 75 % dopo resezione epatica. Naturalmente la resezione è stata il trattamento di scelta nei pazienti con EEE resecabile.[34, 54]

Il trapianto di fegato è stato proposto come trattamento di scelta e come unica alternativa quando il tumore non era resecabile e soprattutto quando era multifocale. Rimane ancora da chiarire la possibile utilità del "sirolimus" nella terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati per EEE, mentre è stata evidenziata una discreta risposta clinica al trattamento delle recidive di malattia dopo trapianto con l'impiego dell'interferone.

d) Neoplasie Benigne

Raramente vi è indicazione al trapianto di fegato per patologie benigne. Alcuni autori in letteratura riportano l'utilizzazione del trapianto di fegato per forme giganti di angiomi complicate da lesioni da traumi accidentali, adenomatosi multiple con compromissione della funzionalità epatica o angiomiolipomi non resecabili.

1.2.3 Controindicazioni assolute

Le seguenti condizioni costituiscono **controindicazioni assolute** al trapianto di fegato:

- Neoplasie maligne extraepatiche in atto;
- Neoplasie maligne pregresse con risposta completa al trattamento e con *follow-up* <5 anni (salvo valutazione oncologica collegiale indicativa di basso rischio di recidiva neoplastica e/o metastasi);
- Trombosi portale neoplastica;
- HCC primitivo, al di fuori delle indicazioni precedentemente esposte;
- CCC non resecabile, al di fuori delle indicazioni precedentemente esposte;
- Insufficienza multiorgano;
- Grave ipertensione polmonare con PAM (Pressione Arteriosa Media) ≥ 45 mmHg, non correggibile con terapia medica;
- Sindrome epatopolmonare con saturazione di O₂<50% in aria ambiente;
- Malattie cardiovascolari e polmonari avanzate (valutazione collegiale specialistica);
- Grave osteoporosi con fratture spontanee vertebrali e con impotenza funzionale;
- Infezioni batteriche in atto sostenute da germi non identificati (tranne infezioni dell'albero biliare in trattamento), per le quali è possibile adottare una esclusione temporanea dalla lista attiva;
- Malattie psichiatriche gravi (schizofrenia, psicosi maggiori, severi disturbi della personalità). In questi casi poiché la vigente Legislazione Italiana non esclude la disponibilità di cure mediche, in particolare salvavita, nell'indicazione a trapianto di fegato appare ragionevole valutare gli ulteriori seguenti punti:
 - La presenza di un adeguato sostegno familiare e/o la possibilità di accedere in maniera efficace ai Servizi Sociali del territorio che garantiscano un supporto adeguato al fabbisogno del paziente;
 - Un giudizio qualificato specialistico psichiatrico, neurologico e psicologico;
 - Una valutazione globale pluridisciplinare del caso.
- Mancata *compliance* del paziente;
- Disordine neurologico grave (malattia di Alzheimer, danni neurologici irreversibili, ect).

1.3 INSERIMENTO IN LISTA D'ATTESA PER IL TRAPIANTO DI FEGATO

In linea generale, l'inserimento in lista d'attesa per LT viene effettuato sulla base della gravità dell'epatopatia sottostante stimata mediante score prognostici, utili per stabilire la priorità di assegnazione dell'organo ai candidati presenti in lista.

A tal proposito, vengono usati lo score di Child-Pugh e il MELD nelle sue varie declinazioni, inclusi MELD-Na e MELD-HCC.

1.3.1 Score di Child-Pugh

Inizialmente, il Child-Turcotte si basava su due variabili estrapolabili dagli esami ematochimici (albumina e bilirubina sieriche) e altre tre variabili valutate clinicamente (ascite, encefalopatia e stato nutrizionale del paziente), permettendo di definire tre gruppi distinti di gravità dell'epatopatia in ordine crescente: stadio A, B e C.

Lo score venne poi modificato dopo circa dieci anni in punteggio Child-Pugh nel quale lo stato nutrizionale del paziente è stato sostituito da un altro valore, ossia il PT (tempo di protrombina).

In questo modo, divenne possibile valutare sia l'attività sintetica del fegato (albumina e protrombina) sia l'attività secretoria (bilirubina).[55]

Al principio, gli score di Child-Turcotte e, poi, di Child-Pugh furono utilizzati per stimare il grado d'ipertensione portale dei pazienti epatopatici candidati a interventi chirurgici quali gli shunt portocavali o le resezioni del tratto distale dell'esofago.[43]

Successivamente, fu applicato ai pazienti affetti da cirrosi complicata da HCC, varici esofagee, encefalopatia, colangite sclerosante primitiva, cirrosi biliare primitiva e sindrome di Budd-Chiari.[56, 57]

I principali limiti risiedono nel fatto che i valori delle variabili considerate non dipendono esclusivamente dalla funzionalità epatica, a esempio il valore dell'albuminemia può essere alterato da stati patologici quali l'ascite e la sepsi, allo stesso modo la bilirubinemia risulta alterata anche in caso di insufficienza renale ecc.[58, 59] Altri limiti derivano dall'utilizzo di parametri clinici come l'ascite e l'encefalopatia, inficiati dalla valutazione soggettiva del clinico e dalla mancanza di evidenza di una diretta correlazione tra il punteggio ottenuto e la mortalità correlata all'epatopatia; inoltre importanti fattori prognostici non sono valutati, come la concentrazione sierica di creatinina.[60, 61]

Da ultimo, lo score Child-Pugh non prende in considerazione elementi quali la causa della cirrosi e la persistenza del danno epatico indotto dalla replicazione virale o dall'attività infiammatoria in corso di epatiti autoimmuni.[62, 63]

1.3.2 MELD Score

Il MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) ha progressivamente sostituito il precedente score nel valutare la gravità dell'epatopatia, nello stimare la sopravvivenza del paziente e nell'inserimento in lista d'attesa per LT.

La formula per calcolarlo è la seguente:

$$9.57 * \log(\text{Creatinina mg/dl}) + 11.2 * \log(\text{INR(Rapporto Internazionale Normalizzato)}) + 3.78 * \log(\text{Bilirubina mg/dl}) + 6.43$$

Basandosi su valori di laboratorio, rappresenta uno strumento prognostico più oggettivo e affidabile rispetto al Child-Pugh. Il MELD score, adottato dall'UNOS (*United Network for Organ Sharing*, l'associazione statunitense che controlla l'allocazione degli organi) a partire dal febbraio 2002, rappresenta tuttora uno dei principali strumenti *evidence-based* per l'allocazione degli organi a tutti i potenziali candidati al trapianto, escluse le epatiti fulminanti.

Il punteggio MELD può variare da 6 a 40, valori ai quali corrisponde una gravità clinica crescente. Ogni punteggio correla con una determinata probabilità di decesso a tre mesi.

Inoltre, se il paziente è stato sottoposto ad almeno due procedure di emodialisi nella settimana precedente al calcolo del MELD, la creatinina viene automaticamente impostata a un valore di 4 mg/dL per aumentare il punteggio finale.

Recenti studi, condotti retrospettivamente sui dati dell'UNOS, hanno correlato il punteggio MELD dei candidati a LT con la sopravvivenza, introducendo quindi il concetto di *survival benefit*,[64] ovvero il beneficio in termini di sopravvivenza a un anno derivato dal trapianto aumenta al crescere del MELD-score.[65, 66]

Inoltre, il paziente trapiantato con valori MELD-score inferiori a 15 può presentare una ridotta aspettativa di vita confrontata con un analogo paziente che non è stato sottoposto a tale intervento chirurgico, a causa delle numerose complicanze insite nel trapianto stesso. Quindi, si raccomanda di inserire in lista solo pazienti con MELD-score ≥ 15 . [63]

Per ridurre la mortalità in lista d’attesa, si è cercato di aumentare progressivamente il pool di organi disponibili prelevandoli dai cosiddetti “donatori marginali” (ECD: *extended criteria donor*): tali organi arrivarono a costituire circa un quarto di tutti gli organi trapiantati negli Stati Uniti nel triennio 2004-2006, portando però a una riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un *graft* standard.[67, 68]

Un complesso modello di analisi decisionale, basata su dati UNOS (e sull’opinione di esperti), suggerisce che solo i soggetti con MELD > 20 otterrebbero una maggiore sopravvivenza a un anno qualora fossero immediatamente trapiantati con organi derivati da donatori marginali. Tale conclusione è anche supportata da un ampio studio retrospettivo.[69, 70]

1.3.3 MELD-Na

L’introduzione del parametro della natremia (Figura 3) nella valutazione prognostica del cirrotico avanzato (*MELD Sodium* o MELD-Na) rappresenta poi un’evoluzione rispetto al MELD-score o al Child-Pugh, come *score* predittivo di sopravvivenza a breve termine, con possibilità di incrementare il numero di pazienti stratificati correttamente nella valutazione prognostica.[71]

Score	Components
MELD score*	$9.6 * \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 3.8 * \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 * \log_e(\text{INR}) + 6.4$
MELD-sodium†	$\text{MELD} + 1.59 * (135 - \text{Na [mEq/L]})$
MELD-XI	$5.11 * \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 11.76 * \log_e(\text{creatinine mg/dL}) + 9.44$
Delta MELD	Difference between current MELD and the lowest MELD measure within 30 days prior to current MELD

*Values of creatinine, bilirubin, and INR below 1 are rounded to 1. Serum creatinine values above 4 mg/dL are rounded to 4. Patients on hemodialysis are given a creatinine value of 4 mg/dL. MELD score ranges from 6 to 40 points.
†Values of serum sodium below 120 mEq/L are rounded to 120. Values over 135 mEq/L are rounded to 135.
MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalized ratio.

Source: Semin Liver Dis © 2008 Thieme Medical Publishers

Figura 3: Formule per il calcolo dello Score MELD e dello Score MELD-Na

Il limite minimo di immissione in lista è un MELD-Na corrispondente alla mortalità a tre mesi descritta dal MELD 15 (sostanzialmente sovrapponibile al MELD-Na in questa fascia bassa di score). L’iscrizione in lista deve essere considerata anche per pazienti la cui patologia o la cui severità di

malattia non sia adeguatamente rappresentata dal sistema MELD (“eccezioni al MELD”), sulla base di criteri collegialmente condivisi e condizioni cliniche ben descritte e verificabili.

1.3.4 HCC-MELD

Il trapianto epatico rappresenta il trattamento più efficace in pazienti con HCC non resecabile e funzionalità epatica compromessa, in quanto non solo consente di rimuovere il tumore, ma anche di rimuovere al contempo il fegato cirrotico, consentendo così una miglior tollerabilità ed efficacia dell’eventuale terapia oncologica successiva.

Tuttavia, la scarsità di organi disponibili e la potenziale progressione neoplastica durante la permanenza in lista d’attesa (con relativo *drop-out* dalla lista stessa) ha significativamente limitato, negli anni, la reale applicabilità di tale strategia.

Il solo MELD score, in effetti, si è rivelato inadeguato nella valutazione della candidabilità al trapianto di pazienti con HCC se si considera che il rischio di progressione di malattia è maggiore in questa categoria rispetto al rischio di morte per complicanze legate alla cirrosi. Tali considerazioni hanno condotto all’inclusione nelle linee guida di un criterio di assegnazione di un punteggio aggiuntivo nell’ambito delle sopracitate *eccezioni al MELD* (24 punti per il I stadio e 29 punti per il II stadio), cercando così di bilanciare il rischio di progressione neoplastica e quello di morte in lista. A seguito però dell’evidenza che tale sistema sovrastimasse il rischio di progressione del tumore, il punteggio aggiuntivo è stato assegnato solamente al secondo stadio di malattia (nodulo singolo >2 cm o 2-3 noduli di cui il maggiore ≤3 cm).

Anche con questi criteri, tuttavia, i pazienti con HCC risultavano comunque avvantaggiati rispetto agli altri:[72] è con questa consapevolezza che Freeman *et al.* [73] hanno elaborato un nuovo score che tiene conto del MELD, del valore di α -fetoproteina e delle dimensioni del tumore, secondo l’equazione:

$$I - 0.920 \exp [0.09369 (\text{MELD all'immissione in lista} - 12.48) + 0.00193 (\text{AFP} - 97.4) + 0.1505 (\text{dimensione massima del tumore} - 2.59)]$$

Tale sistema, conosciuto anche come HCC-MELD, è stato validato su larga scala e la sua abilità nel predire la sopravvivenza post-trapianto dei pazienti con HCC in lista d’attesa sta emergendo chiaramente dai più recenti studi a riguardo.[72]

1.3.5 ISO-Score e ISO-Score 2.0

A partire dal 2015 il CNT (Centro Nazionale Trapianti), in accordo con i vari centri trapiantologici regionali ha definito un nuovo sistema allocativo, col fine di eliminare le disomogeneità che si presentavano con la precedente modalità di allocazione. È stato creato un sistema di punteggio unico per ogni paziente presente nella lista d'attesa italiana al trapianto di fegato, che prende il nome di ISO SCORE (Italian Score for Organ allocation in Liver Transplantation); l'innovazione di questo score sta nel fatto che fornisce un criterio di priorità per tutte quelle condizioni cliniche considerate come "eccezioni al MELD" e per gli epatocarcinomi insorti su un sottostante quadro di cirrosi compensata.

Per il calcolo dell'ISO SCORE sono necessari i seguenti parametri (Figura 4):

- α -fetoproteina;
- bilirubina;
- creatinina;
- INR;
- 2 dialisi a settimana;
- data d'iscrizione in lista d'attesa;
- mesi in lista d'attesa;
- presenza di eccezioni al MELD;
- tipologia di eccezione al MELD;
- presenza di HCC;

A partire da Luglio del 2019 c'è stata un'ulteriore innovazione per quanto riguarda la priorità di allocazione dei fegati destinati a trapianto. Infatti, è entrata in vigore la nuova versione dell'ISO SCORE, ovvero l'ISO SCORE 2.0. Le principali differenze rispetto all'ISO SCORE sono:

- Il calcolatore dell'ISO SCORE 2.0, a differenza del calcolatore dell'ISO SCORE tiene conto della sindrome epato-renale;
- Sono state ampliate le tipologie di eccezione al MELD e sono stati maggiormente definiti i criteri relativi agli epatocarcinomi;
- È stata ridefinita la modalità di accesso al programma di urgenza di macroarea.

ISO SCORE		20,5 - Regione (P3)		
Riempire solo i campi a sfondo grigio				
Bilirubina (mg/dL)	1,9	MELD	MELD HCC	Priorità
Creatinina (mg/dL)	1,4	15		3
INR	1,25	Data Calcolo Score		
2 dialisi/settimana	NO	11/11/2018		
AFP (ng/ml)	1,6			
Data Iscrizione	04/10/2018			
Mesi in lista	1			
Presenza Eccezione MELD	SI			
HCC	NO			

TIPO Priorità

0 = MELD standard
1 = 30; **P1** (Rendu-Osler, Epatoblastoma nel giovane adulto, Emangiomi con sindrome di Kasabach-Merritt, Ritrapianto tardivo acuto, FAP se domino disponibile)

2 = 25+1/mese; **P2** (Sindrome epato-polmonare, Ipertensione porto-polmonare, Retrapianto tardivo cronico, Idrotorace refrattario, Sindrome epato-renale, Pregresse gravi infezioni)

3 = 20+1/2mesi; **P3** (Ascite refrattaria, Sindrome FAP, Wilson con iniziali manifestazioni neurologiche e cirrosi compensata, Metastasi da NET, Emangioendoteliomi)

4 = 15+1/2mesi; **P4** (Adenoma complicato, Fegato policistico isolato, PSC e CBP con prurito intrattabile, Emangiomi)

5 = 22 o HCC-MELD (se>22) + 1/mese; **HCC Stratum 1** (HCC residuo dopo downstaging o bridge o ricorrenza precoce < 24 mesi) - **Discrezione regionale**

6 = HCC-MELD + 1/mese dopo 6 mesi; **HCC Stratum 2** (HCC attivo prima presentazione o ricorrenza tardiva > 24 mesi) - **Discrezione regionale**

7 = MELD standard; **HCC Stratum 3** (complete responder o T1)

P multidisciplinare (es. encefalopatia epatica, HCC fibrolamellare, adenomatosi non complicata, Klatskin, metastasi da K colon) = da 2 a 4 in base a decisione multidisciplinare del centro

Am J Transplant. 2015 Oct;15(10): 2552-62

Figura 4: Tabella di calcolo dell'ISO SCORE e eccezioni MELD

1.3.6 Requisiti minimi per l'immissione in lista

Per la **Cirrosi Epatica** (di qualunque eziologia) i requisiti minimi raccomandati per considerare un paziente cirrotico per l'inserimento in lista di attesa per trapianto epatico sono:

- cirrosi con score di Child-Turcotte-Pugh ≥ 7 ;
- cirrosi con score di Child-Turcotte-Pugh < 7 solo se associata a un episodio di recente scompenso (ascite severa, encefalopatia porto-sistemica, sanguinamento da varici gastro-esofagee, peritonite batterica spontanea) non dovuto a fattori precipitanti rimuovibili;
- coesistenza di HCC entro i criteri di Milano anche con score di Child-Turcotte-Pugh < 7 .

Il CNT (Centro Nazionale Trapianti) ha indicato, in Italia, come unico criterio minimo per l'immissione in lista di trapianto del paziente con cirrosi un punteggio MELD > 15 .

Per le **Malattie colestatiche croniche**, i modelli predittivi di sopravvivenza sono stati validati per la CBP e per la CSP. In entrambe le patologie, il criterio minimo di immissione in lista è legato alla presenza di un rischio di mortalità del paziente senza trapianto $> 10\%$ a un anno dall'osservazione.

Un ulteriore criterio clinico può essere rappresentato dalla presenza di prurito intrattabile o di marcata astenia, gravemente condizionanti la qualità della vita. Nel caso della CBP il modello predittivo di mortalità da utilizzare è il *Mayo Risk Model*, con il quale il punteggio minimo ritenuto adeguato per iscrivere il paziente in lista è > 6.5 . Analogamente a quanto descritto per la CBP, anche in caso di CSP, il modello prognostico al quale fare riferimento è il *New PSC model* sviluppato dalla Mayo Clinic; un *risk score* calcolato > 1.9 rappresenta il criterio minimo di immissione in lista. Considerando tuttavia la elevata incidenza annuale di CCC (1,5%)[74] in questa categoria di pazienti e la scarsa sensibilità e specificità delle metodiche di screening per una diagnosi precoce del tumore, è ipotizzabile che i pazienti affetti da CSP possano essere iscritti in lista precocemente, anche in assenza di severi segni di insufficienza epatica.

Per quanto riguarda l'**Età del candidato al trapianto di fegato**, si ha una significativa ridotta sopravvivenza sia a 5 che a 10 anni dal trapianto nei pazienti con età > 60 anni rispetto ai pazienti più giovani. La ridotta sopravvivenza è per lo più legata a un peggiore stato nutrizionale, alla presenza di un più marcato depauperamento muscolare, alla maggior frequenza di severa encefalopatia epatica e di insufficienza renale al momento del trapianto e a una maggior durata della ospedalizzazione post trapianto, sia nei reparti di terapia intensiva che nei reparti di degenza ordinaria.[75] Recentemente è stato evidenziato inoltre come i riceventi con età più avanzata presentino un rischio maggiore di mortalità post trapianto indipendente dal funzionamento del graft.[76] Nonostante non vi sia un valore assoluto di età codificato per candidare o meno un paziente al trapianto di fegato, i dati

scientifici, unitamente alla sempre crescente scarsità di organi in relazione alle richieste, indicano come in un'ottica di razionalizzazione delle risorse, l'età massima alla quale candidare un paziente al trapianto epatico, in assenza di co-morbidità, non debba essere superiore a 70 anni.

Per l'**HCC**, in pazienti con cirrosi epatica in classe A di Child-Turcotte-Pugh, rappresentano criteri minimi per l'inserimento in lista:

- Presenza di nodulo singolo con dimensioni all'interno dei criteri di Milano, non trattabile con terapie curative alternative al trapianto (resezione, termoablazione, alcolizzazione);

In pazienti con malattia cirrotica in classe B o C di Child-Turcotte-Pugh, rappresentano criteri minimi per l'inserimento in lista:

- Presenza di noduli singoli o multipli, con caratteristiche dimensionali e di numero riconducibili a quanto previsto dai criteri di Milano.

1.4 TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO

1.4.1 Tecnica di trapianto epatico

La tecnica chirurgica del trapianto di fegato è ormai da tempo standardizzata e prevede, generalmente, due varianti principali: la tecnica cosiddetta “convenzionale”, nella quale viene asportato il tratto infra-epatico della vena cava inferiore del ricevente e impiegato un particolare *by-pass* per la circolazione extracorporea, e la tecnica cosiddetta “*piggy-back*” nella quale il fegato nativo viene separato dalla vena cava inferiore durante l’epatectomia e l’anastomosi cavale viene confezionata sulla cuffia delle vene sovra-epatiche o mediante un’anastomosi latero-laterale tra la vena cava del donatore e del ricevente.

Quella convenzionale ha rappresentato a lungo la tecnica standard nell’esecuzione del trapianto e deve essere tuttora ritenuta come metodica di riferimento in particolare per i centri con minore esperienza. La tecnica “*piggy-back*” permette secondo alcune esperienze di abbreviare i tempi operatori, di diminuire la morbilità operatoria e di risparmiare sul costo dei materiali (circuito circolazione extracorporea); le difficoltà nell’eseguire questa tecnica possono incontrarsi in caso di fegati voluminosi, per la presenza di un lobo caudato che abbraccia circolarmente la vena cava inferiore, o in alcuni casi in cui il paziente sia portatore di TIPS (Shunt Portosistemico Intraepatico Transgiugulare).

- ***Preparazione del Paziente e Incisione***

Il Paziente viene posto sul letto operatorio in posizione supina con le braccia allargate a 90°. La preparazione anestesiológica comprende il posizionamento di una via venosa centrale, di un catetere arterioso per il monitoraggio continuo dei parametri gas-analitici, di un catetere di Swan-Ganz per il controllo della pressione venosa centrale a livello atriale e di un numero variabile di accessi venosi periferici; si posiziona inoltre un catetere vescicale.

Il campo operatorio comprende il torace, l’addome in tutta la sua superficie, le due ascelle e gli inguini. Prima della incisione addominale, qualora indicato, vengono preparati i due accessi vascolari per l’uso del *by-pass* venoso, generalmente utilizzando i vasi di sinistra. Viene eseguita un’incisione inguinale sinistra con identificazione e preparazione della vena safena interna, che viene repertata su fettuccia in prossimità della sua confluenza nella vena femorale.

Tramite un’incisione longitudinale sulla faccia volare del braccio sinistro, si identifica e prepara la vena ascellare di sinistra.

L’intervento ha inizio con un’incisione cutanea sottocostale bilaterale prolungata lungo la linea mediana fino al processo xifoideo. Attualmente, in situazioni clinico-chirurgiche favorevoli si

possono utilizzare incisioni chirurgiche più limitate che diminuiscono il trauma della parete. Fondamentale, soprattutto nel cirrotico, è l'emostasi del circolo venoso sottocutaneo. Il piano muscolare viene inciso con l'elettrobisturi assieme al peritoneo.

- ***Epatectomia***

Una volta completata l'incisione si procede con la sezione e legatura del legamento rotondo e sezione del legamento falciforme. Prima dell'inizio dell'epatectomia, si può posizionare il retrattore addominale.

Si procede quindi all'isolamento degli elementi del peduncolo epatico, iniziando la dissezione lateralmente con l'identificazione della VBP (via biliare principale).

L'approccio chirurgico del legamento epatoduodenale può risultare tecnicamente molto impegnativo, in alcuni casi il riconoscimento e isolamento delle strutture è reso assai complesso dalla presenza di pacchetti linfonodali e da un ricco plesso di circoli venosi e linfatici collaterali, nonché di aderenze espressioni di precedenti interventi chirurgici.

La VBP viene preparata e sezionata tra legature. Si identifica e prepara l'arteria epatica propria e i suoi rami di biforcazione, che vengono legati e sezionati il più distalmente possibile. L'arteria epatica viene quindi isolata fino all'emergenza dell'arteria gastroduodenale e preparata per la successiva anastomosi. La vena porta viene scheletrizzata, sezionando il tessuto connettivo e linfatico residuo del peduncolo epatico.

Previa sezione dei legamenti triangolari e coronari di destra e di sinistra e completa mobilizzazione del fegato, si procede all'isolamento della vena cava inferiore infra-epatica; questo passaggio viene eseguito con modalità differenti a seconda che si applichi la tecnica "convenzionale", con cross-clampaggio cavale totale e impiego del *by-pass* veno-veno per la circolazione extracorporea oppure la tecnica "*piggy-back*" con conservazione della vena cava inferiore.

Tecnica convenzionale

Il tratto infra-epatico della vena cava inferiore viene isolato nel suo decorso retroperitoneale e mobilizzato lateralmente e posteriormente; durante la mobilizzazione del lato destro, è importante riconoscere la vena surrenalica destra che può essere legata e sezionata.

Una volta completata la mobilizzazione della vena cava inferiore, si procede con l'incannulamento della vena safena e ascellare di sinistra, precedentemente preparate e isolate. Viene clampata, sezionata e incannulata la vena porta con inizio della circolazione extracorporea. Il *by-pass* veno-veno ha lo scopo di evitare gli squilibri emodinamici che deriverebbero dal clampaggio cavale e

portale totale, con conseguente alterazione della portata cardiaca e danni conseguenti alla congestione venosa splancnica.

Il circuito del *by-pass* è costituito da tre cannule in continuità con altrettanti tubi; le cannule femorale e portale confluiscono tramite un raccordo a “y” in un unico tubo, che viene applicato alla parte frontale della “campana” della pompa, mentre lateralmente alla campana verrà inserito il tubo della cannula ascellare. Il sangue del distretto splancnico e cavale inferiore, viene immesso nel circuito dalle cannule femorale e portale e viene convogliato dalla pompa nel distretto cavale superiore attraverso la cannula ascellare. Il circuito viene preparato sterilmente prima del termine dell’epatectomia, riempiendo i tubi e la campana con soluzione fisiologica sterile; è fondamentale verificare l’assenza di bolle di aria all’interno del circuito stesso, prima che esso entri in funzione per evitare fenomeni embolici. Al tubo ascellare, viene applicato un flussimetro che permette al perfusionista di regolare la velocità della pompa durante l’intervento.

Una volta attivato il circuito e verificato il suo funzionamento, la vena cava inferiore viene clampata al di sopra e al di sotto del fegato che viene asportato. La cuffia della vena cava nativa viene preparata e si confeziona l’anastomosi tra la vena cava del ricevente e la vena cava sovra-epatica del donatore con una sutura continua in materiale non riassorbibile.

Si procede confezionando l’anastomosi tra la vena cava sottoepatica del donatore e la vena cava soprarenale del ricevente con una sutura continua in materiale non riassorbibile.

Tecnica *piggy-back*

In questa tecnica la vena cava inferiore viene separata dalla faccia posteriore del fegato, legando e sezionando i vasi venosi retro-epatici, gli osti dei quali vengono trafissi con punti di polene 4/0 o 5/0. Si seziona il legamento venoso rendendo il fegato completamente libero e in continuità esclusivamente con le vene sovra-epatiche.

Il *clamp* vascolare viene posizionato tangenzialmente alla vena cava inferiore, non interrompendo completamente il ritorno venoso al cuore, e comprendente un tratto il più lungo possibile delle vene sovra-epatiche. Viene preparata la cuffia delle sovra-epatiche sezionando lo sperone di tessuto che separa l’ostio comune di vena sopraepatica sinistra e mediana dall’ostio della vena sopraepatica destra, creando un unico ostio. L’anastomosi cavale viene eseguita tra la vena cava sovra-epatica del donatore e lo sbocco cavale delle vene sovra-epatiche del ricevente, mentre la vena cava sottoepatica del donatore viene suturata. Talora, tuttavia, la vena sovra-epatica destra può trovarsi su un piano molto più caudale rispetto alle vene sovra-epatiche media e sinistra, rendendo impossibile comprendere le tre vene nel *clamp* e permettendo di eseguire l’anastomosi solamente con il tronco comune delle vene media e sinistra e suturando la vena di destra.

Nella tecnica *piggy-back*, durante il confezionamento dell'anastomosi cavale, la vena porta viene clampata e sezionata, con conseguente temporanea congestione splancnica.

Piggy-back latero-laterale

Esiste una variante della tecnica del *piggy-back*, introdotta da Belghiti, che prevede l'esecuzione di un'anastomosi latero-laterale tra la vena cava retro-epatica del donatore e la vena cava del ricevente. La tecnica chirurgica prevede ugualmente l'epatectomia con conservazione della vena cava retro-epatica del ricevente, mentre le tre vene sovra-epatiche non vengono preparate e clampate per l'anastomosi ma vengono suture con sopraggiti in polipropilene o con suturatrice meccanica vascolare. Si procede quindi al clampaggio cavale tangenziale longitudinale sul ricevente, preservando un buon flusso cavale, e si confeziona un'anastomosi latero-laterale tra le due vene cave sfruttando quasi tutta la lunghezza della vena cava del donatore. I due estremi cavali superiore e inferiore del donatore vengono suturati durante la chirurgia di banco.

Rispetto alla tecnica classica, la tecnica *piggy-back* presenta vari vantaggi:

- Il mantenimento del flusso cavale, con buona stabilità emodinamica e la possibilità di evitare l'uso del *by-pass* venoso;
- Il mantenimento dell'integrità della regione retro-cavale e surrenalica destra;
- L'esecuzione di un'unica anastomosi cavale, con più breve fase anepatica e minore ischemia calda.

L'anastomosi portale termino-terminale viene confezionata con una sutura continua di prolene 5/0 o 6/0, lasciando un "*growth factor*" al momento di annodare la sutura onde evitare una stenosi anastomotica.

Prima della rivascolarizzazione, il fegato viene perfuso con una soluzione di albumina al 20%, attraverso un catetere inserito nella vena porta. Al termine si procede alla riperfusione vascolare dell'organo trapiantato rimuovendo le *clamps* cavali e portale. Alla riperfusione dell'organo, è solitamente necessario procedere all'emostasi di eventuali punti di sanguinamento a livello delle anastomosi, dei vasi sezionati al momento del prelievo dell'organo, dal letto della colecisti.

L'anastomosi arteriosa può essere eseguita a vari livelli in base alle preferenze dell'operatore o alle caratteristiche del vaso, in genere tra l'arteria epatica comune del donatore e l'arteria epatica comune del ricevente a livello dell'emergenza dell'arteria gastroduodenale per poter sfruttare un lume più ampio; a seconda del diametro del vaso l'anastomosi arteriosa può essere confezionata con sutura continua o a punti staccati in monofilamento 6/0 o 7/0.

In alcune circostanze, l'arteria epatica del ricevente può non essere idonea per un'anastomosi diretta. Le condizioni che più spesso ne precludono l'utilizzo sono il calibro del vaso troppo piccolo, per la

presenza di una voluminosa arteria epatica destra accessoria a origine dall'arteria mesenterica superiore, o per una alterazione strutturale della parete del vaso causata da una embolizzazione intra-arteriosa praticata prima del trapianto in presenza di un epatocarcinoma. In questi casi si può ovviare eseguendo una anastomosi arteriosa con l'arteria splenica del ricevente, che viene isolata e preparata per un tratto di circa 2 cm dal tripode celiaco e su cui viene anastomizzata o direttamente o lateralmente l'arteria epatica del donatore.

Altra possibilità è l'interposizione tra l'arteria epatica del donatore e l'aorta del ricevente di un segmento di arteria iliaca detto "*jump graft*", prelevato dal donatore; l'arteria iliaca viene anastomizzata termino-lateralmente sull'aorta sotto-renale del ricevente e termino-terminalmente al suo capo distale con l'arteria epatica del *graft*.

L'intervento viene completato con un'anastomosi coledoco-coledocica termino-terminale con punti staccati PDS 6/0. A protezione dell'anastomosi biliare viene posizionato in molti centri un tubo a T di Kehr che viene fatto uscire dalla parete del coledoco circa 1 o 2 cm al di sotto dell'anastomosi; il tubo di Kehr verrà rimosso dopo circa 3 mesi dal trapianto.

In caso di carente vascolarizzazione dei monconi coledocici o in caso di trapianti eseguiti per patologie come la colangite sclerosante o la cirrosi biliare secondaria, viene eseguita un'anastomosi bilio-digestiva con ansa alla Roux.

Un'emostasi accurata, il posizionamento di drenaggi tubolari in sede sottodiaframmatica, sottoepatica e nello scavo pelvico e l'esteriorizzazione del capo distale del tubo di Kehr completano l'intervento.[3]

1.4.2 Decorso Post-operatorio

Il decorso post-operatorio si svolge in terapia intensiva, dove il paziente solitamente resta intubato e ventilato meccanicamente soltanto per il tempo minimo indispensabile.

Non appena le condizioni generali lo permettono si procede all'estubazione e ritorno in respiro spontaneo, il paziente riprende gradualmente a bere e mangiare, stimolando così una rapida ripresa della canalizzazione. Naturalmente questo avviene in condizioni ideali, a volte la ripresa non è così rapida e varia a seconda della risposta soggettiva dell'organismo.

La permanenza in terapia intensiva può variare da poche ore fino a diverse settimane, e sono tanti i fattori non prevedibili che ne influenzano la durata. Quando le condizioni generali lo consentono, il paziente viene trasferito nel reparto di degenza. Qui viene monitorato e controllato con esami ematochimici per valutare la ripresa funzionale dell'organo trapiantato, che a volte può essere più lenta.

Durante la degenza il paziente viene sottoposto a monitoraggio ecografico quotidiano del fegato per controllarne la vascolarizzazione. Viene iniziata quanto prima la terapia immunosoppressiva, per contrastare la fisiologica reazione di rigetto da parte del sistema immunitario del ricevente, con farmaci che vengono periodicamente dosati nel sangue per mantenere un livello adeguato a bloccare la risposta immunitaria e impedendo così il rigetto. Tale condizione di immunodepressione necessita l'uso di alcune precauzioni igieniche, quali la mascherina per il ricevente, e dei copri vestiti per i visitatori utili per evitare il propagarsi di eventuali fonti infettive. Il paziente viene mobilitato quanto prima con l'ausilio di fisiatra e fisioterapista, e si alimenta in maniera completa senza particolari restrizioni. Non appena gli esami ematochimici e le condizioni cliniche lo permettono, il paziente viene dimesso con una serie di consigli e regole comportamentali da seguire. Al momento della dimissione l'avventura legata al trapianto non è terminata. Le norme igieniche, le precauzioni, la rigorosa attenzione alla terapia e le visite di controllo rappresentano la priorità assoluta nella vita del paziente che ha il dovere di rispettare sia l'organo ricevuto, sia l'impegno che tutto il sistema trapiantologico ha profuso per consentirgli di ritornare a una vita normale.[77]

1.4.3 Immunosoppressione dopo trapianto di fegato

Le prime terapie anti-rigetto per trapianto di fegato, erano basate sull'utilizzo di Azatioprina, Corticosteroidi e Globuline anti-timociti, tuttavia i risultati furono deludenti, con un elevato tasso di rigetti. L'introduzione della Ciclosporina nel 1980 determinò una netta riduzione di questi ultimi dal 15% al 2-5%.

- La **Ciclosporina e il Tacrolimus (FK 506)**, introdotti nella pratica clinica negli anni '90, sono inibitori della calcineurina, una serin-treonin-fosfatasi coinvolta nell'attivazione di vari fattori di trascrizione. Nei linfociti T attivati l'inibizione della calcineurina provoca l'arresto della trascrizione di varie citochine, tra le quali la IL-2, il cui compito è fondamentale nell'attivazione dei processi di risposta immunitaria. Il tacrolimus è 10-100 volte più potente della ciclosporina A nell'inibire la risposta immunitaria. Le dosi da somministrare dei farmaci vengono stabilite in funzione delle loro concentrazioni ematiche, che vanno valutate a intervalli di tempo regolari, tendenzialmente per il tacrolimus è di 8-10 ng/ml. Entrambi i farmaci sono metabolizzati a livello epatico dal sistema del citocromo P450 IIIA; è possibile quindi che si generino interazioni con altri farmaci che ne aumentano (eritromicina, fluconazolo, verapamil, cimetidina) o ne riducono (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) le concentrazioni ematiche. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono molteplici: la nefrotossicità è dovuta sia a un danno dose-dipendente del tubulo renale che a una azione vasospasmizzante a carico dell'arteria renale. Altri effetti collaterali sono l'ipertensione arteriosa, l'intolleranza glucidica, i danni neurologici (tremore) e, per la ciclosporina, l'iperplasia gengivale e l'irsutismo.

- L'**Everolimus e il Sirolimus**, sono inibitori di mammalian target of rapamycin (mTOR-I), sono farmaci immunosoppressori largamente utilizzati nei pazienti trapiantati. Il principale meccanismo di azione di tali molecole è l'inibizione della protein chinasi mammalian target of rapamycin (mTOR) coinvolta nella proliferazione linfocitaria. Inoltre, l'interazione tra mTORC1, mTORC2 e PI3K conferisce a questi farmaci una azione antineoplastica, il che rende il farmaco fortemente indicato in caso di paziente sottoposto a trapianto di fegato per malattia neoplastica. Alla luce delle loro specifiche caratteristiche farmacologiche queste molecole sono una valida alternativa agli inibitori delle calcineurine nella terapia di mantenimento post-trapianto, in particolare nei pazienti in cui è presente un danno cronico del graft. Tuttavia, come la maggior parte dei farmaci immunosoppressivi, anche l'utilizzo di queste molecole si può associare all'insorgenza di effetti collaterali (patologie polmonari, tossicità ematologica, dismetabolismi, linfedema). La maggior parte degli eventi avversi sono dose correlati e quasi sempre reversibili. Le dosi da somministrare dei farmaci vengono stabilite in funzione delle loro concentrazioni ematiche, che vanno valutate a intervalli di tempo regolari con un livello target minimo di 3 ng/mL.
- Il **MMF (Micofenolato mofetile)** agisce inibendo la proliferazione dei linfociti T attivati, tramite l'inibizione del metabolismo purinico. Il principale effetto collaterale di questo farmaco è gastrointestinale (diarrea).
- L'**Azatioprina** è un derivato della mercaptopurina e funziona come un analogo strutturale ed un antimetabolita. Poiché tale farmaco viene metabolizzato tramite l'azione dell'enzima xantina-ossidasi, bersaglio molecolare dell'allopurinolo, farmaco utilizzato per la gotta, la combinazione di tali farmaci può provocare una grave tossicità da azatioprina, con l'insorgenza di una severa mielosoppressione.
- Le **ALG** (Immunoglobuline rivolte contro i linfociti), **ATG** (contro i timociti) e gli **anticorpi monoclonali anti-linfociti T** (OKT3, basiliximab zenapax) sono utilizzati in vari centri sia nell'induzione dell'immunosoppressione che nel trattamento dei rigetti acuti post-trapianto resistenti all'uso di boli di cortisonici. I corticosteroidi rappresentano la prima classe di agenti ormonali di cui è stata descritta l'azione linfocitolitica. Il meccanismo d'azione di questi farmaci va a interagire con i sistemi immunologici a vari livelli: essi determinano una riduzione del numero e delle dimensioni delle cellule linfoidi, inibiscono la produzione di mediatori dell'infiammazione come il PAF (Fattore di Attivazione delle Piastrine), i leucotrieni e le prostaglandine, inibiscono la chemiotassi di monociti e neutrofili, causano linfopenia e neutropenia, non per azione citotossica diretta, quanto per alterazione della diffusione di queste popolazioni cellulari. Vengono comunemente utilizzati nella terapia immunosoppressiva combinata, oltre che nel trattamento degli episodi di rigetto acuto, dove vengono somministrati in bolo endovenoso.
- I **Glucocorticoidi** provocano numerosi effetti collaterali, soprattutto quando usati cronicamente; intolleranza glucidica, ipertensione arteriosa, osteoporosi, riduzione delle masse muscolari, aumento ponderale con obesità centrale, facies lunaris, striae rubrae, psicosi, cataratta, glaucoma, fino all'insorgenza di una sindrome di Cushing iatrogenica.

Tutti i farmaci immunosoppressori presentano come effetti collaterali estremamente gravi l'insorgenza di infezioni di qualunque natura (batteri, virus, funghi) e un rischio aumentato di andare incontro a neoplasie, sia di natura ematologia (linfomi) che non. L'uso di altri farmaci come il sirolimus e l'azatioprina è legato alla presenza di tossicità soprattutto rivolta verso i calcineurici e viene valutato caso per caso.[3]

1.5 PRELIEVO

1.5.1 Soluzioni di conservazione

La tecnica chirurgica del prelievo si basa sulla refrigerazione degli organi in situ. Dopo una breve fase chirurgica "a cuore battente", limitata alla ricognizione dei diversi organi da prelevare e alla preparazione dei siti di incannulazione, tutti gli organi vengono "lavati" contemporaneamente a partire dall'aorta. Vengono poi prelevati e conservati sino al momento del trapianto.

Il principio base della conservazione degli organi è basato sul rapido raffreddamento (ipotermia) in quanto l'abbassamento della temperatura dei tessuti a circa 4°C riduce dell'89% il consumo di ossigeno delle cellule e adatta il metabolismo alla situazione di anossia provocato dal prelievo stesso. La distribuzione omogenea dell'ipotermia viene realizzata perfondendo con una soluzione refrigerante gli organi attraverso i loro vasi afferenti. Inoltre, grazie alla loro composizione chimica, le soluzioni di perfusione potenziano l'effetto dell'ipotermia contrastando i danni del freddo sulle cellule.

Le soluzioni di conservazione oggi maggiormente utilizzate sono la soluzione dell'università del Wisconsin (UW) e la soluzione di Celsior®.

Tecnica di prelievo da donatore a cuore battente

Viene eseguita un'incisione giugulo-pubica con sternotomia e posizionato un divaricatore sternale ed addominale ortostatico. Si procede quindi all'attenta ispezione degli organi toracici e addominali. Viene attentamente ispezionato il fegato per rilevarne il colore, l'aspetto, la consistenza, eventuali irregolarità o masse intraparenchimali.

Viene eseguito un esame istologico bioptico epatico in caso di fattori di rischio (età del donatore avanzata, steatosi visibile all'ecografia, pregresse infezioni virali da HBV o HCV, ipotensioni prolungate, ecc.).

Il primo tempo chirurgico prevede l'ampio scollamento del colon lungo la doccia parieto-colica destra e la mobilizzazione dell'ileo; segue un'ampia kocherizzazione del duodeno sino alla completa

esposizione della vena cava inferiore sottoepatica. Quest'ultima viene liberata dal tessuto lasso circostante, in particolare a livello dell'emergenza delle vene renali.

La vena cava sotto-epatica viene quindi circondata e caricata su fettuccia subito cranialmente alle vene renali. Si localizza quindi l'aorta addominale che deve essere ispezionata manualmente per valutarne le pareti ricercando l'eventuale presenza di ectasie o di placche ateromasiche.

Si procede alla scheletrizzazione di un tratto di circa 3-4 cm di aorta al di sopra della biforcazione iliaca; quindi si localizza l'arteria mesenterica inferiore che viene legata per evitare l'inutile perfusione colica con soluzione di preservazione nella fase successiva.

Previa dimostrazione dell'assenza di arterie polari renali a origine iliaca, l'aorta viene caricata su due lacci robusti a almeno 3-4 cm di distanza l'uno dall'altro, che serviranno per la sua legatura e per assicurare la cannula aortica per la perfusione. Mediante trazione verso l'alto dei due lacci è possibile ricercare e legare i rami lombari che originano a tale livello dalla parete posteriore. Il passo successivo è facoltativo e viene eseguito se si desidera eseguire una doppia perfusione aortica e portale. Viene isolata la vena mesenterica inferiore in prossimità del legamento di Treitz, preparata per un tratto di circa 3 cm e caricata per permettere l'incannulamento per la perfusione.

Si procede quindi all'isolamento dell'aorta sopra-celiaca. Si seziona il legamento triangolare sinistro del fegato con particolare attenzione a evitare lesioni delle vene diaframmatiche. Lo stomaco viene retratto lateralmente ponendo in trazione il legamento gastroepatico. In questa fase deve essere riconosciuta l'eventuale presenza di un'arteria epatica sinistra a origine anomala dall'arteria gastrica sinistra, che dovrà essere attentamente preservata.

Il legamento gastro-epatico viene sezionato e il lobo epatico sinistro mobilizzato verso l'alto per poter accedere ai pilastri diaframmatici che incrociano anteriormente l'aorta sottodiaframmatica. Le fibre del pilastro diaframmatico destro vengono sezionate fino a poter esporre la parete aortica.

Tale tratto di aorta viene quindi preparato e caricato su fettuccia. Se tale manovra dovesse presentarsi troppo indaginoso, in particolare in donatori molto robusti o in presenza di un'aorta ectasica o con pareti apparentemente fragili, può essere prudente il semplice posizionamento di un angiostato sul tratto di aorta sopra-celiaca, senza che venga preliminarmente circondata, al momento dell'inizio della perfusione. Il clampaggio dell'aorta sopra-celiaca può essere effettuato anche nel suo tratto intratoracico.

La fase successiva prevede l'isolamento dell'ilo epatico che è tuttavia facoltativo e può ridursi alla sola sezione distale del coledoco. Qualora le condizioni emodinamiche del donatore lo permettano, è possibile isolare gli elementi del peduncolo epatico, previa sezione del foglietto peritoneale che lo avvolge.

È invece di fondamentale importanza il riconoscimento di un'eventuale arteria epatica destra a origine anomala dall'arteria mesenterica superiore, evidenziabile attraverso la rivelazione di una pulsatilità lungo il margine postero- laterale del peduncolo epatico. L'assenza di tale pulsatilità non deve comunque portare a escludere definitivamente la presenza di un ramo anomalo che deve in ogni caso essere sempre sospettata nelle fasi successive del prelievo.

Viene infine aperto il fondo della colecisti per consentire il lavaggio del lume con soluzione fisiologica. Le fasi preliminari di isolamento e preparazione delle strutture sono a questo punto terminate. Previa eparinizzazione sistemica (2cc/Kg), si procede dapprima all'incannulamento della vena mesenterica inferiore, qualora previsto, avendo cura di posizionarne la punta a circa 2 cm dalla biforcazione portale.

Viene quindi legata l'aorta distale a livello della biforcazione iliaca e, attraverso un'arteriotomia trasversale, viene introdotta nel tratto prossimale la cannula, che viene fissata con il secondo laccio precedentemente posizionato. La cannula (o entrambe in caso di doppia perfusione aortica e portale) viene collegata al deflussore per la perfusione con soluzione di preservazione.

Si lega il laccio sull'aorta sopra-celiaca precedentemente posizionato (o in alternativa si posiziona un angiostato a livello dell'aorta toracica discendente). Si avvia quindi la perfusione degli organi addominali attraverso la cannula aortica (e portale, quando previsto) con la soluzione di preservazione fredda.

Le cavità addominale e toracica vengono quindi riempite di abbondante quantità di ghiaccio e soluzione fisiologica fredda.

La perfusione aortica (ed eventualmente portale) provocherà il raffreddamento degli organi addominali, insieme con l'introduzione di ghiaccio e di soluzione fisiologica fredda in addome. Da questo momento in poi le manovre dovranno essere rapide ed essenziali per ridurre al minimo la durata dell'ischemia fredda del fegato. Se non è stata eseguita la scheletrizzazione dell'ilo epatico durante la fase precedente, questa viene affrontata nella "fase fredda".

Si seziona dapprima il coledoco distalmente. Si isola quindi l'arteria epatica propria e l'arteria gastroduodenale; quest'ultima viene sezionata distalmente, previa legatura, e utilizzata come trazione. Si segue l'arteria epatica comune lungo il margine superiore del pancreas. Si isola l'arteria splenica che viene anch'essa legata e sezionata a circa 3-4 cm dalla sua origine. Si seziona quindi completamente il legamento gastroepatico rimanendo molto vicini alla piccola curvatura gastrica allo scopo di non ledere un eventuale ramo sinistro diretto al fegato proveniente dall'arteria gastrica sinistra. Si solleva la matassa intestinale verso l'alto in modo da esporre l'inserzione del mesentere: a circa 4-5 cm al di sopra di questo, dopo aver inciso il foglietto peritoneale mesenteriale, l'arteria mesenterica superiore viene individuata, circondata e legata.

La sua sezione distalmente al laccio consente di preservare un eventuale ramo epatico destro che origina dall'arteria mesenterica superiore. Utilizzando il laccio annodato su tale arteria e trazionando quest'ultimo verso l'alto, si procede nella dissezione fino alla scheletrizzazione di tutto il tratto di arteria mesenterica superiore fino al punto di emergenza dall'aorta. Immediatamente al di sotto della sua emergenza, si transeziona l'aorta lungo un piano inclinato di 45 ° che va dal basso verso l'alto; è necessario porre cura di non ledere inavvertitamente le arterie renali che decorrono poco al di sotto.

Utilizzando ancora il laccio apposto sull'arteria mesenterica superiore, questa viene trazionata a destra e in alto mentre l'aiuto trazione il blocco duodenopancreatico verso sinistra. Qualora vi fosse bisogno di un tratto di vena porta molto lungo il pancreas può essere sezionato a livello dell'istmo in modo da poter utilizzare il tratto retro-pancreatico della vena mesenterica superiore.

Si procede poi alla sezione della vena porta o, come detto sopra, della vena mesenterica superiore, rimuovendo la cannula eventualmente precedentemente introdotta.

L'arteria splenica precedentemente sezionata viene trazionata verso destra insieme all'arteria mesenterica superiore. In questo modo è possibile seguire l'aorta che viene sezionata in modo da ottenere un patch comprendente l'arteria mesenterica superiore (e il suo eventuale ramo destro per il fegato), il tripode celiaco con l'arteria epatica, l'arteria splenica sezionata a circa 3 cm dalla sua origine e l'arteria gastrica di sinistra sezionata molto distalmente con l'eventuale ramo sinistro per il fegato.

Avendo sezionato tutti gli elementi dell'ilo (coledoco, porta, aorta comprensiva della/e arterie epatiche con patch aortico), la fase di rimozione del fegato è pressoché ultimata. Si incide il diaframma intorno alla vena cava sovra-epatica che viene protetta introducendo il dito indice e medio nel suo lume. Si procede alla sezione della cupola diaframmatica verso il basso a destra. La sezione diaframmatica procede nel piano posteriore con la transezione del surrene destro e più medialmente con la sezione della cava sottoepatica sopra l'origine della vena renale destra ove era stata precedentemente caricata con una fettuccia come punto di repere.

Si completa la sezione del grosso tratto di diaframma tagliando le fibre muscolari del pilastro posteriore. È possibile a questo punto la rimozione del fegato, completamente liberato dalle strutture adiacenti. Esso verrà riposto tempestivamente in un sacchetto contenente soluzione fredda e ulteriormente perfuso con circa 500 cc della stessa soluzione di preservazione attraverso una cannula introdotta nella vena porta. La via biliare viene irrigata ulteriormente con soluzione di preservazione. Il fegato viene poi confezionato per il trasporto in ghiaccio.

Nella chirurgia di banco per la preparazione del fegato non ci si potrà limitare alla rimozione del tessuto cellulo-adiposo, muscolare (diaframma) e linfatico in eccesso. Sarà infatti necessario controllare tutte le strutture vascolari e apportare le eventuali riparazioni o correzioni chirurgiche sia

per quanto concerne le piccole lesioni o lacerazioni a carico degli elementi vascolari che possono essere provocate in sede di prelievo, sia per modificare opportunamente le anomalie vascolari riscontrate. Prima di procedere alle eventuali ricostruzioni arteriose è opportuno effettuare un'accurata preparazione della vena cava, rimuovendo da questa il tessuto adiposo, il residuo di surrene e il tratto di diaframma.

È di importanza vitale assicurarsi che la vena cava non presenti lacerazioni, a volte molto piccole e difficilmente individuabili se non con un riempimento della stessa con soluzione di preservazione e con prova di tenuta. Le eventuali lesioni riscontrate devono essere opportunamente suturate. La vena surrenalica viene legata, così come ogni piccola vena diaframmatica. La fase di preparazione della vena cava deve essere estremamente accurata poiché, al termine dell'impianto del fegato, ogni eventuale sanguinamento da questa struttura durante la fase di rivascolarizzazione sarà difficilmente controllabile a causa della situazione anatomica posteriore che ne rende difficile l'accesso.

La fase successiva prevede la preparazione della vena porta, che deve essere scheletrizzata per 2-3 cm circa. Anche il moncone venoso portale deve essere sottoposto a prova di tenuta. In tal modo risultano facilmente individuabili eventuali piccoli collaterali e/o lacerazioni non viste che dovranno essere legate o suturate. La terza fase prevede un'accurata valutazione dell'asse arterioso. L'ostio dell'arteria mesenterica superiore verrà sezionato lungo il suo asse longitudinale alla ricerca dell'origine di un eventuale ramo destro. Viene recitato l'abbondante patch di aorta confezionando una losanga romboidale di circa 2 cm di diametro massimo.

Si procede alla legatura del moncone di arteria splenica e del moncone di arteria gastrica sinistra; le legature dovranno essere effettuate non troppo vicine all'ostio per non creare possibili dissezioni (soprattutto in quei donatori che presentano alterazioni vascolari ateromasiche). Tuttavia, le stesse legature non devono nemmeno essere troppo lontane dall'ostio per non creare grossolani "cul di sacco".

La scheletrizzazione del peduncolo arterioso proseguirà fino a incontrare il ramo gastroduodenale, già legato durante il prelievo, ed eventualmente l'arteria gastrica destra, non sempre presente. Non vi sono sostanziali differenze allorquando sia presente un ramo epatico per il lobo sinistro che origina dall'arteria gastrica sinistra. È importante inoltre, qualora si preservi l'arteria gastrica sinistra con il suo ramo sinistro, ricercare e legare attentamente tutte le piccole e numerose collaterali. Queste ultime andranno individuate mediante ripetute prove di irrigazione con soluzione di perfusione introdotta dall'ostio del tripode celiaco.

In presenza di un ramo epatico destro a origine dall'arteria mesenterica superiore esistono una serie soluzioni tecniche atte a creare la costituzione di un unico tronco arterioso comune da utilizzare in sede di anastomosi con l'arteria epatica del ricevente. Qualora il calibro del ramo destro sia consistente, si può procedere in prima istanza al confezionamento di un'anastomosi termino-terminale

tra il ramo destro e il moncone di arteria splenica. In questo caso il tripode celiaco diverrà un tronco comune. Se il ramo destro ha un calibro sottile è possibile anastomizzarlo con il moncone di arteria gastrica sinistra o talvolta con il moncone di arteria gastroduodenale.

Terminata la fase di preparazione del fegato, è importante preparare i *graft* arteriosi e venosi iliaci. Tale procedura assume particolare importanza nel trapianto epatico poiché con una certa frequenza l'arteria epatica del ricevente viene giudicata troppo sottile o comunque non idonea a supportare un valido flusso al neo-fegato; in questi casi la tecnica di rivascolarizzazione consiste nell'impianto sull'aorta addominale sotto-renale del ricevente di un *graft* iliaco anastomizzando in senso termino-laterale l'iliaca comune sull'aorta e in senso termino-terminale l'iliaca esterna sull'asse arterioso del donatore.

Talvolta una trombosi portale nel ricevente impone una rivascolarizzazione portale con l'utilizzo di un segmento venoso iliaco che viene anastomizzato sulla vena mesenterica superiore del ricevente, in genere in senso latero-terminale.[78]

Tecnica di prelievo da donatore a cuore fermo (DCD)

Data la scarsità di organi disponibili alla donazione, sono state sviluppate tecniche e protocolli che permettessero utilizzare organi e tessuti provenienti da donatori a cuore fermo.

In Italia, la donazione a cuore fermo può avvenire solo dopo che un medico abbia certificato la morte mediante l'esecuzione di un elettrocardiogramma piatto protratto per un tempo di almeno 20 minuti (nella maggior parte dei Paesi europei questo tempo è di 5 minuti). Questo è considerato il tempo di anossia, trascorso il quale vi è certamente una irreversibile perdita delle funzioni dell'encefalo e quindi la morte dell'individuo. Una volta accertata la morte, il prelievo di organi da un donatore a cuore fermo a scopo di trapianto si presenta come una procedura complessa dal punto di vista organizzativo, a partire dal sistema di emergenza sanitaria territoriale e dalle équipes di medici e operatori sanitari coinvolti nelle diverse procedure. Al pari della donazione di organi e tessuti su soggetti di cui è stata accertata la morte con criteri neurologici (cosiddetta morte encefalica), anche quella a cuore fermo è strettamente regolamentata dalla Legge 29 dicembre 1993 n. 578 e dal D.M. 11 aprile 2008 n. 136 che aggiorna il D.M. 22 agosto 1994 n. 582.[79]

Ci sono tre categorie di donatori DCD secondo Maastricht:

1. ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO NON TESTIMONIATO
 - Intraospedaliero
 - Extraospedaliero (nessuna manovra di RCP)
2. ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO TESTIMONIATO
 - Intraospedaliero

- Extraospedaliero (RCP inefficace)

3. MORTE CARDIOCIRCOLATORIA ATTESA

Interruzione/limitazione delle cure per evidente futilità, secondo le raccomandazioni della Società Italiana di Anestesia e Rianimazione e il Codice Deontologico (art.16 del vigente “Codice di deontologia medica”, conforme all’attuale legislazione e alla sua applicazione giurisprudenziale, commi 40-41 dell’art. 1 della L. 76/2016)

Nell’ambito delle categorie si possono distinguere 2 gruppi di donatori:

NON CONTROLLATI (uncontrolled DCD): si intendono i soggetti nei quali la morte per arresto cardiaco avviene in modo improvviso, solitamente al di fuori dell’ospedale o in Pronto Soccorso, in situazioni in cui, da un lato, non è possibile controllare l’evento acuto che determina la morte, dall’altro, non è possibile studiare clinicamente il paziente come potenziale donatore. In questi pazienti i tempi di ischemia sono inevitabilmente lunghi.

CONTROLLATI (controlled DCD): La morte di questi pazienti è prevedibile e attesa dopo un certo tempo dalla sospensione dei trattamenti; su tali pazienti è possibile eseguire accertamenti diagnostici finalizzati alla valutazione clinica di idoneità alla donazione . Possono appartenere a questa categoria anche i potenziali donatori che vanno in ACC irreversibile in condizioni di morte encefalica (durante o dopo l'accertamento della morte con criteri neurologici).

La procedura inizia con 20 min di ECG piatto, a cui fa seguito l’incannulazione delle due arterie e di una vena femorale. Inizia la NRP durante la quale è possibile valutare gli organi da prelevare: si inseriscono i dati del paziente sul donor manager e si prosegue con gli esami necessari per inserire il paziente sul portale dei donatori.[80]

1.6 COMPLICANZE

1.6.1 Complicanze precoci

- a. **PNF (Primary Non Function o Mancata ripresa funzionale del fegato)**: è una evenienza poco frequente (10%) ma possibile. A volte il fegato trapiantato, nonostante gli esami e le valutazioni fatti sul donatore, non riprende a funzionare adeguatamente: il paziente non recupera la sua autonomia e necessita di cure intensive prolungate e sostitutive delle funzioni che l'organo trapiantato dovrebbe svolgere. In questo caso sarà necessario reperire un altro organo per un ritrapianto in urgenza.
- b. **Trombosi dell'arteria o delle vene del fegato**: una delle fasi più delicate dell'intervento è il collegamento (anastomosi) delle arterie e delle vene del fegato a quelle del ricevente. Le anastomosi si possono occludere privando l'organo trapiantato dell'afflusso di sangue necessario al suo funzionamento; tale condizione anche se non frequente (7-10%) non è compatibile con la sopravvivenza dell'organo, per cui si deve re-intervenire cercando di ricanalizzare le anastomosi occluse per via radiologica o eventualmente chirurgica. Se questi interventi non riescono a ripristinare il flusso sanguigno si rende necessario un ritrapianto in urgenza.
- c. **Emorragie addominali, perforazioni intestinali**: nell'immediato post-operatorio, si possono verificare emorragie addominali o perforazioni intestinali, che necessitano entrambe di un ulteriore intervento chirurgico.
- d. **Complicanze della ricostruzione delle vie biliari**: il ripristino della continuità della via biliare tra il fegato e il ricevente può essere complicata da perdite (fistole) o restringimenti (stenosi). Tali complicanze, variamente frequenti in quanto si manifestano in circa il 4-60% dei pazienti, possono essere corrette con procedure endoscopiche (posizionamento di endoprotesi biliari), con tecniche di radiologia interventistica (posizionamento di drenaggi biliari percutanei trans-epatici), o interventi chirurgici a seconda delle necessità cliniche.
- e. **Rigetto**: il sistema immunitario, che normalmente ci difende dalle infezioni, aggredisce gli organi trapiantati come agenti estranei e cerca di distruggerli. Nonostante l'uso di farmaci antirigetto, più della metà dei pazienti ha almeno un episodio di rigetto che viene solitamente diagnosticato sulla base degli esami del sangue e confermato con l'esecuzione di una biopsia del fegato (prelievo di un frammento di fegato mediante un ago di grosso calibro). Il rigetto può essere acuto o cronico. Quello acuto è il più frequente, può presentarsi più volte, e di solito può essere curato mediante l'aumento del dosaggio dei farmaci antirigetto. In alcuni casi possono rendersi necessarie terapie aggiuntive con steroidi o anticorpi monoclonali.
- f. **Infezioni**: la necessità di somministrare farmaci che, per prevenire il rigetto, riducono le difese immunitarie, apre la porta a vari tipi di infezioni.

1.6.2 Complicanze tardive

A distanza dal trapianto possono presentarsi diverse problematiche, che necessitano di cure specifiche e tempestive per una pronta guarigione. Tra queste ricordiamo le più frequenti, che è giusto conoscere per saperle prontamente riconoscere.

- a) **Infezioni**: già evidenziate tra le complicanze precoci, possono manifestarsi anche a distanza dal trapianto.
- b) **Rigetto**: si può presentare in forma acuta anche a distanza di decenni. Frequentemente è correlato a una minore attenzione alla terapia immunosoppressiva, risulta essere più subdolo come manifestazione clinica e meno evidente, per cui il paziente non se ne accorge se non tardivamente nella sua evoluzione in rigetto cronico. Il rigetto cronico risponde poco ai farmaci antirigetto, e frequentemente porta al ritrapianto.
- c) **Recidiva di malattia**: quando il trapianto viene eseguito per malattie provocate dal virus dell'epatite B o dell'epatite C, poiché il virus rimane nell'organismo anche dopo il trapianto, è possibile che il fegato trapiantato venga infettato. Tale evenienza, eccezionale per il virus HBV mentre rappresenta la regola per il virus HCV, può portare alla recidiva della malattia per cui è stato eseguito il trapianto. La recidiva virale può essere trattata con terapie sempre più efficaci, con controllo della reinfezione in percentuali sempre più elevate. Quando il trapianto viene eseguito per tumori del fegato, è possibile che esso recidivi sul fegato trapiantato o in altre sedi. Non sono molti gli strumenti a disposizione per ovviare tale evenienza, ma la ricerca sta mettendo a punto trattamenti sempre più efficaci anche per questi casi.
- d) **Sviluppo di nuovi tumori**: la somministrazione di farmaci antirigetto espone tutti i pazienti, dopo qualunque trapianto, a un rischio di sviluppo di tumori superiore a quello degli individui normali. Questo rischio aumenta con il passare dei mesi e degli anni. L'EBV (Virus di Epstein-Barr), che spesso è già presente nel nostro organismo o vi può penetrare dopo il trapianto, può indurre la formazione di tumori del sistema linfatico. Altri tumori, il cui sviluppo è particolarmente favorito dai farmaci antirigetto, sono i tumori della pelle. Pur rappresentando i linfomi e i tumori cutanei la maggior percentuale di neoplasie dopo trapianto, anche le altre neoplasie si presentano con una frequenza aumentata, per cui è fortemente consigliato di evitare l'esposizione ai fattori di rischio conosciuti (esposizione non protetta ai raggi solari nelle ore più calde, fumo di sigaretta, ecc..).
- e) **Altre complicanze**: esistono varie altre complicanze in parte legate al grave stato di salute causato dalla malattia del fegato e in parte ai farmaci somministrati. Le più frequenti sono l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale e il diabete. Solitamente queste sono curabili con farmaci appositi o modificando la terapia antirigetto.[77]

CAPITOLO 2

LE INFEZIONI POST-TRAPIANTO DI FEGATO:

2.1 LE INFEZIONI E LE MALATTIE INFETTIVE

L'infezione è un processo caratterizzato dalla penetrazione e moltiplicazione di microrganismi patogeni nei tessuti. Il termine infezione non equivale al termine malattia infettiva, in quanto non tutti i processi infettivi determinano uno stato morboso. Pertanto, si identifica come malattia infettiva una condizione patologica determinata dal contatto tra agenti patogeni come virus, batteri, funghi o miceti, elminti, muffe e protozoi con l'individuo. Affinchè una malattia venga definita infettiva, è necessario che risponda alla legge di William Farr, cioè deve diffondersi secondo un ritmo esponenziale. [81]

Quando l'agente infettivo proviene dall'ambiente esterno, si parla di infezione esogena; quando, invece, è già presente nell'organismo come commensale (sulla pelle, nella cavità orale, nell'apparato gastrointestinale o genitourinario), si parla di infezione endogena.

L'evoluzione di un'infezione dipende da vari fattori. Il primo aspetto da considerare è il microrganismo patogeno. Esistono quattro grandi gruppi di agenti infettivi: i batteri, i virus, i miceti, i protozoi; inoltre, l'outcome del processo infettivo è fortemente influenzato dalle caratteristiche dell'agente eziologico come: contagiosità, tenacia, invasività, vitalità, virulenza, e patogenicità. Non tutti i microrganismi sono patogeni, ovvero in grado di produrre una malattia, tuttavia esistono circostanze in cui anche i germi che compongono la popolazione microbica residente dell'organismo possono provocare infezioni. La suscettibilità individuale all'infezione dipende infatti da molti fattori tra cui l'età, lo stato nutrizionale del soggetto, le caratteristiche del sistema immunitario dell'ospite (come l'immunità dell'individuo al momento dell'infezione o eventuali cure farmacologiche che possono indebolire il sistema di difesa dell'organismo).

2.1.1 Le infezioni correlate all'assistenza

I pazienti sottoposti a trapianto di fegato trascorrono un periodo di degenza variabile in ospedale, specificamente nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato ad Ancona i giorni di degenza sono in media 13, pertanto sono più a rischio di sviluppare *infezioni correlate all'assistenza*, spesso espone con la sigla "ICA", ovvero problemi di carattere sanitario che comprendono tutte quelle infezioni di nuova insorgenza che giungono a causa di una manovra diagnostica, terapeutica o di cura. In questo ampio concetto vengono raggruppate anche le infezioni che si verificano esclusivamente in stabilimenti sanitari, riconosciute con il termine di *infezioni nosocomiali*.

I patogeni che generano infezioni nosocomiali percorrono vie di trasmissione prevedibili e richiedono ospiti suscettibili.[82] La trasmissione avviene principalmente in due modi:

- "cross-infezione", in cui si verifica il trasferimento di patogeni verso il soggetto sano da una fonte infettiva (trasferimento che può consistere in un semplice contatto con un altro paziente, con il personale sanitario o con oggetti contaminati nell'ambiente o tramite presidi invasivi);
- "auto inoculazione", un tipo di trasmissione determinata da microrganismi che sono già presenti nel paziente, ma in differenti regioni del corpo e dunque possono determinare una problematica infettiva quando invadono regioni non di loro abitudine, o aggravare il quadro infettivo del paziente diffondendo il patogeno in più siti.

Nell'ambito delle infezioni correlate all'assistenza, per suscettibilità si intende una condizione clinica di partenza che rende una persona particolarmente vulnerabile alle infezioni acquisite in ospedale: i soggetti trapiantati, ma anche le persone anziane, i neonati e i pazienti ricoverati a lungo sono generalmente considerati a maggior rischio. Tra le condizioni favorevoli rientrano anche diabete, insufficienza renale, patologie congenite che rendono le difese immunitarie carenti e la necessità di interventi chirurgici che possono abbassare ulteriormente le difese immunitarie. In generale, le persone con un'immunità compromessa sono più soggette a complicanze infettive, soprattutto in ambito nosocomiale dato che sono infezioni causate da microrganismi che hanno acquisito resistenza o naturalmente resistenti agli antibiotici. [82]

Le infezioni correlate all'assistenza possono essere categorizzate e raggruppate in base al tipo di assistenza e contatto che si ha verso il paziente. Sono distinte diverse situazioni che costringono il paziente a entrare a contatto con potenziali patogeni, sia tramite una manovra invasiva che mediante il semplice contatto superficiale.

Uno dei problemi più importanti, legato alle infezioni correlate all'assistenza, risiede nel fatto che la maggior parte dei fenomeni infettivi è determinata da patogeni che hanno acquisito delle resistenze nei confronti degli antibiotici. Merli et al. hanno confermato che le infezioni MDR sono più comuni

in ambito ospedaliero (56% nelle infezioni acquisite in ospedale/collegate all'assistenza sanitaria rispetto al 22% nelle infezioni acquisite in comunità, $p = 0,008$) in uno studio prospettico multicentrico che ha arruolato 111 pazienti cirrotici, informazione di particolare rilievo per questo studio, dato che la cirrosi è uno dei principali stati patologici che conduce il paziente al trapianto di fegato. [83]

Infezioni correlate a accessi e monitoraggi vascolari

Le infezioni del sangue legate all'utilizzo di dispositivi intravascolari rappresentano una significativa proporzione delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria, con un'incidenza che varia dal 10% al 15%. [82] L'incidenza delle infezioni del sangue a seguito di trapianto epatico può variare a seconda del centro in questione; uno studio retrospettivo multicentrico ha preso in esame 7912 pazienti sottoposti a trapianto da 24 centri negli Stati Uniti, dal 2004 al 2012: il tasso di infezioni del circolo ematico si attesta al 29%, con un range tra 14% e 40% a seconda del centro. [84] Secondo le stime del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'agenzia sanitaria pubblica degli Stati Uniti che si occupa delle malattie infettive, si verificano annualmente circa 72.000 casi di infezioni correlate ai dispositivi intravascolari, con una mortalità che varia dal 12% al 25%, un prolungamento della degenza ospedaliera di 7-15 giorni e un aumento dei costi stimati tra \$31.000 e \$65.000 per episodio. Circa il 30% di questi episodi infettivi si verifica nelle unità di terapia intensiva.[82] Le tecniche diagnostiche di doppia emocoltura, coltura del catetere e sonicazione, permettono di isolare i patogeni responsabili.

Il tipo di germi patogeni coinvolti in queste infezioni è cambiato negli anni, infatti se fino agli anni '80 si è assistito a un progressivo incremento dei Gram-negativi, negli ultimi 15 anni sono nuovamente i Gram-positivi a dominare il campo, affiancati dalla crescita costante delle infezioni micotiche. In realtà lo *Stafilococco epidermidis* è tuttora il patogeno che più frequentemente si ritrova nelle sepsi correlate al catetere, ma non solo vi è un incremento significativo delle infezioni da *Stafilococco aureus* ed Enterococchi, soprattutto di queglii stipiti meticillino-resistenti e vancomicina-resistenti. [85]

Infezioni del tratto urinario

Le infezioni del tratto urinario rappresentano circa il 14% di tutte le infezioni correlate all'assistenza e in questo ambito, fra il 55% e il 94% dei casi, le infezioni sono associate all'impiego del catetere vescicale, un dispositivo di uso comune nelle attività quotidiane cliniche e chirurgiche.[86] Circa il 25% dei pazienti ospedalizzati è sottoposto a cateterismo vescicale durante il periodo di degenza, con conseguente aumento del rischio infettivo e dei giorni di ricovero, dei costi ospedalieri e dell'uso di antibiotici.[87] I principali fattori di rischio dell'insorgenza delle infezioni correlate all'utilizzo

del catetere vescicale sono prevenibili e si associano all'atto tecnico dell'inserimento del catetere stesso, al suo mantenimento e alla durata dell'inserimento.

I microrganismi maggiormente coinvolti provengono dalla flora endogena del paziente, specialmente dall'area urogenitale e dal perineo. L'*Escherichia coli* rimane il più comune agente responsabile di infezioni del tratto urinario (23,9%), altri organismi frequentemente responsabili sono lo *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%) e la *Klebsiella* (10,1%). Fatta eccezione per la Candida, i patogeni non batterici causano raramente UTI.[88]

Infezioni delle vie respiratorie

La polmonite è la protagonista indiscussa delle infezioni correlate all'assistenza, rappresenta ben il 24% di tutte le infezioni nosocomiali ottenendo la considerazione di infezione correlata all'assistenza più frequente. Le polmoniti determinano spesso necessità di prolungamento della degenza da 12 fino a 14 giorni, oltre che a costi sanitari supplementari che ammontano fino a 40.000 \$ per caso.[82]

I fattori di rischio di una polmonite nosocomiale sono atti che favoriscono il trasferimento della flora del cavo orofaringeo alle vie respiratorie inferiori, come nel caso dell'intubazione, della presenza di un sondino nasogastrico, di ventilazione meccanica e di tutto ciò che riduce i meccanismi di difesa nei polmoni soccombendo alla crescita e proliferazione di patogeni aspirati. I patogeni maggiormente coinvolti in queste infezioni sono batteri, tra cui lo *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, che vanno trattati con terapia antibiotica mirata, nella cautela dovuta al contesto delle resistenze antibiotiche. Altri casi includono infezioni di tipo micotico, come l'aspergillosi polmonare, nonché cause virali, come la polmonite da *Coronavirus*. [82]

Infezioni del sito chirurgico

La ferita chirurgica è la prima e più evidente conseguenza dell'atto chirurgico in sé, in quanto, per poter intervenire sugli organi, è necessario creare una soluzione di continuo, violando una delle prime difese aspecifiche dell'organismo contro patogeni e agenti esterni, ovvero la cute. L'infezione del sito chirurgico (in inglese *surgical site infection* (SSI)) è definita come un'infezione che si verifica entro trenta giorni dopo l'intervento fino a un anno dopo l'impianto protesico e coinvolge la pelle, il tessuto sottocutaneo dell'incisione, e/o i tessuti molli profondi (fascia e muscoli) dell'incisione e/o qualsiasi parte anatomica come organi e spazi che sono stati manipolati durante un'operazione.[89]

In Europa le infezioni del sito chirurgico rappresentano il 19.6% delle infezioni correlate all'assistenza determinando un prolungamento dell'ospedalizzazione e un aumento dei costi sanitari, in particolare in Italia la gestione delle SSI è associata a una spesa totale di 32.000 euro per paziente. [90, 91]

Le analisi microbiologiche individuano i patogeni principalmente imputabili nelle SSI come *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, ma anche microrganismi della cute come *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi e *Propionibacterium acnes*. [92]

I principali fattori di rischio di infezione del sito chirurgico sono legati all'intervento che viene eseguito, alle tecniche operatorie del chirurgo, alle condizioni di fragilità preesistenti, la presenza di drenaggi dal sito operato, ospedalizzazioni prolungate, utilizzo di rasoi per la tricotomia preoperatoria e uno scorretto principio di igiene nella cura delle ferite da parte del personale curante. [82]

2.1.2 Le infezioni nel paziente immunodepresso

I pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono sottoposti dal momento del trapianto e per tutta la vita a un regime immunosoppressivo, legato alla necessità di fronteggiare una delle complicanze più comuni: il rigetto. Le infezioni opportunistiche, che sono generalmente infezioni a bassa virulenza in un ospite sano, sono invece presenti e potenzialmente pericolose nel paziente con sistema immunitario compromesso. Il rischio di infezione è influenzato da molti fattori, tra cui lo stato netto di immunosoppressione, la profilassi antifettiva e il monitoraggio delle infezioni rispetto al momento del trapianto. [93]

Sarebbe utile una stima dello stato netto di immunosoppressione perché permetterebbe di stratificare il rischio nello sviluppo di infezioni opportunistiche, tuttavia non è stato sviluppato né convalidato nessun esame e/o score che permettesse di definire lo stato netto di immunosoppressione, pertanto è compito dei sanitari valutare tutti i fattori che contribuiscono a indebolire le difese immunitarie, tra cui i farmaci coi loro dosaggi, la presenza di citopenia intenzionale e non e condizioni metaboliche (malnutrizione, diabete, uremia). [94]

L'uso di farmaci immunosoppressori può interferire con alcune funzioni dei neutrofili, il che potrebbe spiegare il maggior rischio di infezioni batteriche dopo il trapianto.

2.1.3 Le infezioni post-trapianto

I fattori che predispongono alle infezioni dopo un trapianto di organo solido includono sia condizioni preesistenti all'intervento, che possono coinvolgere sia il donatore che il ricevente, sia eventi intraoperatori o postoperatori. [95, 96]

La contaminazione batterica dell'organo destinato al trapianto, l'infezione o la colonizzazione del donatore sono eventi relativamente comuni, tuttavia è molto raro che si verifichi la trasmissione di un'infezione dal donatore al ricevente. [97] Alcune infezioni del donatore non precludono automaticamente la possibilità del trapianto, a condizione che venga messa in atto una terapia

appropriata sia nel donatore che nel ricevente. Ad esempio, un donatore con un'infezione certificata che ha ricevuto trattamento antibiotico per almeno 48 ore, può essere utilizzato per il prelievo degli organi, a condizione che la terapia venga instaurata anche nei riceventi.[98]

La durata del trattamento nel ricevente è oggetto di discussione, ma l'opinione di numerosi Centri Trapianto raccomanda una durata di almeno 14 giorni[99], con eventuale prolungamento in caso di infezione da microrganismi particolarmente virulenti, come *Stafilococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. [100]

La probabilità di un'infezione precoce dopo un trapianto è fortemente influenzata da fattori chirurgici. Ad esempio, c'è una correlazione tra la durata dell'intervento e il numero di episodi infettivi postoperatori, inoltre rappresentano fattori di rischio per complicazioni infettive problemi tecnici legati alla rivascolarizzazione dell'organo o alla sua integrità funzionale. Altri fattori di rischio comuni a tutti i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido includono la durata del ricovero in terapia intensiva, precedenti trattamenti antibiotici, l'età sia del donatore che del ricevente e la necessità di un ritrapianto.

2.2. LE INFEZIONI POST-TRAPIANTO EPATICO

Le complicanze infettive rappresentano una delle principali cause di malattia e mortalità dopo i trapianti di organo solido. In particolare, i pazienti sottoposti a trapianto di fegato presentano uno dei tassi più elevati di infezioni nel periodo post-operatorio, a causa della complessità della procedura chirurgica che coinvolge la sezione delle vie biliari. [101]

Si stima che le infezioni post trapianto di fegato si verifichino in oltre il 50% dei pazienti sottoposti a tale procedura. Le infezioni batteriche sono responsabili della maggior parte delle infezioni post-trapianto (fino al 70%), seguite dalle infezioni virali e fungine. [102]

Il rischio di infezione dopo l'OLT è fortemente influenzato dal livello di immunosoppressione. Altri fattori noti per aumentare il rischio di infezioni dopo l'OLT includono un punteggio Model for End-Stage Liver Disease (MELD) pre-trapianto superiore a 30 e la necessità di un secondo intervento dopo l'OLT. [103]

Altri fattori di rischio identificati sono:

1. Età avanzata
2. Presenza di catetere vascolare o urinario
3. Permanenza prolungata dei cateteri
4. Disfunzione renale

5. Sanguinamenti intraoperatori massivi, soprattutto quando richiedono trasfusioni multiple
6. Tempi operatori prolungati: procedure chirurgiche più lunghe [104]
7. Rigetto acuto
8. Ricovero in terapia intensiva superiore alle 48 ore e necessità di ventilazione invasiva[103]
9. Manipolazione delle vie biliari e complicanze chirurgiche: la manipolazione delle vie biliari durante il trapianto di fegato e le complicanze chirurgiche correlate, come fistole biliari, stenosi biliari o trombosi dell'arteria epatica, possono aumentare il rischio di infezioni.[105, 106]
10. Altre comorbilità: altre condizioni mediche come malnutrizione, resistenza insulinica, ipoproteinemia, presenza di ascite marcata prima del trapianto, positività al tampone nasale per MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) e/o al tampone rettale per KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi-produttrice) possono essere associate a un aumentato rischio di infezioni del circolo ematico.[107]

È interessante notare come nel periodo successivo al trapianto si verifichino vari tipi di infezione in base ai mesi trascorsi dal trapianto:

- Nel primo mese dopo l'intervento, le infezioni nosocomiali e quelle opportunistiche sono più comuni, a causa della chirurgia e del ricovero post-operatorio. In particolare, si riscontrano più frequentemente infezioni del sito chirurgico, polmoniti, batteriemie, infezioni del tratto urinario e infezioni correlate ai cateteri vascolari, e i patogeni più isolati sono batteri, specialmente multiresistenti (*KPC*, *ESBL*, *VRE*, *MRSA*). In generale, queste infezioni hanno caratteristiche simili a quelle riscontrate in tutti i pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, ma si verificano più frequentemente a causa della terapia immunosoppressiva e della complessità del trapianto di fegato. [104]
- Tra i 2 e i 6 mesi successivi al trapianto, a causa dell'uso di farmaci immunosoppressori, c'è la maggior tendenza alla riattivazione di infezioni latenti o l'insorgenza di infezioni opportunistiche, soprattutto quelle determinate dal *CMV* e dal *Virus Epstein-Barr* e *Candida albicans*.
- Dopo i 6 mesi dall'intervento, la comparsa di infezioni è correlata all'esposizione ambientale, alle complicanze biliari tardive, alla funzionalità dell'organo trapiantato e alla presenza di epatite virale combinata.
- Dopo 12 mesi, le infezioni più rilevanti sono quelle acquisite nella comunità circostante al paziente.

2.2.1 Le infezioni batteriche

I batteri sono la principale causa delle infezioni che si verificano dopo il trapianto epatico, con un'incidenza che varia dal 53% al 70%. Le infezioni possono insorgere in qualsiasi momento dopo l'intervento, ma sono più comuni nel primo mese post-operatorio a causa di diversi fattori, come la compromissione della barriera mucocutanea, l'uso di dispositivi invasivi e l'immunosoppressione. [104]

Si ritiene che i pazienti sottoposti a trapianto epatico siano più suscettibili alle infezioni batteriche rispetto ai pazienti sottoposti ad altri tipi di trapianto di organi solidi, principalmente a causa della complessità dell'intervento chirurgico.

I fattori di rischio più comuni per le infezioni batteriche che si verificano dopo il trapianto epatico sono:

1. Età avanzata
2. Tempo di attesa pre-operatorio
3. Infezione da CMV
4. Durata dell'intervento
5. Ritrapianto
6. Numero di trasfusioni effettuate durante l'intervento
7. MELD preoperatorio
8. Anastomosi bilio-digestiva
9. Complicanze come fistola biliare, trombosi dell'arteria epatica
10. Dialisi
11. Iperglicemia post-operatoria

I pazienti che devono sottoporsi a trapianto epatico assumono una terapia di profilassi nel preoperatorio per coprire Enterococchi, Enterobatteriacee, per microrganismi anaerobi e per la flora cutanea: nel centro trapianti di Ancona la terapia prevede generalmente amoxicillina/acido clavulanico e cefotaxime, che vengono somministrati nel pre-operatorio, durante l'intervento e per le prime tre giornate post-operatorie. In caso di allergia alle penicilline si somministrano clindamicina e amikacina. Successivamente vengono interrotti a meno che non ci siano le condizioni per sospettare un processo di natura infettiva o in caso di disfunzione del graft (in tal caso si prosegue per cinque giorni).

Gli studi sulle infezioni batteriche pretrapianto hanno fornito risultati contrastanti in merito alla loro successiva incidenza e gravità nel post-trapianto: si sa che la peritonite batterica spontanea (SBP) è l'infezione più comune tra i pazienti in attesa di un trapianto epatico, seguita da infezioni del flusso sanguigno, cellulite, polmonite e infezioni del tratto urinario. Tuttavia, le infezioni contratte prima

del trapianto non sono associate a una riduzione della sopravvivenza del paziente o dell'organo dopo il trapianto epatico.[104]

2.2.1.1 Il problema delle multiresistenze

Attualmente, l'aumento dei batteri multi-resistenti (MDR) rappresenta una problematica globale che colpisce anche i pazienti sottoposti a trapianto di organo. Questi ceppi batterici resistenti ai farmaci stanno aumentando e sono correlati a tassi più elevati di fallimento nella terapia. Alcuni esempi includono *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) e batteri Gram-negativi che producono betalattamasi a spettro esteso (ESBL).[108]

In particolare, le infezioni da batteri Gram-negativi multi-resistenti sono associate a un aumento del rischio di fallimento del trapianto e di mortalità.[109]

Nonostante sia documentato un aumento delle infezioni da batteri Gram-negativi, va sottolineato che, tra i batteri Gram-positivi, rappresentano patogeni estremamente pericolosi l'*Enterococcus* resistente alla vancomicina (VRE) e lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), la cui incidenza è in costante aumento.[110, 111]

Nell'ultimo decennio si è verificato un aumento delle colonizzazioni da *Staphylococcus aureus* e delle successive infezioni da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) dopo il trapianto epatico, che nella maggior parte dei casi si verifica entro 14 giorni dal trapianto.[112] Le infezioni da MRSA sembrano aumentare il rischio di mortalità dopo il trapianto epatico, con tassi di mortalità riportati fino all'86% tra i pazienti con batteriemia da MRSA e infezioni addominali correlate a MRSA.[112]

Parallelamente all'aumento di MRSA, l'emergenza di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) è stata ampiamente documentata tra i riceventi di trapianto epatico.[113, 114] Diversi studi hanno anche riportato un'alta prevalenza di infezioni da Enterobacteriaceae produttrici di betalattamasi a spettro esteso (ESBL) tra i riceventi di trapianto di organi solidi. Le specie più comunemente isolate di ESBL-produttori sono *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*. L'incidenza riportata di infezioni da ESBL dopo il trapianto epatico varia dal 5,5% al 7%.[115]

2.2.2 Le infezioni virali opportunistiche

Le più comuni infezioni virali opportunistiche sono determinate dal *Citomegalovirus* e dal *Virus Epstein-Barr*.

Il CMV è un'infezione molto diffusa, infatti il 60-80% degli adulti è infetto in modo latente. Generalmente ci si infetta in adolescenza, con un'infezione asintomatica o paucisintomatica, a seguito della quale però il virus resta latente all'interno di cellule, tra cui macrofagi e fibroblasti.

Numerose condizioni che indeboliscono il sistema immunitario possono determinare una ripresa della replicazione virale, tra cui sicuramente il trapianto e l'utilizzo di farmaci immunosoppressori.

Lo spettro delle manifestazioni della riattivazione del CMV è molto variabile, e spazia da una semplice viremia asintomatica alla sindrome da CMV, caratterizzata da febbre, affaticamento, mialgie, citopenia, fino alla malattia infiltrativa diffusa. Oltre agli effetti direttamente legati alla presenza del virus, ci sono altri effetti indiretti come la riattivazione del Herpes Virus e aumento del rischio di sviluppare altre infezioni opportunistiche. [116, 117]

L'infezione primaria e/o la riattivazione del virus Epstein-Barr sono raramente causa di disturbi di rilievo nel ricevente, tuttavia, in alcuni casi, possono svolgere un ruolo importante nell'incidenza del disturbo linfoproliferativo post-trapianto, ovvero proliferazioni linfoidi o plasmocitiche che si sviluppano in seguito ad immunosoppressione. Il tasso di mortalità stimato nei pazienti affetti da disturbo linfoproliferativo post-trapianto è stato del 35% durante un follow-up di 1,5 anni dopo il trapianto, pertanto il monitoraggio della positivizzazione virale del virus Epstein-Barr può consentire la rilevazione dell'infezione/malattia da virus Epstein-Barr nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, in modo da evitare tale complicanza grave.[118]

2.2.3 Le infezioni fungine opportunistiche

Ci sono oltre 150 specie di *Candida*, ma solo alcune di esse sono coinvolte in infezioni significative per gli esseri umani. Le infezioni micotiche invasive precoci dopo il trapianto epatico sono spesso causate da *Candida albicans* o altre specie come *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. tropicalis*, e sono responsabili di peritoniti, infezioni del CVC e CVP, che possono compromettere la prognosi del paziente. La *Candida albicans* è un tipo di lievito che normalmente si trova nella flora microbica umana, soprattutto nel tratto gastrointestinale, nella zona orofaringea, nei genitali e sulla pelle. L'infezione da questo lievito si verifica quando c'è un'alterazione della normale flora microbica causata dall'uso di determinati antibiotici o da disfunzioni del sistema immunitario provocate o non. Queste condizioni favoriscono la diffusione del lievito, che può infestare in modo invasivo i tessuti circostanti, causando danni più o meno gravi, e nei casi di infezioni più profonde, è possibile osservare anche infestazioni negli organi interni. Questa situazione sta diventando più frequente a causa dell'ampio utilizzo di antibiotici, chemioterapia e soprattutto trattamenti immunosoppressori nei trapianti d'organo.[82]

L'aspergillosi è la seconda infezione fungina più comune osservata dopo il trapianto epatico, rappresentando circa un quarto delle infezioni fungine invasive.[119] La malattia è causata dall'inalazione di spore aeree che provocano un'infezione polmonare, con diffusione extrapolmonare al sistema nervoso centrale e potenzialmente verso qualsiasi altro organo.[120]

La diffusione extrapolmonare è comune, si verifica nel 50%-60% dei casi. L'isolamento di *Aspergillus* dalle secrezioni respiratorie di pazienti non immunodepressi di solito indica colonizzazione, ma la sua presenza nei riceventi di trapianto non dovrebbe essere ignorata a meno che non si possa escludere una malattia invasiva.[120]

2.2.4 Le infezioni trasmesse dal donatore

Le infezioni del donatore possono essere trasmesse attraverso i tessuti infetti. A causa dell'urgenza e dei limiti di tempo tra il prelievo dell'organo e il trapianto, la valutazione dell'infezione del donatore può non essere ottimale. Attualmente, i test sul donatore si basano su eventuali informazioni ottenute dai parenti più prossimi del donatore, nonché su sierologia. Purtroppo, nonostante i nuovi test diagnostici come il NAT (test su acido nucleico), le infezioni del donatore possono ancora sfuggire.

La trasmissione di uno o più patogeni dal donatore può essere suddivisa in trasmissioni attese e inaspettate.[121] La trasmissione attesa si verifica nel caso di un trapianto di fegato con donatore sieropositivo per citomegalovirus che viene effettuato su un ricevente sieronegativo per il CMV. Possono essere attuate strategie per mitigare questa trasmissione, come la profilassi e il monitoraggio. Le trasmissioni inaspettate sono più difficili da rilevare: queste possono riguardare infezioni comuni (ad esempio, MRSA, batteri gram-negativi multiresistenti) o patogeni più insoliti come *Cryptococcus*, il virus della coriomeningite linfocitaria o i microsporidi.[121]

2.2.5 Indagini di screening nel donatore e nel ricevente

La conoscenza delle condizioni di colonizzazione da batteri o altri agenti infettivi prima del trapianto, sia nel donatore che nel ricevente, è fondamentale per creare un piano di prevenzione antimicrobica personalizzato che si estenda al periodo attorno al trapianto stesso. Questo approccio mira a ottimizzare i risultati post-trapianto. Per raggiungere questo obiettivo, è indispensabile valutare attentamente il rischio attraverso una dettagliata anamnesi e una valutazione diagnostica appropriata.[122]

A tale scopo, sono state sviluppate linee guida per lo screening pre-trapianto da parte di diversi gruppi di trapianto multidisciplinari nazionali e internazionali. I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno pubblicato linee guida per la prevenzione della trasmissione dell'HIV, dell'HBV e dell'HCV attraverso il trapianto di organi. Oltre alla sierologia, è richiesto il test dell'acido nucleico per l'epatite B, l'epatite C e l'HIV per i donatori deceduti e vivi.[122, 123]

L'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) e l'United Network for Organ Sharing (UNOS) richiedono test per CMV, EBV, toxoplasmosi e sifilide per i donatori deceduti insieme a test del sangue e delle urine. Per lo screening dell'HCV nei donatori deceduti, viene utilizzato il test dell'acido nucleico insieme ai test sierologici. CMV, EBV, TB, toxoplasmosi e sifilide sono test

obbligatori anche per i donatori viventi.[123-125] Diverse esposizioni endemiche possono richiedere una valutazione aggiuntiva oltre ai test standard raccomandati, come il virus del Nilo occidentale, *Strongyloides*, *Coccidioides* e *Trypanosoma cruzi*. [123, 124, 126, 127]

In aggiunta, tutti i pazienti in lista dovrebbero effettuare dei test per individuare la presenza di *Mycobacterium tuberculosis* utilizzando il derivato proteico purificato (PPD) o saggi di rilascio di interferon-gamma (IGRA) prima di sottoporsi al trapianto. Nel caso in cui il test risulti positivo o ci sia una storia di tubercolosi, sarà necessario eseguire ulteriori esami per escludere la presenza della malattia in fase attiva, oppure si dovrà valutare l'opportunità di intraprendere una profilassi.[122]

Giannella et al. hanno valutato la colonizzazione da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi in 237 pazienti in attesa di trapianto di fegato, di cui 11 (4,6%) avevano tamponi rettali positivi al momento del trapianto. Dopo il trapianto, le infezioni da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi sono diventate attive a causa dei seguenti fattori: ricovero ospedaliero, punteggio MELD più elevato al momento del trapianto, esposizione precedente agli antibiotici, difficoltà postoperatorie e tempo trascorso in terapia intensiva.[128]

2.2.6 Uso di mezzi preventivi: la vaccinazione

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza della valutazione attenta della situazione vaccinale del paziente e della somministrazione delle vaccinazioni necessarie. È consigliabile effettuare le vaccinazioni il prima possibile nel periodo pre-trapianto, quando vi è la maggiore probabilità di ottenere una risposta immunitaria protettiva.[123]

È importante che tutti i pazienti sottoposti a trapianto d'organo siano vaccinati contro l'epatite B. Inoltre, è consigliabile somministrare annualmente la vaccinazione contro il virus dell'influenza stagionale sia prima che dopo il trapianto. Si raccomanda anche di vaccinare sia i donatori che i riceventi di trapianto contro lo pneumococco utilizzando sia il vaccino pneumococcico coniugato che quello polisaccaridico. I candidati al trapianto di età superiore ai 50 anni devono essere vaccinati contro l'herpes zoster. I candidati e i riceventi di trapianto dovrebbero sottoporsi alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2, ciò è fortemente raccomandato dalle società scientifiche. [129, 130]

Numerosi studi hanno provato a stabilire il timing nella ripresa dei protocolli vaccinali di routine dopo il trapianto di fegato: non c'è ancora un accordo univoco su quando sia il momento migliore per somministrare le vaccinazioni dopo il trapianto, ma la maggior parte dei centri riprende le vaccinazioni circa 6 mesi dopo il trapianto per i pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva standard.[131, 132] Per quanto riguarda la tipologia di vaccini a cui il paziente può essere sottoposto, è opinione condivisa che le vaccinazioni inattivate siano considerate sicure, sebbene la loro efficacia possa essere ridotta.[133]

CAPITOLO 3

LO STUDIO

3.1 INTRODUZIONE E RAZIONALE

Il trapianto ortotopico di fegato (OLTx) rappresenta in maniera ormai ben consolidata, un'opzione salvavita per la gran parte dei casi di epatopatia terminale non più responsiva ad altri trattamenti medico-chirurgici. Il progresso delle metodiche chirurgiche, di conservazione dell'organo, di gestione intensiva, sub-intensiva ed internistica del paziente nel decorso pre- e post-operatorio, ha permesso di abbattere in maniera drammatica la mortalità legata a questo tipo di intervento. Si è infatti passati da una mortalità a un anno del 70% negli anni Settanta del secolo scorso, a una mortalità a dieci anni del 30% ai giorni nostri, descrivendo un incredibile miglioramento nei primi 50 anni di storia del trapianto epatico.[134]

Nonostante i recenti progressi, le complicanze infettive rimangono un problema significativo dal punto di vista della morbilità e mortalità dopo il trapianto di fegato, influenzando sia la sopravvivenza del paziente che quella del trapianto stesso. Dopo il trapianto, una percentuale da un terzo a metà dei riceventi di fegato è soggetta a una complicanza infettiva, con oltre l'80% delle infezioni che si verificano nei primi 6 mesi dopo il trapianto. Le complicanze infettive sono responsabili della morte del 15-25% di tutti i riceventi di trapianto di fegato, e di oltre la metà dei decessi nel primo anno successivo al trapianto. Le infezioni restano quindi, la causa più comune di morte nei primi 3 anni dopo il trapianto di fegato.[135]

Le complicanze infettive che si verificano nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato rappresentano un fattore di rischio primario per una maggiore morbilità e mortalità, di conseguenza, è fondamentale sottoporre i pazienti a rischio a una valutazione iniziale per determinare il rischio di sviluppare infezioni successive. Tale valutazione inizia con un'analisi della loro storia clinica, ospedalizzazioni precedenti, interventi chirurgici effettuati e fattori di rischio di immunosoppressione che non siano correlati alla compromissione del sistema immunitario causata dalla disfunzione epatica. [123]

Inoltre, i fattori di rischio possono variare tra il periodo immediatamente successivo al trapianto e il periodo tardivo. I fattori di rischio precoci includono le pratiche chirurgiche e i procedimenti invasivi come la ventilazione meccanica, la presenza di cateteri vascolari e urinari. I fattori di rischio tardivi comprendono l'incompatibilità con alcuni virus, il rigetto dell'organo trapiantato, le malattie trasmesse dal donatore, le manipolazioni ripetute delle vie biliari e il re-trapianto.

Nell'era dei patogeni multi-resistenti, l'attenzione dello screening dovrebbe essere rivolta alla colonizzazione microbiologica e alla storia di esposizione agli antibiotici. Secondo le raccomandazioni italiane più recenti, la presenza di colonizzazione da MDR non dovrebbe essere considerata una controindicazione assoluta per la donazione di organi, a meno che non si trovi nell'organo destinato al trapianto, poiché il rischio di trasmissione di MDR dal donatore al ricevente è molto basso.[136]

Le infezioni batteriche sono predominanti e includono manifestazioni come infezioni del flusso sanguigno, addome, ferite o delle vie biliari. I pazienti sottoposti a trapianto di fegato sono anche particolarmente suscettibili alle infezioni fungine, principalmente candidemia, aspergillosi invasiva e infezioni da criptococco. Come in altre popolazioni ad alto rischio, gli organismi multi-resistenti (MDR) stanno diventando sempre più diffusi dopo il trapianto di fegato, con una mortalità maggiore rispetto alle infezioni sensibili ai farmaci. Con la prevenzione mirata pre-trapianto e post-trapianto, la profilassi e il monitoraggio, molte infezioni possono essere prevenute o identificate precocemente, consentendo un'adeguata terapia tempestiva.[135]

La resistenza agli antibiotici è diventata una minaccia globale per i sistemi sanitari pubblici di tutto il mondo negli ultimi decenni. Nel 2017, l'Italia è stata inserita tra i paesi con le performance peggiori in Europa dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, a causa dei livelli alti di patogeni MDR negli ospedali italiani. [137]

L'uso inappropriato degli antibiotici svolge un ruolo chiave nell'antibiotico resistenza. L'ampio utilizzo di antibiotici negli ultimi 70 anni, sia nella medicina che nell'agricoltura, ha esercitato una potente azione selettiva sui batteri, che hanno acquisito mutazioni in grado di determinare la resistenza all'antibiotico. Questa pratica rischia di sprecare una risorsa preziosa non facilmente rinnovabile, poiché l'industria farmaceutica sta producendo un numero sempre più limitato di nuove molecole antibiotiche. Adottare misure efficaci per prevenire la trasmissione delle infezioni correlate all'assistenza è fondamentale per limitare la diffusione di questi ceppi ai pazienti e alla comunità.

Secondo la Simit (società italiana malattie infettive e tropicali), in Italia si stima che ci siano tra 5000 e 7000 decessi all'anno a causa di infezioni nosocomiali, con un costo annuo superiore a 100 milioni di euro. In media il 5% dei pazienti ospedalizzati contrae un'infezione durante il ricovero e dal 7% al 9% dei pazienti ricoverati in un dato momento è infetto. [138]

La valutazione dei costi delle infezioni nosocomiali è un processo complesso e l'impatto finanziario può variare a seconda dei diversi sistemi sanitari. Le infezioni correlate all'assistenza sanitaria hanno un impatto finanziario significativo che include:

1. Ritardo nella dimissione ospedaliera: Le infezioni nosocomiali possono provocare una prolungata degenza ospedaliera, determinando un aumento dei costi di ospedalizzazione.

Inoltre, ci sono costi indiretti a carico del paziente legati ai giorni di assenza dal lavoro e costi sostenuti dai familiari o amici per gli spostamenti e le visite durante il periodo di permanenza in ospedale.

2. Aumento dei costi di trattamento: Le infezioni nosocomiali comportano un aumento dei costi di trattamento, che includono terapie farmacologiche, procedure mediche aggiuntive e, in alcuni casi, interventi chirurgici. Se un paziente infetto viene dimesso dall'ospedale, i costi di assistenza sanitaria ricadono sui servizi territoriali e sulla medicina generale.
3. Aumento delle indagini diagnostiche e di laboratorio: Le infezioni nosocomiali possono richiedere un maggior numero di indagini diagnostiche e test di laboratorio per la diagnosi e il monitoraggio dell'infezione, aumentando così i costi sanitari.
4. Contenzioso: Le infezioni nosocomiali possono essere motivo di contenzioso legale, con costi aggiuntivi per le istituzioni sanitarie coinvolte.[139]

Negli Stati Uniti, le infezioni ospedaliere prolungano in media la degenza di 4 giorni e causano da 20.000 a 60.000 decessi all'anno, con una spesa annua di 2-10 miliardi di dollari. Nei Paesi dell'Unione Europea, circa 25.000 pazienti muoiono ogni anno a causa di infezioni da batteri multiresistenti, con un costo associato di 1,5 miliardi di euro. [138]

La principale differenza nell'impatto delle infezioni tra i pazienti sottoposti a trapianto di fegato e gli altri pazienti ospedalizzati risiede nell'importanza di prevenire le infezioni legate all'immunosoppressione, ottenendo così maggiori benefici. Le basi del controllo delle infezioni nei pazienti trapiantati iniziano con le strategie adottate dalla maggior parte dei centri sia nelle strutture di degenza che nell'ambulatorio per la prevenzione delle infezioni, come l'epidemiologia delle malattie infettive, l'igiene delle mani, i programmi di screening, le pratiche di isolamento, l'uso corretto dei dispositivi di protezione individuale (DPI), la gestione dei dispositivi invasivi (come cateteri vescicali, cateteri vascolari, stent, protesi etc.) e la vaccinazione.[123, 140] Nonostante le linee guida descrivano in dettaglio le procedure di sterilizzazione e disinfezione dell'ambiente e dell'attrezzatura, spesso queste importanti misure di controllo delle infezioni vengono trascurate. [123]

3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è quello di descrivere, per un periodo di tempo di 5 anni, l'epidemiologia e le caratteristiche delle infezioni di natura batterica, virale e fungina nei pazienti sottoposti a trapianto epatico presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti – Umberto I di Ancona e di analizzare i fattori correlati con la mortalità entro 90 e oltre giorni dall'infezione stessa.

3.3 MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi retrospettiva estraendo i dati dal database compilato prospetticamente nel Centro Trapianti di Ancona. Sono stati analizzati tutti i trapianti di fegato eseguiti da Gennaio 2018 a fine Dicembre 2022 e aderenti ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

3.3.1 Criteri di inclusione

- Riceventi al primo trapianto (non ri-trapianti);
- Riceventi adulti;

3.3.2 Criteri di esclusione

- Pazienti che sono stati sottoposti a ri-trapianto.

3.3.3 Valutazione dei donatori

I dati dei donatori sono stati recuperati dalle cartelle cliniche. Le variabili prese in considerazione sono state:

- Età;
- Sesso;
- Altezza;
- Peso;
- BMI;
- Causa del decesso;

- Eventuale sierologia positiva per Citomegalovirus e Epstein Barr Virus;

3.3.4 Valutazione dei riceventi

Tutti i riceventi sono stati valutati nel periodo pre-trapianto e seguiti poi nel decorso post-operatorio e con follow-up successivi. Per ogni paziente, sono stati analizzati:

- Età;
- Sesso;
- Peso;
- Altezza;
- BMI;
- Indicazione al trapianto;
- Presenza di HCC pre-trapianto;
- Sieropositività HBV, HDV e HCV;
- MELD-score;
- Esami ematici pre-trapianto (AST, ALT, PLT, FA, GGT, bilirubina totale, PT, INR (Rapporto Internazionale Normalizzato), creatinina);
- La durata della degenza
- Complicanze (PNF, rigetto acuto, stenosi biliare anastomotica e non, fistola biliare, stenosi dell'arteria epatica, trombosi dell'arteria epatica precoce e tardiva, trombosi portale).

Tutte le suddette complicanze sono state valutate secondo la classificazione di Dindo-Clavien e con il CCI (Comprehensive Complication Index).[141]

Sono stati poi raccolti dalla cartella clinica del paziente tutti i dati relativi agli esami di laboratorio volti alla determinazione della presenza di un fenomeno infettivo. Per ogni paziente sono state raccolte informazioni relative a:

- Tipo di patogeno infettante (batterio, virus, fungo)
- La specie del patogeno infettante

- La data del colturale di riferimento
- Il tipo di campione analizzato
- Il numero di colonie o di copie del genoma rilevate
- L'esame utilizzato per l'analisi
- L'eventuale antibiogramma con risposta in termini di multiresistenza

3.3.5 Tecnica chirurgica ed immunosoppressione post-trapianto

Nel centro di Ancona i trapianti sono stati eseguiti, nella maggior parte dei casi, mediante ricostruzione cavale con tecnica Piggy-Back. L'afflusso portale è stato ricostruito mediante anastomosi termino-terminale fra la vena porta dell'organo e la vena porta del ricevente. Per l'afflusso arterioso, è stata effettuata una anastomosi termino-terminale tra l'arteria epatica comune del graft e l'arteria epatica comune nativa, con le dovute eccezioni dipendenti dalla diversa anatomia vascolare del donatore e del ricevente. La continuità biliare è stata ripristinata generalmente mediante anastomosi termino-terminale coledoco-coledocica. È stato poi instaurato un regime immunosoppressivo adatto alle caratteristiche del paziente: i farmaci utilizzati tendenzialmente sono steroidi, Tacrolimus, Everolimus e Basiliximab.

3.4 ANALISI STATISTICA

Tutte le variabili sono state raccolte in un database elettronico rendendo anonimi i dati anagrafici dei pazienti. La distribuzione delle variabili continue è stata indagata mediante il test di D'agostino-Pearson. I dati continui sono espressi come mediana e IQR (interquartile range) e sono stati confrontati mediante il test di Mann-Whitney per campioni indipendenti o con il test di Wilcoxon per campioni appaiati, quando indicato.

Le variabili categoriche/nominali sono espresse in numeri assoluti e valori percentuali e sono state confrontate con il test del chi-quadro con eventuale correzione di Yates o con il test di Fisher, quando indicato.

La sopravvivenza del paziente è stata calcolata dalla data del trapianto fino rispettivamente alla data di morte; in assenza di tali eventi, l'intervallo è stato censorizzato alla data dell'ultimo controllo di follow-up.

Per verificare l'impatto di ogni singola variabile considerata sulla sopravvivenza, le variabili continue sono state dicotomizzate secondo i valori di cut-off validati in letteratura o estrapolati dall'analisi delle curve ROC. I fattori di rischio statisticamente significativi dopo analisi univariata tempo-dipendente, sono stati inseriti in un modello multivariato di Cox (Cox proportional regression model; stepwise method) al fine di identificare i fattori prognostici indipendenti di recidiva di malattia. Per ognuno dei test eseguiti, la significatività statistica è stata fissata a valori di $p < 0.05$.

L'analisi statistica è stata condotta con il software SPSS (Statistical Package for Social Sciences Version 29.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)

3.5 RISULTATI

Dopo l'applicazione dei criteri di inclusione e di esclusione sono stati inclusi nello studio 202 pazienti. La mediana dell'età dei pazienti al trapianto è risultata di 58 anni; il 75.2% dei pazienti analizzati è di sesso maschile. Dall'analisi dell'indicazione al trapianto, il 34.2% dei pazienti era in lista a causa di un'infezione virale; il 29.7% a causa di un'epatopatia determinata dall'abuso di alcool; il 10.4% per patologie colestatiche croniche; il 7.4% per steatoepatite non alcolica (NASH) e il 18.3% per altre cause (tra cui epatiti fulminanti, disordini metabolici, cirrosi criptogenetica etc.) È stata analizzata l'eventuale positività a virus epatotropi: l'infezione da HCV si conferma essere la principale causa di trapianto in pazienti con indicazione virale, infatti interessa 56 pazienti (27.6%), di cui 20 con viremia attiva. L'epatopatia da HBV interessa 29 pazienti (14.4%), infine 15 pazienti (6.9%) presentavano coinfezione con HDV.

CARATTERISTICHE CAMPIONE (202)	
Età (IQR)	58 (52-63)
Sesso (M)	152 (75.2%)
BMI (IQR)	24.7 (21.6-27.3)
Indicazione al trapianto	
Virale	69 (34.2%)
Alcolica	60 (29.7%)
NASH	15 (7.4%)
Colestatica	21 (10.4%)
Altro	37 (18.3%)
MELD	20 (11-25)
Diabete	45 (22.3%)
Creatinina pre-trapianto	0.79 (0.63-1.1)
HCC	90 (44.5%)
HBV +	29 (14.4%)
HDV +	14 (6.9%)
HCV +	56 (27.7%)
HCV RNA+	20 (9.9%)

Tabella 1: Caratteristiche dei riceventi

Le caratteristiche dei donatori sono riassunte nella Tabella 2. L'età media dei donatori è risultata essere 65 anni. Il profilo immunologico dei pazienti ha dimostrato una positività delle IgG per CMV nel 63.9% dei pazienti e delle IgG per EBV nel 55% dei pazienti. Infine, analizzando le cause del decesso, la più frequente risulta essere un accidente cerebro-vascolare (62.4%), seguita dal trauma (27.2%) e dall'encefalopatia post-anossica (7.4%)

DONATORI	
Età (IQR)	65 (53-75)
Sesso (M)	119 (58.9%)
BMI	25.7(23.2-27.7)
CMV IgG+	129 (63.9%)
EBV IgG+	111 (55%)
Causa del decesso	
Accidenti cerebro-vascolari	126 (62.4%)
Encefalopatia post-anossica	15 (7.4%)
Trauma	55 (27.2%)
Altro	6 (3.0%)

Tabella 2: Caratteristiche dei donatori

Sono stati analizzati gli outcome postoperatori: il 22.8% dei pazienti ha avuto almeno un episodio di rigetto acuto; le complicanze biliari analizzate sono: la fistola biliare, che si è presentata in 15 pazienti (7.4%) e la stenosi biliare, che si è presentata in 28 casi (13.9%). La trombosi dell'arteria epatica si è presentata in un paziente (0.5%)

La degenza mediana è risultata di 13 giorni, con un range interquartile dai 10 ai 19 giorni. Infine la mortalità a 30 e 90 giorni è risultata rispettivamente del 2.5% e del 3.5%. Gli outcome post-operatori sono riassunti nella tabella seguente (Tabella 3).

OUTCOME POSTOPERATORI (202)	
Rigetto Acuto	46 (22.8%)
PNF	1 (0.5%)
Fistola Biliare	15 (7.4%)
Stenosi Biliare	28 (13.9%)
Tramposi Arteria Epatica	1 (0.5%)
Immunosoppressione	
FK	107 (53%)
FK+EVER	82 (40.6%)
Altro	13 (6.4%)
Degenza (IQR)	13 (10-19)
Mortalità a 30 gg	5 (2.5%)
Mortalità a 90 gg	7 (3.5%)

Tabella 3: Outcome post-operatori nei pazienti sottoposti a trapianto epatico

All'interno del campione sono stati identificati 127 (62.9%) casi di infezione. Gli esami diagnostici specifici hanno dimostrato la presenza di 73 (57.5%) pazienti con isolamenti batterici, 93 (73.2%) virali e 29 (22.8%) pazienti con isolamento da miceti. Sul totale del 127 pazienti infetti, i pazienti con infezione esclusivamente batterica sono risultati 26 (33.02%); quelli con infezione esclusivamente virale sono risultati 49 (62.63%), solo 1(1.27%) paziente ha avuto un'infezione esclusivamente fungina; i pazienti con coinfezione batterica e virale sono risultati 23 (29.21%); quelli con coinfezione batterica e fungina sono risultati 7 (8.89%); quelli con coinfezione virale e fungina sono risultati 4 (5.08%); quelli con triplice infezione batterica, virale e fungina sono risultati 17 (21.59%).

Ogni paziente ha avuto una mediana di 2 isolamenti positivi, con un minimo di 1 e un massimo di 34 e un IQR 1- 4.

Per ogni paziente è stato valutato il campione analizzato: il sito infettivo più frequente è il sangue, con un totale di 106 (83.5%) pazienti interessati, di cui 34 (26.8%) emocolture. Un numero così elevato di infezioni del sangue è da attribuire alle riattivazioni del CMV e EBV, virus che nel paziente vengono ricercati a intervalli regolari. Le informazioni relative alle infezioni sono raccolte nella Tabella 4.

INFEZIONI (127)	
Infezione	127 (62.9%)
Isolamenti (IQR)	2 (1-4)
Isolamento batterico	73 (57.5%) *
Isolamento virale	93 (73.2%) *
Isolamento fungino	29 (22.8%) *
Categorie	
Infezione batterica	26 (33.02%)
Infezione virale	49 (62.62%)
Infezione fungina	1 (1.27%)
Coinfezione batterica/virale	23 (29.21%)
Coinfezione batterica/fungina	7 (8.89%)
Coinfezione virale/fungina	4 (5.08%)
Triplice infezione	17 (21.59%)
Campione	
Sangue	106 (83.5%)
Urine	38 (29.9%)
Bile	11 (8.7%)
BAL	29 (22.8%)
Drenaggio addominale	18 (14.2%)
Ferita chirurgica	12 (9.4%)
Altro	22 (17.3%)

Tabella 4: Infezioni nei pazienti sottoposti a trapianto epatico

*Le percentuali sono assolute e non tengono conto delle coinfezioni

Dei 73 pazienti che hanno avuto almeno un isolamento batterico, è stata analizzata la categoria di appartenenza. Sono 19 (26%) i pazienti che hanno avuto un'infezione da gram+, 18 pazienti (24.7%) da gram-, mentre sono 36 i pazienti che hanno avuto una coinfezione gram+ e gram-.

Successivamente è stata analizzata la specie o il genere di appartenenza. I risultati dimostrano che: il patogeno più isolato appartiene al genere *Klebsiella*, 36 pazienti (49.3%) in particolare la specie *Klebsiella pneumoniae*. Il genere *Enterococco* è stato isolato in 34 pazienti (46.6%), di cui la specie più rappresentativa è l'*Enterococcus faecium*, seguito da *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus durans*. A seguire i numeri e le percentuali dei pazienti con altri generi di batteri: *Stafilococchi* 24 (32.9%), *Escherichia coli* 15 (20.5%), *Pseudomonas aeruginosa* 8 (11%), *Acinetobacter baumannii* 3

(4.1%) e Streptococchi 1 (1.4%). La categoria “altro” ha interessato 25 pazienti (34.2%) e include batteri come *Clostridium difficile*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium* e *Salmonella*.

È stato preso in considerazione l’isolamento di batteri multiresistenti, e l’analisi statistica mostra che 32 pazienti (43.8%) hanno avuto almeno un’infezione da MDR, di cui *Klebsiella pneumoniae KPC* è risultato il più comune seguito da *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli ESBL*, per un totale di 171 isolamenti di patogeni multiresistenti. I dati relativi alle infezioni batteriche sono riassunti nella Tabella 5.

BATTERI (73)	
Categoria	
Gram+	19 (26.0%)
Gram-	18 (24.7%)
Gram+/-	36 (49.3%)
Multiresistenti	32 (43.8%)
Famiglia *	
Enterococchi	34 (46.6%)
Klebsiella	36 (49.3%)
Stafilococchi	24 (32.9%)
E. coli	15 (20.5%)
Streptococchi	1 (1.4%)
Pseudomonas	8 (11%)
Acinetobacter	3 (4.1%)
Altro	25 (34.2%)

Tabella5: Le classi, i generi e le specie di batteri rilevati nei pazienti sottoposti a trapianto epatico.

*Le percentuali sono assolute e non tengono conto delle coinfezioni

Sono stati identificati 93 pazienti (73.2%) che hanno avuto almeno un isolamento di tipo virale, certificato dalla ricerca del genoma virale nel sangue. Il virus più frequentemente isolato è stato il *Citomegalovirus*, isolato in 58 pazienti (62.4%) in forma mono-infettiva e in 18 pazienti (19.4%) in coinfezione col *Virus Epstein Barr*. Sono stati invece 15 (16.1%) i pazienti con monoinfezione da EBV. Le informazioni relative alle infezioni virali sono riassunte nella Tabella 6.

VIRUS (93)	
CMV	58 (62.4%)
EBV	15 (16.1%)
CMV-EBV	18 (19.4%)
HHV6	5 (5.3%)
COVID	1 (1%)
HSV1	1 (1%)

Tabella 6: Gli isolamenti virali nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato

Sono stati identificati 29 pazienti (22.8%) che hanno avuto almeno un isolamento di tipo fungino, di cui 21 (72.4%) appartiene al genere *Candida*. La specie più frequente è *Candida albicans*, seguita da *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis*. Sono stati 3 (10.3%) i pazienti con isolamento di *Aspergillus* e 4 (13.8%) i pazienti con coinfezione *Candida-Aspergillus*. Le informazioni relative alle infezioni micotiche sono riassunte nella Tabella 7.

MICETI (29)	
<i>Candida</i>	21 (72.4%)
<i>Aspergillus</i>	3 (10.3%)
<i>Candida-Aspergillus</i>	4 (13.8%)
<i>Rizophus</i>	1 (1%)

Tabella 7: Gli isolamenti fungini nei pazienti sottoposti a trapianto epatico.

È stata analizzata la sopravvivenza nei pazienti infetti rispetto ai pazienti non infetti. Dopo un *follow-up* medio di 24 mesi nei pazienti infetti (12-45 IQR) e 34 mesi nei pazienti non infetti (15-50 IQR), le sopravvivenze dei pazienti infetti a 1,3 e 5 anni sono state del 93.7%, 89.3% e 87.1%, mentre sono state 97.3%, 90.3% e 90.3% nel gruppo dei pazienti non infetti. Questo dato è in trend con la letteratura, e dimostra una diminuzione della sopravvivenza nei pazienti con infezione rispetto ai pazienti non interessati da fenomeni infettivi, con differenze che tuttavia non sono statisticamente significative ($p\text{-value} = 0.133$);. (Figura 5)

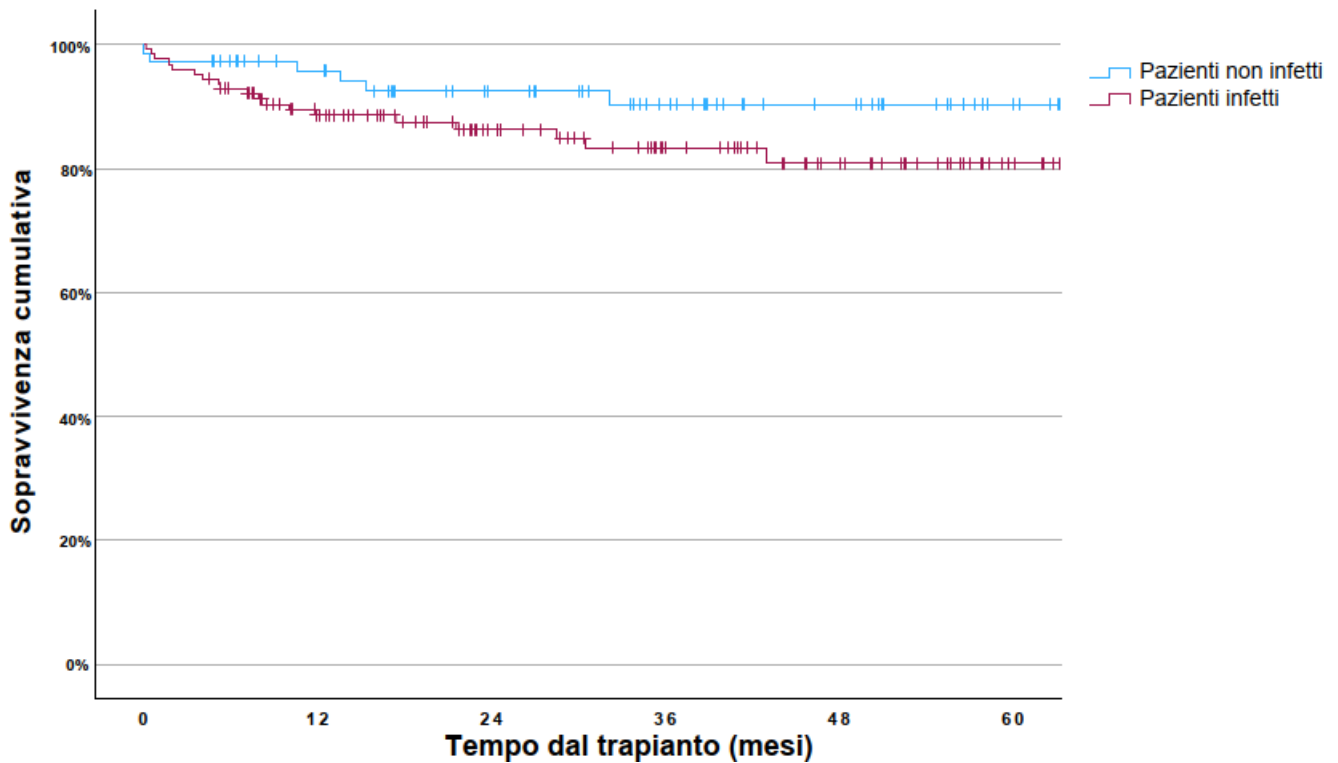


Figura 5: Analisi della sopravvivenza nei pazienti infetti e nei pazienti non infetti in 60 mesi post-LT.

Nel gruppo dei 127 pazienti infetti sono state confrontate le sopravvivenze in base alla combinazione di infezioni batteriche, virali e fungine, per un totale di 7 categorie. I grafici dimostrano una marcata diminuzione della sopravvivenza nei pazienti con triplice infezione e con infezione di tipo batterica/fungina, specialmente nel primo anno post LT. ($p\text{-value} = 0.018$). (Figura 6)

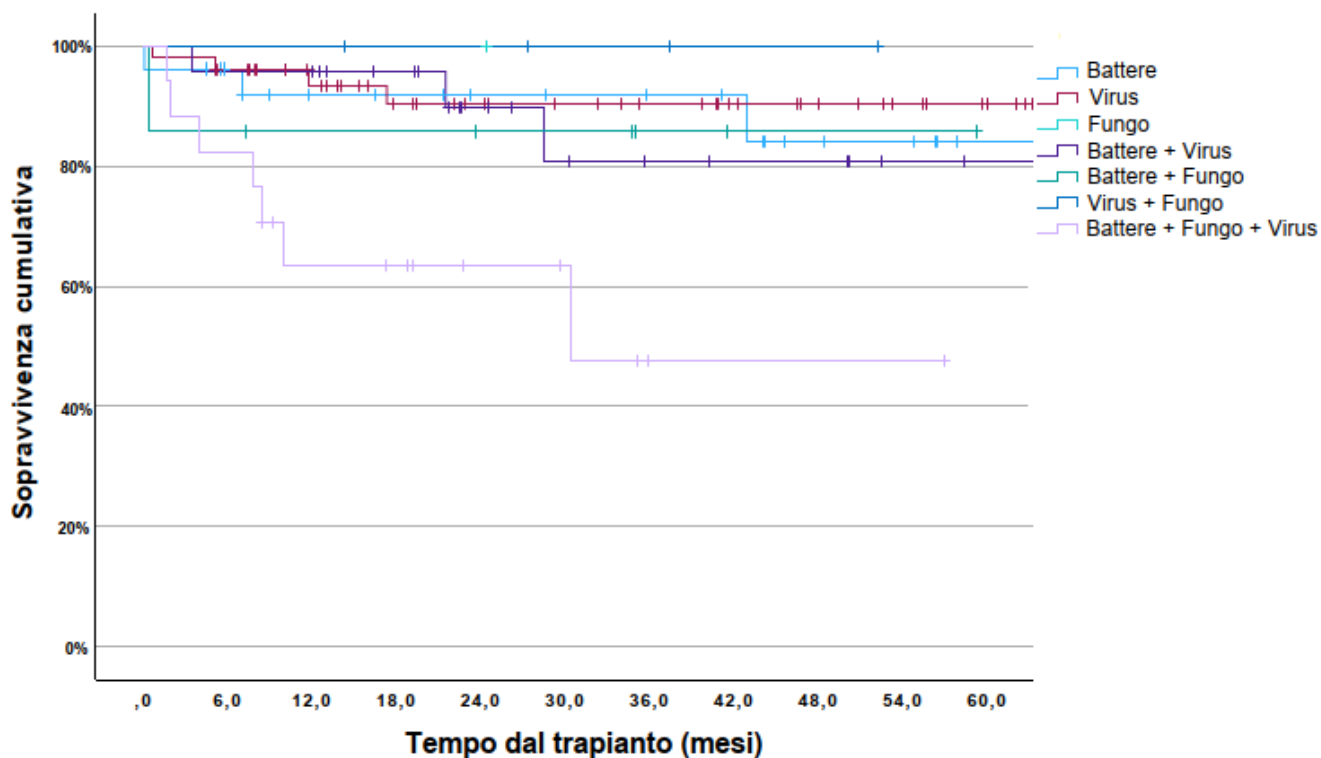


Figura 6: Analisi della sopravvivenza nei pazienti infetti, valutando tutte le combinazioni infettive, in 60 mesi post-LT.

È stata poi infatti approfondita la sopravvivenza nel primo anno post LT (Figura 7). Le differenze risultano statisticamente significative nel gruppo di pazienti con coinfezione da battere e fungo e nel gruppo con triplice infezione (battere, virus e fungo) ($p\text{-value} = 0.018$).

In particolare, la sopravvivenza cumulativa nel primo anno dopo il trapianto di fegato è scesa a: 96.2% nei pazienti con infezione batterica; 95.9% nei pazienti con infezione virale; 91.8% nei pazienti con infezione fungina; 89.7% nei pazienti con coinfezione batterica e virale; 85.7% nei pazienti con coinfezione batterica e fungina; 94% nei pazienti con coinfezione virale e fungina; 63.5% nei pazienti con triplice infezione batterica, virale e fungina.

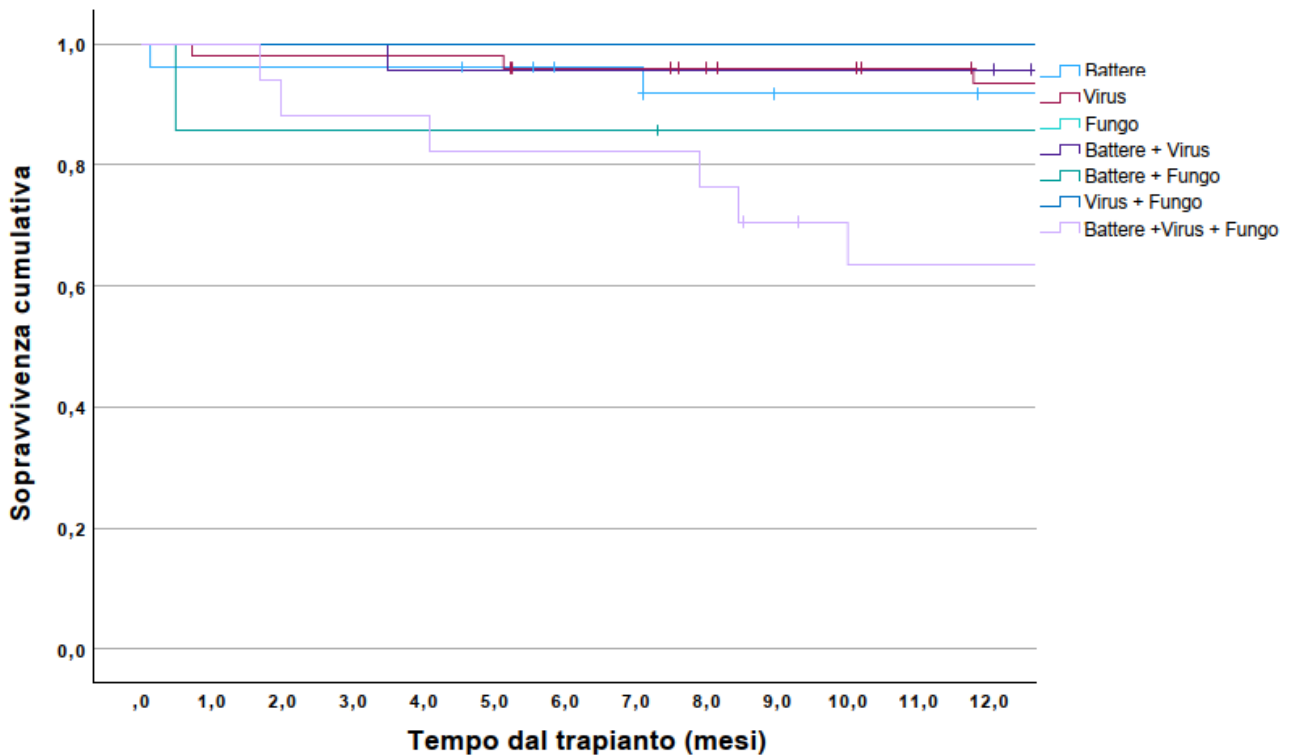


Figura 7: Analisi della sopravvivenza nei pazienti infetti, valutando tutte le combinazioni infettive nei primi 12 mesi post-LT.

Sono state studiate le caratteristiche del ricevente e del donatore come possibili fattori di rischio per la mortalità a 90 giorni: nessuna di esse è risultata essere associata a un aumentato rischio di morte a 90 giorni, fatta eccezione per il paziente obeso (BMI > 30), associato a un rischio aumentato (OR 8.370, 95%IC 1.235-56.732, *p-value* = 0.030)

Dal punto di vista delle infezioni, il dato più rilevante è risultato dalle infezioni fungine, che mostrano un rischio statisticamente significativo di mortalità a 90 giorni (OR 14.769, 95%IC 1.582-137.866, *p-value* 0.018), inoltre una fortissima significatività è stata osservata nelle infezioni da patogeni multiresistenti (OR 7.952, 95%IC 1.6899 -37.450, *p-value* = 0.009)

Nella successiva analisi multivariata permane la significatività sulla mortalità a 90 giorni nei pazienti con infezione fungina (OR 11.813, 95%IC 1.579 - 88.400, *p-value* = 0.016)

I dati relativi all'analisi univariata e multivariata sono riassunti in Tabella 8.

Rischio di mortalità a 90 gg	Analisi Univariata		Analisi Multivariata		
		Odds Ratio (95%CI)	P	Odds Ratio (95%CI)	p
Età (anni) >60		1.225 (0.197 - 7.615)	0.828		
Sesso (M)		0.574 (0.062 - 5.315)	0.625		
BMI >30		8.370 (1.235 - 56.732)	0.030	4.150 (0.576 - 30.364)	0.161
Indicazione al trapianto					
Virale					
Alcolica		0.846 (0.113 - 6.341)	0.871		
NASH		0.999 (0.997 - 1.001)	0.999		
Colestatica		0.999 (0.997 - 1.001)	0.998		
Altro		0.550 (0.047 - 6.379)	0.663		
Creatinina pre-trapianto >1.2		1.000 (0.998 - 1.001)	0.998		
Diabete		0.839 (0.090 - 7.817)	0.878		
HCC		0.300 (0.033 - 2.763)	0.288		
HBV+		1.000 (0.998 - 1.001)	0.999		
HCV+		2.346 (0.373 - 14.763)	0.364		
HCV RNA+		2.523 (0.259 - 24.595)	0.426		
MELD >25		1.593 (0.255 - 9.938)	0.618		
OUTCOME POSTOPERATORI					
Rigetto Acuto		1.657 (0.265 - 10.348)	0.589		
Infezione batterica		3.072 (0.334 - 28.299)	0.322		
Infezione virale		0.533 (0.085 - 3.338)	0.502		
Infezione fungina		14.769 (1.582 - 137.866)	0.018	11.813 (1.579 - 88.400)	0.016
MDR		7.952 (1.6899 - 37.450)	0.009	2.166 (0.322 - 14.570)	0.427
DONATORE					
Età >70		0.999 (0.998 - 1.001)	0.998		
Sesso (M)		3.284 (0.357 - 30.237)	0.294		
BMI >30		1.000 (0.999 - 1.000)	0.998		

Tabella 8: Caratteristiche pre-operatorie e outcome post-operatori in pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

Infine è stata analizzata la durata della degenza per i pazienti infetti. I risultati, confermano quanto affermato in letteratura, infatti gli infetti hanno una degenza media più lunga rispetto ai non infetti. In particolare: i pazienti con infezione batterica esclusiva hanno avuto una degenza mediana di 16,5 giorni, con un minimo di 4 giorni e un massimo di 174 giorni; i pazienti con infezione esclusivamente virale hanno avuto una degenza mediana di 13 giorni con un minimo di 1 giorno e un massimo di 35 giorni; i pazienti con coinfezione batterica e virale hanno avuto una degenza mediana di 16 giorni con un minimo di 9 giorni e un massimo di 68 giorni; i pazienti con coinfezione batterica e fungina hanno avuto una degenza mediana di 20 giorni, con un minimo di 1 giorno e un massimo di 76 giorni; i pazienti con coinfezione virale e fungina hanno avuto una degenza mediana di 18 giorni con un minimo di 13 e un massimo di 50; infine i pazienti con triplice infezione hanno avuto una degenza mediana di 19 giorni con un minimo di 1 giorno e un massimo di 50.

I dati analizzati sono riassunti nella Figura 8.

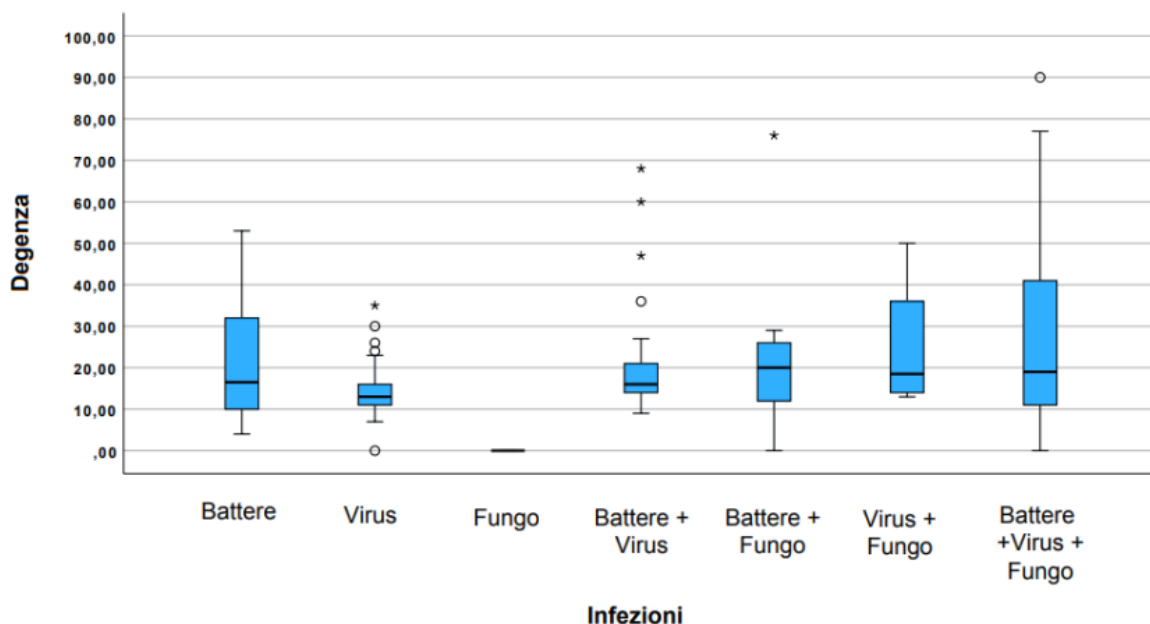


Figura 8: La degenza nei pazienti infetti sottoposti a trapianto di fegato.

3.6 DISCUSSIONE

Il trapianto di fegato è ormai da tempo una procedura chirurgica standardizzata e rappresenta l'unica possibilità di cura per le epatopatie acute e croniche in fase terminale e per i tumori primitivi del fegato in cui le altre opzioni terapeutiche non sono percorribili. Grazie ai miglioramenti connessi alla tecnica chirurgica in sé ed alle modalità di prelievo e conservazione dell'organo, il numero di trapianti epatici eseguiti in Italia e nel mondo è notevolmente cresciuto.

Tuttavia i pazienti affetti da queste malattie, una volta sottoposti al trapianto, sono soggetti a un elevato rischio di sviluppare complicanze infettive a causa dell'immunosoppressione, degli interventi chirurgici e della malnutrizione.[142] La permeabilità gastrointestinale aumentata e la traslocazione batterica patologica, insieme a lunghi ricoveri ospedalieri e all'utilizzo di dispositivi invasivi, aumentano il rischio di infezioni ospedaliere come polmonite, batteriemia da catetere venoso centrale e infezioni del tratto urinario.[143, 144]

I progressi significativi nella cura dei riceventi di trapianto di fegato hanno attenuato, ma non eliminato, il rischio di complicazioni infettive potenzialmente fatali. [145].

Le infezioni rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, con un tasso al di sopra dell'80% [123, 146-148] nonostante i progressi nelle tecniche chirurgiche, l'uso di nuovi farmaci immunosoppressori, gli antibiotici profilattici, le vaccinazioni e le strategie di controllo delle infezioni. In particolare, le infezioni batteriche costituiscono la maggioranza di queste infezioni, circa il 70% seguite da infezioni fungine e virali. La gravità e l'esito delle infezioni dipendono dalla virulenza del patogeno e dall'intensità e tempistica dell'esposizione.[123]

Nella complessità di questo contesto si inserisce questo studio, il quale si propone di analizzare il quadro epidemiologico delle infezioni nei pazienti sottoposti a trapianto epatico, con l'obiettivo di chiarire quanto queste infezioni influenzino la mortalità del paziente.

Si intende quindi definire quali sono i patogeni maggiormente isolati nel paziente in quadri di tipo infettivo, i siti più frequenti di infezione e se l'infezione abbia causato per il paziente un aumento della mortalità rispetto ai pazienti non infetti.

A tal fine è stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico, analizzando prospetticamente il database del Centro Trapianti di Ancona: i dati raccolti fanno riferimento a un periodo di tempo di 5 anni, che va da Gennaio 2018 a Dicembre 2022.

Dei 202 pazienti studiati, 127 (62.9%) hanno avuto almeno un'infezione, certificata da esami diagnostici di laboratorio come colturali, ricerche del genoma virale e la ricerca del galattomannano per l'*Aspergillus*.

Se confrontata con le esperienze precedenti, l'importanza di questo studio appare particolarmente rilevante in quanto soddisfa una serie di aspetti: un elevato numero di pazienti analizzati (202), un *follow-up* a lungo termine (60 mesi), un'attenzione rivolta contemporaneamente a tutte e tre le categorie di agenti infettanti (virus, batteri e miceti) e, soprattutto, la definizione di infezione basata in ciascun caso da un esame di laboratorio oggettivo e specifico.

L'analisi condotta sul campione conferma quanto viene già affermato in letteratura: le infezioni colpiscono più del 50% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, e sono causa di un prolungamento della degenza, variabile in base ai patogeni infettanti. Le infezioni più comuni sono quelle virali (dovute alla riattivazione di virus come CMV e EBV), seguite dalle batteriche e dalle fungine.

Dal punto di vista clinico, quelle con rilevanza maggiore sono quelle batteriche e fungine, infatti sono correlate a una diminuzione della sopravvivenza nei 90 giorni dopo il trapianto, con un trend in discesa lungo tutto il follow-up.

Anche questo lavoro conferma l'emergenza legata all'esplosione delle infezioni da batteri multiresistenti. Degli oltre 700 colturali esaminati, 171 sono relativi a batteri multiresistenti, e dimostrano un aumento della mortalità a 90 giorni statisticamente significativo ($p = 0.009$).

Questo lavoro pone uno spunto di riflessione importante nei confronti delle infezioni fungine: sono infezioni meno frequenti delle altre, ma associate a una riduzione della sopravvivenza a 1 anno notevole (91.8%).

Inoltre, è necessario riservare una particolare attenzione ai pazienti obesi, infatti l'analisi univariata mostra che i pazienti con BMI > 30 hanno un aumentato rischio di morte a 90 giorni, statisticamente significativo ($p = 0.030$), rispetto ai pazienti non obesi.

CAPITOLO 4

CONCLUSIONE

Lo studio descritto conferma che le infezioni nel paziente sottoposto a trapianto di fegato determinano una riduzione della sopravvivenza, soprattutto nei casi di infezione micotica, coinfezione batterica e micotica e triplice infezione batterica, virale e micotica.

Sono stati isolati con frequenza paragonabile sia batteri gram+ come gli Enterococchi e gli Stafilococchi, sia batteri gram-, del genere Klebsiella, Pseudomonas e Escherichia, confermando quanto affermato in letteratura.

Un dato innovativo dello studio appena descritto risiede nell'individuazione di un elevato rischio post-operatorio per i pazienti con infezione fungina. La profilassi antifungina, che inizialmente veniva impostata per tutti i pazienti sottoposti a trapianto epatico, è stata sospesa da qualche anno perché ritenuta clinicamente poco rilevante (oltre alle frequenti interazioni coi farmaci immunosoppressori). Tuttavia, alla luce dei risultati di questo studio, sarebbe interessante valutare la possibilità di riprendere una profilassi con farmaci nuovi in pazienti selezionati.

Sono sicuramente necessari ulteriori studi multicentrici per rafforzare questi risultati e per stilare delle nuove linee guida di antimicrobico-profilassi peritrapianto.

Alla luce di tutte queste considerazioni e della mortalità aumentata nei pazienti soggetti a infezione, diventa ancora più evidente l'importanza delle misure preventive a diversi livelli nella gestione dei pazienti che hanno subito un trapianto di fegato. Ridurre i fattori di rischio (come l'obesità), effettuare una corretta profilassi antimicrobica e educare i pazienti sulle corrette misure di prevenzione, diventa una priorità, soprattutto per i pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

ABBREVIAZIONI

CNT: Centro Nazionale Trapianti

OLTx: *Orthotopic Liver Transplantation*, trapianto ortotopico di fegato

HCV: *Hepatitis C Virus*, virus dell'epatite C

HBeAg: antigene e del virus B dell'epatite

ELTR: *European Liver Transplant Registry*, Registro Europeo dei Trapianti d'Organo

HBV-DNA: DNA del virus B dell'epatite

PCR: Polymerase Chain Reaction

HBV: *Hepatitis B Virus*, Virus dell'Epatite B

HBsAg: antigene s del virus B dell'epatite

HCC: *HepatoCellular Carcinoma*, Epatocarcinoma

NASH: *Non Alcoholic SteatoHepatitis*, Steato-Epatite Non Alcolica

EASL: *European Association for the Study of the Liver*,

UNOS: *United Network for Organ Sharing*

TNM: *Tumor-Nodes-Metastasis*

CPB: Colangite Biliare Primitiva

CSP: Colangite Sclerosante Primitiva

AMA: Anticorpi Anti-Mitocondrio

Ca 19,9: Antigene Carboidrato 19,9

CEA: Antigene Carcino- Embrionale

ERCP: Colangio-Pancreatografia-Retrograda- Endoscopica

RMN: Risonanza Magnetica Nucleare

EA: Epatite Autoimmune

AST: Aspartato Amino transferasi

ALT: Alanina Amino transferasi

ANA: Anticorpi Anti-Nucleo

ASMA: Anticorpi Anti-Muscolo liscio

HLA: *Human Leukocyte Antigens*, Antigeni Leucocitari Umani

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*, Virus Umano dell'Immunodeficienza

MTS: Malattie Sessualmente Trasmissibili

HAART: *High Active Anti-Retroviral Therapy*, Terapia Anti-Retrovirale a Alta Efficacia

AIDS: Sindrome da Immunodeficienza Acquisita

HCV-RNA: RNA del virus C dell'epatite

HIV-RNA: RNA dell'HIV

HHV-8-DNA: DNA dell'Herpes Virus umano

CCC: ColangioCarcinoma

iCCA: ColangioCarcinoma intraepatica

hCCA: ColangioCarcinoma ilare

TNE: Tumore Neuro Endocrino

EEE: Emangio-Endotelioma Epitelioide

PAM: Pressione Arteriosa Media

BMI: *Body Mass Index*, Indice di Massa Corporea

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*

ISO: *Italian Score for Organ allocation in liver transplantation*

I-BELT: *Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation*

PT: Tempo di Protrombina

INR: Rapporto Internazionale Normalizzato

TIPS: Shunt Portosistemico Intraepatico Transgiugulare

VBP: Via Biliare Principale

MMF: Micofenolato Mofetile

ALG: Immunoglobuline contro i linfociti

ATG: Immunoglobuline contro i timociti

PAF: Fattore di Attivazione delle Piastrine

PNF: *Primary Non Function* o mancata ripresa funzionale del fegato

EBV: Virus di Epstein-Barr

GGT: Gamma Glutamil Transferasi

SOFT: *Survival Outcome Following liver Transplantation*

UTI: Unità di terapia intensiva

DAA: *Directly Acting Antivirals*, Farmaci Antivirali Agenti in maniera selettiva

DM: Diabete Mellito

Anti-HBc: anticorpi anti-core del virus B dell'epatite B

ICA: Infezioni Correlate all'Assistenza

UTI: infezioni delle vie urinarie

SSI: infezioni del sito chirurgico

SBP: peritonite batterica spontanea

NAT: test su acido nucleico

DCD: donazione di organi a cuore fermo

NRP: normotermic regional perfusion

KPC: *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi

ESBL: Enterobatteri produttori di beta lattamasi a spettro allargato

VRE: Vancomycin-resistant Enterococcus

MRSA: Staphylococcus aureus meticillino-resistente

MDR: Multi-Drug Resistant

HSV1: Herpes simplex virus 1

HHV6: Human herpesvirus 6

BAL: Lavaggio Bronco-Alveolare

PPD: derivato proteico purificato

IGRA: saggi di rilascio di interferon-gamma

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DPI: dispositivi di protezione individuale

CVC: catetere venoso centrale

CVP: catetere venoso periferico

mTORi: Farmaci inibitori di mTOR

BIBLIOGRAFIA

1. *A.I.D.O. - Comune e Provincia di TORINO*. 2019 Maggio 2023]; Available from: <http://www.aidotorino.it>.
2. Meirelles Junior, R.F., et al., *Liver transplantation: history, outcomes and perspectives*. Einstein (Sao Paulo), 2015. **13**(1): p. 149-52.
3. Rossi, M., et al., *Liver transplantation()*. J Ultrasound, 2007. **10**(1): p. 28-45.
4. *Trapianti di fegato - Alleati per la salute*. 6-6-23]; Available from: <https://www.alleatiperlasalute.it/trapianti/trapianto-di-fegato>.
5. *CNT- Centro Nazionale Trapianti*. Available from: <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=443>.
6. *Sistema Informativo Trapianti*. 6-6-23]; Available from: https://trapianti.sanita.it/statistiche/liste_attesa_1.aspx.
7. *Risultati del Centro Nazionale Trapianti*. 2023; Available from: <https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioContenutiCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=cittadini&id=252>.
8. *AISF- Associazione Italiana per lo studio del fegato*. Available from: <http://webaisf.org/>.
9. *AIDO - Trapianti in Italia*. 6-6-23]; Available from: <https://aido.it/trapianti-in-italia/>.
10. <http://www.ospedaliriuniti.marche.it>, I.a.T.d.F.
11. Adam, R., et al., *2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation*. Transpl Int, 2018. **31**(12): p. 1293-1317.
12. O'Grady, J.G., *Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest!* Gut, 2006. **55**(11): p. 1529-31.
13. Burra, P., et al., *Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease*. Transpl Int, 2000. **13 Suppl 1**: p. S174-8.
14. Samuel, D., *Management of hepatitis B in liver transplantation patients*. Semin Liver Dis, 2004. **24 Suppl 1**: p. 55-62.
15. Terrault, N., B. Roche, and D. Samuel, *Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective*. Liver Transpl, 2005. **11**(7): p. 716-732.
16. Terrault, N.A. and G.P. Pageaux, *A changing landscape of liver transplantation: King HCV is dethroned, ALD and NAFLD take over!* J Hepatol, 2018. **69**(4): p. 767-768.
17. Belli, L.S., et al., *Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry*. J Hepatol, 2018. **69**(4): p. 810-817.
18. Benvegnù, L., et al., *Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications*. Gut, 2004. **53**(5): p. 744-9.
19. Shiffman, M.L., *Natural history and risk factors for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation*. Liver Transpl, 2003. **9**(11): p. S14-20.
20. Berenguer, M., *What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation?* J Hepatol, 2005. **42**(4): p. 448-56.
21. Flemming, J.A., et al., *Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy*. Hepatology, 2017. **65**(3): p. 804-812.
22. Duclos-Vallée, J.C., et al., *Could post-liver transplantation course be helpful for the diagnosis of so called cryptogenic cirrhosis?* Clin Transplant, 2005. **19**(5): p. 591-9.
23. Heneghan, M.A., et al., *An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis*. Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. 921-8.
24. Menon, K.V., V. Shah, and P.S. Kamath, *The Budd-Chiari syndrome*. N Engl J Med, 2004. **350**(6): p. 578-85.
25. Raza, S.M., et al., *Experience of Liver Transplant in Patients Diagnosed with Budd-Chiari Syndrome*. Exp Clin Transplant, 2018. **16**(2): p. 177-181.
26. Liu, L., et al., *Budd-Chiari syndrome: current perspectives and controversies*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**(15): p. 3273-81.

27. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver.* J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 421-30.
28. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.* N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
29. Mazzaferro, V., *Results of liver transplantation: with or without Milan criteria?* Liver Transpl, 2007. **13**(11 Suppl 2): p. S44-7.
30. De Vreede, I., et al., *Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoirradiation for cholangiocarcinoma.* Liver Transpl, 2000. **6**(3): p. 309-16.
31. Rea, D.J., et al., *Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma.* Ann Surg, 2005. **242**(3): p. 451-8; discussion 458-61.
32. Sun, D., G. Lv, and J. Dong, *Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: What Are New Insights and What Should We Follow?* Front Oncol, 2021. **11**: p. 841694.
33. Hong, J.C., et al., *Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center.* Arch Surg, 2011. **146**(6): p. 683-9.
34. Coppa, J., et al., *Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors.* Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1537-9.
35. Fernandez, J.A., et al., *Unresectable GIST liver metastases and liver transplantation: A review and theoretical basis for a new indication.* Int J Surg, 2021. **94**: p. 106126.
36. Iesari, S., et al., *Liver transplantation for metastatic wild-type gastrointestinal stromal tumor in the era of molecular targeted therapies: Report of a first case.* Am J Transplant, 2019. **19**(10): p. 2939-2943.
37. Sposito, C., et al., *Improving Outcome of Selected Patients With Non-Resectable Hepatic Metastases From Colorectal Cancer With Liver Transplantation: A Prospective Parallel Trial (COLT trial).* Clin Colorectal Cancer, 2023. **22**(2): p. 250-255.
38. Wiesner, R.H., *Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models.* Mayo Clin Proc, 1998. **73**(6): p. 575-88.
39. Ala, A., et al., *Wilson's disease.* Lancet, 2007. **369**(9559): p. 397-408.
40. Guarino, M., et al., *No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease.* Acta Neurol Scand, 1995. **92**(5): p. 405-8.
41. Gartner, J.C., Jr., et al., *Orthotopic liver transplantation in children: two-year experience with 47 patients.* Pediatrics, 1984. **74**(1): p. 140-5.
42. Birrer, P., et al., *α 1-antitrypsin deficiency and liver disease.* Journal of Inherited Metabolic Disease, 1991. **14**(4): p. 512-525.
43. Arnold, H.L. and S.A. Harrison, *New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease.* Am J Gastroenterol, 2005. **100**(11): p. 2569-82.
44. Yao, F.Y., et al., *A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy.* Liver Transpl, 2003. **9**(7): p. 684-92.
45. Venook, A.P., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results with preoperative chemoembolization.* Liver Transpl Surg, 1995. **1**(4): p. 242-8.
46. Graziadei, I.W., et al., *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome.* Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 557-63.
47. Harnois, D.M., et al., *Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Liver Transpl Surg, 1999. **5**(3): p. 192-9.
48. Bharat, A., et al., *Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival.* J Am Coll Surg, 2006. **203**(4): p. 411-20.
49. Yao, F.Y., et al., *The Impact of Pre-Operative Loco-Regional Therapy on Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma.* American Journal of Transplantation, 2005. **5**(4): p. 795-804.

50. Regalia, E., et al., *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: analysis of our experience*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(1-2): p. 1442-4.
51. Millonig, G., et al., *Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2007. **13**(2): p. 272-9.
52. Otto, G., et al., *Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(8): p. 1260-7.
53. Mehrabi, A., et al., *Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy*. *Cancer*, 2006. **107**(9): p. 2108-21.
54. Zhang, W., et al., *Orthotopic liver transplantation for epithelioid haemangioendothelioma*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2007. **33**(7): p. 898-901.
55. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. **60**(8): p. 646-9.
56. Barbara, L., et al., *Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival*. *Hepatology*, 1992. **16**(1): p. 132-7.
57. Zeitoun, G., et al., *Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting*. *Hepatology*, 1999. **30**(1): p. 84-9.
58. Fleck, A., et al., *Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury*. *Lancet*, 1985. **1**(8432): p. 781-4.
59. Henriksen, J.H., et al., *Increased transvascular escape rate of albumin during experimental portal and hepatic venous hypertension in the pig. Relation to findings in patients with cirrhosis of the liver*. *Scand J Clin Lab Invest*, 1981. **41**(3): p. 289-99.
60. Fernández-Esparrach, G., et al., *A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites*. *J Hepatol*, 2001. **34**(1): p. 46-52.
61. Malinchoc, M., et al., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. *Hepatology*, 2000. **31**(4): p. 864-71.
62. Pessione, F., et al., *Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence*. *Liver Int*, 2003. **23**(1): p. 45-53.
63. Said, A., et al., *Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease*. *J Hepatol*, 2004. **40**(6): p. 897-903.
64. Merion, R.M., et al., *The survival benefit of liver transplantation*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(2): p. 307-13.
65. Ravaioli, M., et al., *Liver Transplantation with the Meld System: A Prospective Study from a Single European Center*. *American Journal of Transplantation*, 2006. **6**(7): p. 1572-1577.
66. Trotter, J.F., et al., *Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2004. **10**(8): p. 995-1000.
67. Cameron, A.M., et al., *Effect of nonviral factors on hepatitis C recurrence after liver transplantation*. *Ann Surg*, 2006. **244**(4): p. 563-71.
68. Ioannou, G.N., *Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(11): p. 1594-606.
69. Habib, S., et al., *MELD and prediction of post-liver transplantation survival*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(3): p. 440-7.
70. Desai, N.M., et al., *Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function*. *Transplantation*, 2004. **77**(1): p. 99-106.
71. Marroni, C.P., et al., *MELD scores with incorporation of serum sodium and death prediction in cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation: a single center experience in southern Brazil*. *Clin Transplant*, 2012. **26**(4): p. E395-401.
72. Guerrini, G.P., et al., *Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation*. *Prog Transplant*, 2018. **28**(1): p. 63-69.

73. Freeman, R.B., E.B. Edwards, and A.M. Harper, *Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases*. *Am J Transplant*, 2006. **6**(6): p. 1416-21.
74. Bergquist, A., et al., *Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis*. *J Hepatol*, 2002. **36**(3): p. 321-7.
75. Zetterman, R.K., et al., *Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database*. *Transplantation*, 1998. **66**(4): p. 500-6.
76. Gaynor, J.J., et al., *A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 877 adults who received primary orthotopic liver transplantation*. *Transplantation*, 2007. **84**(2): p. 155-65.
77. *Trapianto di fegato nell'adulto- Informazioni e consigli utili per affrontare le difficoltà in maniera consapevole* Available from: <http://fenice.antfvr.org/wp-content/uploads/2015/08/TRAPIANTO-D%C3%8C-FEGATO-NELLADULTO>.
78. *Prelievo di fegato da donatore da cadavere*. Available from: <http://www.ospedaliriuniti.marche.it>.
79. *Donazione a cuore fermo, cos'è e quando avviene*. 4/6/23]; Available from: https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_93_allegato.pdf.
80. *Procedura di prelievo di organi e tessuti da donatore a cuore fermo - Ospedale Carlo Urbani di Jesi*.
81. Brownlee, J., *Historical Note on Farr's Theory of the Epidemic*, . 1915.
82. Jameson, J.L., et al., *Editors*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e*. 2018, McGraw-Hill Education: New York, NY.
83. Merli, M., et al., *The spread of multi drug resistant infections is leading to an increase in the empirical antibiotic treatment failure in cirrhosis: a prospective survey*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0127448.
84. Santos, C.A., et al., *Epidemiology of Bloodstream Infections in a Multicenter Retrospective Cohort of Liver Transplant Recipients*. *Transplant Direct*, 2016. **2**(3): p. e67.
85. Marvaso, A., *[Central venous catheter - related infections]*. *Infez Med*, 2000. **8**(4): p. 202-210.
86. Züllig, S., & Mascherek, A., *Sicurezza nel cateterismo vescicale. Fondazione per la sicurezza dei pazienti - Svizzera*. 2016.
87. *Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali*. 2020; Available from: https://www.iss.it/en/pubblicazioni-focus/-/asset_publisher/GIDBUf2rmBr2/content/id/5204946.
88. Jahn, P., K. Beutner, and G. Langer, *Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **10**: p. CD004997.
89. *Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals*. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HAI-Net-SSI-protocol-v2.2.pdf>.
90. Badia, J.M., et al., *Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries*. *J Hosp Infect*, 2017. **96**(1): p. 1-15.
91. Nobile, M., et al., *Promotion of hand hygiene: the experience of the orthopaedic hospital Gaetano Pini-CTO, Milan, Italy*. *Ann Ig*, 2018. **30**(3): p. 229-236.
92. Smeltzer, S.C., Bare, B. G., Hinkle, J. L., Cheever. K. H. , *Infermieristica medico-chirurgica*. 2010.
93. Fishman, J.A., *Infection in Organ Transplantation*. *Am J Transplant*, 2017. **17**(4): p. 856-879.
94. Kumar, R. and M.G. Ison, *Opportunistic Infections in Transplant Patients*. *Infect Dis Clin North Am*, 2019. **33**(4): p. 1143-1157.
95. Kritikos, A. and O. Manuel, *Bloodstream infections after solid-organ transplantation*. *Virulence*, 2016. **7**(3): p. 329-40.
96. Green, M., *Introduction: Infections in solid organ transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13 Suppl 4**: p. 3-8.
97. Ison, M.G. and M.A. Nalesnik, *An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(6): p. 1123-30.
98. Cerutti, E., et al., *Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(8): p. 1253-9.

99. González-Segura, C., et al., *Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients?* *Transplant Proc*, 2005. **37**(9): p. 3664-6.
100. Fischer, S.A., K. Lu, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *Screening of donor and recipient in solid organ transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13 Suppl 4**(Suppl 4): p. 9-21.
101. Linares, L., et al., *Early bacteremia after solid organ transplantation*. *Transplant Proc*, 2009. **41**(6): p. 2262-4.
102. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(25): p. 2601-14.
103. Sun, H.Y., T.V. Cacciarelli, and N. Singh, *Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era*. *Clin Transplant*, 2011. **25**(3): p. 420-5.
104. Kim, S.I., *Bacterial infection after liver transplantation*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(20): p. 6211-20.
105. Kim, S.I., et al., *Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients*. *Yonsei Med J*, 2009. **50**(1): p. 112-21.
106. Unal, B., et al., *Hepatic artery thrombosis-related risk factors after living donor liver transplantation: single-center experience from Turkey*. *Transplant Proc*, 2013. **45**(3): p. 974-7.
107. Singh, N., et al., *Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients*. *Liver Transpl*, 2000. **6**(1): p. 54-61.
108. Wan, Q.Q., Q.F. Ye, and H. Yuan, *Multidrug-resistant Gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients with bacteremias*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015. **34**(3): p. 431-7.
109. Reddy, P., et al., *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections after organ transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2010. **12**(1): p. 87-93.
110. Torre-Cisneros, J., et al., *High mortality related with Staphylococcus aureus bacteremia after liver transplantation*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002. **21**(5): p. 385-8.
111. Russell, D.L., et al., *Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(8): p. 1737-43.
112. Singh, N., et al., *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: The Other Emerging Resistant Gram-Positive Coccus among Liver Transplant Recipients*. *Clinical Infectious Diseases*, 2000. **30**(2): p. 322-327.
113. Bucheli, E., et al., *Impact of enterococcal colonization and infection in solid organ transplantation recipients from the Swiss transplant cohort study*. *Transpl Infect Dis*, 2014. **16**(1): p. 26-36.
114. Patel, G., D.R. Snyderman, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *Vancomycin-resistant Enterococcus infections in solid organ transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13 Suppl 4**: p. 59-67.
115. Santoro-Lopes, G. and E.F. de Gouvea, *Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(20): p. 6201-10.
116. Razonable, R.R. and A. Humar, *Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. *Clin Transplant*, 2019. **33**(9): p. e13512.
117. Kotton, C.N., et al., *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*. *Transplantation*, 2018. **102**(6): p. 900-931.
118. Jamalidoust, M., et al., *Epstein-Barr virus DNAemia in Iranian liver transplant recipients and assessment of its variation in posttransplant lymphoproliferative disorder patients by quantitative polymerase chain reaction assay*. *Exp Clin Transplant*, 2015. **13 Suppl 1**: p. 306-11.
119. Barchiesi, F., et al., *Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases*. *Liver Transpl*, 2015. **21**(2): p. 204-12.
120. Singh, N., S. Husain, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *Aspergillosis in solid organ transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13 Suppl 4**: p. 228-41.
121. Lin, M., A. Mah, and A.J. Wright, *Infectious complications of liver transplantation*. *AME Medical Journal*, 2018. **3**(1).

122. Malinis, M. and H.W. Boucher, *Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clin Transplant, 2019. **33**(9): p. e13548.
123. Shbaklo, N., et al., *Bacterial and Viral Infections in Liver Transplantation: New Insights from Clinical and Surgical Perspectives*. Biomedicines, 2022. **10**(7).
124. Chung, R.T., S. Feng, and F.L. Delmonico, *Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor*. Am J Transplant, 2001. **1**(2): p. 185-91.
125. Seem, D.L., et al., *PHS guideline for reducing human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus transmission through organ transplantation*. Public Health Rep, 2013. **128**(4): p. 247-343.
126. Koffron, A. and J.A. Stein, *Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications*. Med Clin North Am, 2008. **92**(4): p. 861-88, ix.
127. Schaffner, A., *Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs*. Clin Infect Dis, 2001. **33 Suppl 1**: p. S9-14.
128. Giannella, M., et al., *Risk factors for infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae after liver transplantation: the importance of pre- and posttransplant colonization*. Am J Transplant, 2015. **15**(6): p. 1708-15.
129. *Overview of the Implementation of COVID-19 Vaccination Strategies and Deployment Plans in the EU/EEA*. 2022, European Centre for Disease Prevention and Control.
130. *Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines*. [cited 2023; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>].
131. Verma, A. and J.J. Wade, *Immunization issues before and after solid organ transplantation in children*. Pediatr Transplant, 2006. **10**(5): p. 536-48.
132. Danziger-Isakov, L. and D. Kumar, *Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice*. Clin Transplant, 2019. **33**(9): p. e13563.
133. Chong, P.P. and R.K. Avery, *A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*. Clin Ther, 2017. **39**(8): p. 1581-1598.
134. Song, A.T., et al., *Liver transplantation: fifty years of experience*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(18): p. 5363-74.
135. Lease, E.D., *Infections and Sepsis After Liver Transplantation*, in *Contemporary Liver Transplantation: The Successful Liver Transplant Program*, C. Doria, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham. p. 255-266.
136. Errico, G., et al., *Colonization and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in liver and lung transplant recipients and donor-derived transmission: a prospective cohort study conducted in Italy*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(2): p. 203-209.
137. Montalti, M., et al., *Antimicrobial Resistance (AMR) in Italy over the Past Five Years: A Systematic Review*. Biologics, 2022. **2**(2): p. 151-164.
138. Group, E.E.J.W. *ECDC/ EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react*. [cited 2023 31/05/23]; Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=444.
139. (IFIC), I.F.o.I.C., *Basic Concepts of Infection Control, 3a edizione*, . 2016.
140. Pergam, S.A., *Infection Prevention in Transplantation*. Curr Infect Dis Rep, 2016. **18**(2): p. 7.
141. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
142. Chavez-Tapia, N.C., et al., *The molecular basis of susceptibility to infection in liver cirrhosis*. Curr Med Chem, 2007. **14**(28): p. 2954-8.
143. Righi, E., *Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions*. World J Gastroenterol, 2018. **24**(38): p. 4311-4329.

144. Bunchorntavakul, C., N. Chamroonkul, and D. Chavalitdhamrong, *Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance*. World J Hepatol, 2016. **8**(6): p. 307-21.
145. Chelala, L., et al., *Common infectious complications of liver transplant*. Cleve Clin J Med, 2015. **82**(11): p. 773-84.
146. Winston, D.J., C. Emmanouilides, and R.W. Busuttil, *Infections in liver transplant recipients*. Clin Infect Dis, 1995. **21**(5): p. 1077-89; quiz 1090-1.
147. Pagani, N., et al., *Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Colonization and Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Single-Center, Retrospective Study*. Microorganisms, 2021. **9**(11).
148. Giannella, M., et al., *Development of a Risk Prediction Model for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infection After Liver Transplantation: A Multinational Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2021. **73**(4): p. e955-e966.

RINGRAZIAMENTI

Non farò una lista, perché le liste non mi sono mai piaciute. Vorrei però ringraziare questi sei anni, per tutto quello che mi hanno dimostrato.

Per tutte le esperienze che ho potuto vivere. Nell'ospedale ho visto tanta vita: iniziare, scorrere, terminare, ricominciare. Per me è stato un privilegio vedere tutta questa vita in soli sei anni.

Niente sarebbe stato possibile senza le persone che ne hanno fatto parte: chi ci è stato da sempre e chi è arrivato dopo.

Grazie a chi ha saputo accendere la luce, specialmente mentre ero al buio.

Chiara