

Chirurgia Generale lez. 1

METODOLOGIA CLINICA E SISTEMATICA MEDICO-CHIRURGICA Bruno Nardo

MORTE CEREBRALE

A un medico, in determinate circostanze della vita, può capitare di dover effettuare un esame obiettivo su un cadavere (quindi non solo su una persona ancora in vita). Stiamo parlando, infatti, di un cadavere a cuore battente, pronto per essere portato in sala operatoria, dove il cuore continuerà a battere fino a quando il chirurgo non procederà con il prelievo degli organi. È importante ricordare di non utilizzare mai il termine “espianto” per indicare il prelievo di un organo a scopo terapeutico per il trapianto.

- Il “prelievo” di organi avviene quando l'operatore rimuove gli organi da un corpo per finalità di trapianto.
- L'“espianto”, invece, si verifica quando un organo trapiantato (ad esempio un rene o un fegato) non funziona più a causa di un'insufficienza d'organo per vari motivi. In questi casi, si porta il paziente in sala operatoria per rimuovere l'organo trapiantato.

Il concetto di morte cerebrale: In questa condizione, gli organi come cuore, polmoni e reni continuano a funzionare, ma il cervello ha cessato definitivamente di farlo. Si tratta di una condizione di morte irreversibile. In alcuni casi particolari, è possibile che il prelievo di organi avvenga anche da un donatore con il cuore non più battente, secondo quanto previsto dalla legge. In questi casi, però, non è possibile prelevare il cuore, mentre altri organi, come i reni, possono essere donati.

Per quanto riguarda la donazione da vivente, i principali organi donati sono: fegato (una parte), reni, polmoni (una parte), pelle, una parte del pancreas e una parte dell'intestino.

Tipologia di donatori:

1. cadavere a cuore battente
2. cadavere a cuore fermo
3. donatore vivente

Domande e risposte

1. **Qual è l'importanza della tecnica di anastomosi?** La tecnica di anastomosi è cruciale per il successo dei trapianti d'organo, poiché consente di collegare i vasi sanguigni dell'organo donato a quelli del ricevente. Questa procedura è fondamentale per garantire il corretto apporto di sangue all'organo trapiantato, riducendo il rischio di rigetto.
2. **Perché non si mantiene la sede originale dell'organo?** Nei pazienti affetti da insufficienza renale, i reni presentano dimensioni ridotte e una scarsa vascolarizzazione. Le arterie e le vene sono troppo piccole per essere utilizzate nel trapianto. Inoltre, l'uretere dell'organo trapiantato non è sufficientemente lungo per raggiungere la vescica. Pertanto, il rene trapiantato viene posizionato in sede eterotopica, solitamente nella fossa iliaca, dove è più semplice collegare i vasi sanguigni adeguati senza complicazioni.

3. **Qual è il ruolo della ciclosporina nei trapianti d'organo?** La ciclosporina, un farmaco immunosoppressore, ha rivoluzionato il campo dei trapianti d'organo aumentando significativamente i tassi di successo. Prima dell'introduzione della ciclosporina, i trapianti erano spesso soggetti a rigetti. Grazie all'immunosoppressione, è possibile ridurre la risposta immunitaria del ricevente nei confronti dell'organo trapiantato.
4. **Che significato ha la chirurgia sperimentale nel contesto dei trapianti?** La chirurgia sperimentale, ora chiamata chirurgia traslazionale, è essenziale per il progresso delle tecniche chirurgiche. Attraverso la ricerca e l'osservanza di regole etiche, i risultati sperimentali possono essere applicati nella pratica clinica, portando a miglioramenti significativi nei trapianti d'organo e nei risultati per i pazienti.

LA MORTE

Art. 2 Legge 578/1993

La morte per arresto cardiaco si intende avvenuta quanto la respirazione e la circolazione sono cessate per un intervallo di tempo tale da comportare la perdita irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo (comma 1).

La morte nei soggetti affetti da lesioni encefaliche e sottoposti a misure rianimatorie si intende avvenuta quando si verifica la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo ed è accertata con modalità strumentali definite con D.M. Sanità.

Art.1: "La morte si identifica con la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo".

CRITERI PER STABILIRE LA MORTE CEREBRALE

L'accertamento della morte cerebrale avviene in presenza delle seguenti condizioni simultaneamente:

- Stato di incoscienza.
- Silenzio elettrico cerebrale, ossia assenza di attività elettrica cerebrale. Questo si verifica quando l'elettroencefalogramma (EEG) è piatto.
- Assenza dei riflessi del tronco cerebrale, incluso l'assenza di risposta agli stimoli dolorifici (ad esempio, il pizzicamento della regione mammaria, che in condizioni normali sarebbe insopportabile). Inoltre, si verifica l'assenza di respiro spontaneo.

Quando questi parametri si verificano contemporaneamente, il medico di reparto (rianimatore/anestesista) deve informare la direzione sanitaria.

Quando mancano i riflessi del tronco cerebrale, non si può più parlare di "paziente", ma di "cadavere a cuore battente". A causa della disconnessione del tronco encefalico, viene a mancare il riflesso della respirazione. Pertanto, per essere considerato donatore, il cadavere a cuore battente deve essere sottoposto a respirazione artificiale tramite intubazione endotracheale, poiché non è in grado di respirare autonomamente.

COLLEGIO MEDICO

Il collegio medico incaricato di constatare la morte cerebrale è composto da:

- Anestesista/rianimatore: è responsabile del mantenimento in vita del paziente e della successiva constatazione della morte cerebrale.
- Neurologo o neuroradiologo: è un esperto incaricato di certificare la morte cerebrale. Deve essere

in grado di interpretare l'elettroencefalogramma (EEG) e assicurarsi che non ci siano artefatti.

- Medico legale: solitamente può essere anche un anatomo-patologo. È incaricato di supervisionare e validare l'accertamento della morte cerebrale.
- Questi tre professionisti si riuniscono per un periodo di osservazione di 6 ore, durante il quale verificano i vari parametri, inclusi gli esami EEG, per poter dichiarare la morte cerebrale.

Situazioni particolari:

In alcuni casi, è necessario uno studio del flusso ematico cerebrale, come ad esempio:

- Bambini di età inferiore a 1 anno
- Pazienti che hanno assunto farmaci depressori del sistema nervoso centrale (SNC)
- Pazienti in stato di ipotermia, con alterazioni endocrino-metaboliche, o in presenza di diagnosi o accertamenti incerti

Ci sono delle situazioni come quelli dei bambini con età inferiore a 5 anni, dove ancora l'attività elettrica cerebrale non è completa, per cui ci possono essere delle difficoltà nella registrazione dell'attività elettrica. Nei bambini di meno di 1 anno è necessario che l'osservazione si mantenga per 24h e se questo non è sufficiente bisogna fare un'arteriografia cerebrale per dimostrare l'assenza del flusso di sangue a livello cerebrale.

Cause di morte cerebrale

- **Patologie cerebrovascolari:** L'ictus e l'emorragia cerebrale sono in crescita, soprattutto negli anziani. Questi pazienti, spesso in terapia con anticoagulanti, possono subire emorragie cerebrali anche a seguito di piccoli traumi, cadute o incidenti domestici. Molti donatori hanno oltre 60 anni.
- **Trauma cerebrale:** Fino a poco tempo fa, il trauma cerebrale era la principale causa di morte cerebrale. La situazione è cambiata con l'introduzione dell'obbligo di uso di casco e cinture di sicurezza.
- **Tumori cerebrali:** I tumori possono ostacolare la donazione di organi. Ad esempio, in caso di tumore intestinale, non si possono prelevare organi a causa del rischio di metastasi. I tumori cerebrali, come i glioblastomi, non danno metastasi e possono portare alla morte cerebrale, ma non sono una controindicazione alla donazione.
- **Encefalopatia post-anossica:** Particolarmente nei neonati, può causare danni cerebrali irreversibili. Anche l'anossia da monossido di carbonio può portare a morte cerebrale.

Un donatore può avere 90 anni? Dipende dall'organo. La cornea può essere prelevata anche da donatori anziani. Il fegato, sebbene proveniente da un paziente anziano, può rigenerarsi una volta trapiantato, ma è importante valutare l'asse vascolare, in particolare il tripode celiaco. Il rischio principale nel trapianto di fegato è l'anastomosi arteriosa: è cruciale scegliere porzioni sane dell'arteria epatica, poiché le calcificazioni possono causare stenosi e trombosi, riducendo le possibilità di sopravvivenza del ricevente.

Accertamento della morte cerebrale

Secondo il DM n. 582/94, la morte è accertata da tre specialisti, verificando le seguenti condizioni:

- Stato di incoscienza.
- Assenza di riflessi corneale, fotomotore, oculo-encefalico e respirazione spontanea dopo la sospensione della ventilazione artificiale, fino a un'ipercapnia accertata.

- Silenzio elettrico documentato da EEG.
- Assenza di respiro spontaneo.

La diagnosi di morte cerebrale consente il prelievo di organi perfusi e idonei per usi terapeutici, senza compromettere il rispetto per la vita del donatore.

Dopo la diagnosi, il donatore viene ricoverato in rianimazione, attaccato a un respiratore e monitorato. Alla sesta ora dalla dichiarazione di morte cerebrale, si può interrompere il supporto vitale o mantenere la ventilazione per la donazione. Se si stacca il respiratore, l'elettrocardiogramma diventa piatto e si certifica la morte.

Se il soggetto ha espresso volontà di donare o se c'è consenso familiare, il donatore viene trasferito in sala operatoria per il prelievo. La tipologia di organi prelevati varia in base all'età del donatore; per i giovani, è possibile un prelievo multi-organo, comprendente cuore, polmoni, fegato, pancreas, intestino, ossa e tessuti. In sala operatoria si procede con toracotomia e laparotomia per eseguire il prelievo degli organi.

Consenso per diventare donatore

Il consenso alla donazione può essere espresso all'anagrafe durante il rinnovo della carta d'identità, presso l'AIDO o altre associazioni, o tramite dichiarazione all'ASP o all'ASL. È importante comunicare questa decisione ai familiari, poiché, anche se esiste un consenso, i parenti hanno l'ultima parola. Discutere apertamente la propria volontà di donare può aumentare la possibilità che i familiari rispettino tale decisione in un momento di dolore.

In Italia, è stata introdotta la figura del **transplant coordinator**, un medico che identifica potenziali donatori in rianimazione e comunica con i familiari per prepararli alla possibilità della morte cerebrale. Sono previsti corsi di formazione per il personale medico e paramedico, volti a migliorare la comunicazione in queste circostanze.

Comunicazione ai familiari

Il medico di base deve svolgere un ruolo attivo nella comunicazione riguardo alla donazione degli organi, per ridurre dubbi e incertezze. Dopo la dichiarazione di morte cerebrale, il medico può aiutare a gestire l'impatto emotivo e sottolineare l'importanza della donazione.

Far comprendere la realtà della morte

- Conoscenza del quadro clinico
- Linguaggio semplice e chiaro
- Risposte alle domande frequenti
- Instaurare una relazione di fiducia
- Comunicazione non verbale
- Non menzionare la donazione prima della diagnosi di morte

Conservazione degli organi post-prelievo

Il fegato viene prelevato sezionando il diaframma e lavato, poi conservato a 4 gradi in un contenitore con ghiaccio fino al trapianto. La conservazione ipotermica del fegato è possibile per 10-12 ore, mentre il cuore può essere conservato per 5-6 ore e il rene fino a 24 ore.

Esistono anche tecniche di conservazione normotermica, particolarmente per donatori anziani o per

organi in condizioni non ottimali. Durante questo processo, gli organi vengono mantenuti a temperatura corporea e perfusi continuamente per 24 ore tramite appositi macchinari. Se l'organo rispetta i parametri monitorati, è idoneo al trapianto, con maggiori probabilità di successo rispetto a quelli conservati in ipotermia.

Ruolo del transplant coordinator e infermieri: I transplant coordinator seguono corsi di preparazione, utilizzano terminologia appropriata e comunicano in ambienti privi di rumori per facilitare le discussioni delicate con le famiglie.

I Trapianti

Il sistema informativo dei trapianti in Italia, attivo dagli anni '90, raccoglie dati relativi all'attività trapiantologica nel Paese. Periodicamente, vengono pubblicate informazioni sull'andamento dei trapianti. I dati per il 2024 sono ancora proiezioni previste a fine anno.

Al 31 dicembre 2023, risultavano 7.941 pazienti in lista d'attesa per un trapianto. Sebbene non si tratti di un numero enorme, si tratta comunque di migliaia di persone in attesa di diversi tipi di intervento.

- La maggior parte dei pazienti attende un trapianto di rene
- Circa 1.000 pazienti, inoltre, sono in attesa di un trapianto di fegato
- I trapianti di intestino, invece, sono molto rari. Questo è dovuto al fatto che l'intestino è una regione ricca di linfonodi, aumentando così il rischio di rigetto. Spesso chi necessita questi trapianti ha avuto traumi importanti.

Il motivo per cui la lista d'attesa per i pazienti in attesa di un trapianto di rene è molto più lunga rispetto ad altre è che i pazienti con problemi renali possono sopravvivere grazie alla dialisi, una terapia che funge da organo artificiale. Questo li mantiene in vita fino all'arrivo di un rene donato. Tuttavia, i pazienti trapiantati hanno una qualità della vita notevolmente migliore rispetto a quelli in dialisi, poiché la dialisi prolungata può portare a complicazioni come malattie polmonari e cardiache, compromettendo la salute generale e, infine, la vita del paziente. Esiste anche la dialisi peritoneale, un trattamento che richiede l'inserimento di un catetere peritoneale, fissato alla parete muscolare attraverso un piccolo orifizio transombelicale, permettendo al peritoneo di fungere da membrana di scambio.

FEGATO ARTIFICIALE: In realtà non è proprio artificiale, così come anche l'efficacia non è massimale. Infatti, se non arriva un fegato da trapiantare in tempo, i pazienti non riescono a superare la fase critica dell'insufficienza epatica acuta.

Disposizioni in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti

(Legge 1 Aprile 1999, n. 91)

La legge disciplina il prelievo di organi e tessuti da soggetti dichiarati morti ai sensi della legge 29.12.1993, n. 878, regolando le attività di espianto e trapianto.

Art. 6:

I prelievi di organi e tessuti sono consentiti esclusivamente per scopi terapeutici. Non è possibile prelevare organi per usi non terapeutici, anche se l'organo prelevato non viene utilizzato.

Ad esempio, un fegato prelevato può risultare steatosico. È necessaria una biopsia per valutare la severità della steatosi. In caso di steatosi severa (es. 70%), il trapianto è rischioso, eccetto in situazioni urgenti, come l'insufficienza epatica acuta, dove può essere trapiantato in attesa di un fegato migliore. Se il paziente può attendere, il fegato steatosico può essere utilizzato per estrarre epatociti sani, che possono essere conservati per creare fegati artificiali per altri pazienti. Anche epatociti da fegati fibrotici o affetti da altre patologie possono servire per sistemi di depurazione epatica in pazienti con insufficienza epatica acuta.

Inoltre, si possono effettuare prelievi ossei, soprattutto da giovani donatori, per creare innesti ossei utili nel trattamento di sarcomi. Anche gli anziani possono donare valvole cardiache a scopo terapeutico.

LE LISTE D'ATTESA

Nel corso degli anni, il numero di pazienti in lista d'attesa per fegato, cuore e polmone, si sono mantenuti più o meno costanti, con differenze di numeri di cui si è già trattato in precedenza. In Calabria siamo quasi ultimi nella graduatoria dei pazienti iscritti per ricevere un organo e i trapiandandi di rene possono usufruire del polo RC o polo Cosenza per ricevere l'intervento.

Il trapianto di fegato non viene effettuato in Calabria poiché ci sono pochi donatori e la legge prevede che, per avere l'autorizzazione ad effettuare trapianti di fegato in una regione, è necessario avere almeno 30 Donatori per anno.

Le regioni più virtuose sono: Lombardia, Veneto, Lazio, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna e Toscana, dove l'attività trapiantologica è intensa e dove ci sono pazienti che vengono inseriti in lista e studiati.

Recap di Anatomia del Fegato

Il fegato è suddiviso in quattro lobi: destro, sinistro, quadrato e caudato. A livello anatomico-chirurgico, il fegato è organizzato in segmenti, che rappresentano unità anatomofunzionali dotate di un peduncolo vascolare arterioso, uno venoso e un sistema di drenaggio biliare. La divisione in emifegato destro e sinistro avviene tramite una linea di demarcazione che separa il secondo, il terzo e il quarto segmento (fegato sinistro) dal quinto, sesto, settimo e ottavo segmento (fegato destro). In molte situazioni cliniche, è sufficiente prelevare un emifegato destro piuttosto che un intero lobo. Questo approccio comporta la divisione dell'emifegato destro lungo la linea che passa per il letto della colecisti, risultando nella separazione del fegato in due emifegati: destro e sinistro, secondo la logica chirurgica.

Anatomicamente, il lobo destro include anche il quarto segmento, ma a livello chirurgico questo segmento fa parte dell'emifegato sinistro. Infatti, la divisione chirurgica del fegato avviene tra il quarto segmento, che rimane a sinistra (insieme ai segmenti due e tre, formando così il fegato sinistro), e i segmenti cinque, sei, sette e otto, che costituiscono il fegato destro. Quest'ultima è la parte più grande del fegato, ma non coincide con il lobo destro anatomico, poiché quest'ultimo comprende anche il quarto segmento, che in ambito chirurgico appartiene invece al fegato sinistro.

In merito al trapianto di fegato, si utilizzano i vasi del ricevente, in particolare l'arteria epatica, la vena porta e la vena cava. Questo approccio garantisce un corretto collegamento vascolare tra il fegato donato e il sistema circolatorio del ricevente, facilitando il successo dell'intervento e la funzionalità dell'organo trapiantato.

Chirurgia Generale lez. 2

Accertata la morte cerebrale di un donatore d'organi, il passo successivo non è l'immediato trasferimento in sala operatoria per il prelievo, ma l'esecuzione di una serie di verifiche su due fronti: la qualità complessiva del donatore e quella degli organi destinati al trapianto. In un prelievo multiorgano, infatti, non tutti gli organi potrebbero risultare idonei per il trapianto.

Un principio fondamentale nella donazione è garantire la sicurezza del ricevente, poiché i rischi connessi sono elevati (per evitare infezioni trasmissibili o addirittura trasmissioni di patologie neoplastiche).

Accertamenti sul donatore

È cruciale escludere la presenza di malattie trasmissibili, come infezioni e tumori. Per i tumori, i donatori con tumori cerebrali primitivi sono considerati sicuri, poiché questi non metastatizzano. Diversamente, tumori della tiroide, prostata o intestino possono produrre metastasi e richiedono maggior cautela.

Il processo di accertamento deve essere rapido, specialmente nei casi di morte cerebrale, ma non a discapito della sicurezza del trapianto. Nei donatori viventi, invece, è possibile effettuare valutazioni più approfondite e posticipare la donazione, se necessario.

Esame Obiettivo del Donatore

Il primo passo per valutare la sicurezza di un donatore cadavere a cuore battente è l'esame obiettivo, eseguito dal chirurgo responsabile medico-legale della decisione. Il chirurgo non fa parte del collegio che dichiara la morte cerebrale per evitare conflitti di interesse. L'esame comprende quattro fasi: ispezione, palpazione, percussione e auscultazione. Poiché non è possibile raccogliere anamnesi diretta dal donatore, si interagisce con i familiari, se disponibili.

Ispezione

L'ispezione serve a rilevare:

- Lesioni cutanee pigmentate (es. nevi, che possono indicare melanoma)
- Cicatrici chirurgiche (collo, mammella, addome)
- Tatuaggi
- Presenza di ittero
- Misurazione di peso e altezza (cruciali per trapianti di fegato e cuore)

Lesioni sospette, come nevi, richiedono una biopsia rapida per escludere tumori maligni. Le cicatrici chirurgiche, specialmente addominali, potrebbero indicare interventi per tumori pregressi, influenzando la valutazione del donatore. Cicatrici a collo e mammella richiedono attenzione, poiché potrebbero essere dovute a tumori o interventi benigni.

Tempi e Storia Clinica

È necessario attendere 5 anni dall'ultimo intervento oncologico per considerare un donatore sicuro. Disporre di una cartella clinica elettronica agevola il processo, fornendo informazioni cruciali in situazioni di emergenza o con pazienti con storia medica complessa. Tuttavia, questo è meno applicabile a giovani donatori con scarsi contatti medici.

Tatuaggi e Ittero

I tatuaggi possono rappresentare un rischio di malattie trasmissibili come l'epatite B o C. La presenza di ittero è un segnale d'allarme per malattie epatiche o neoplastiche, come tumori del pancreas o delle vie biliari.

Peso e Altezza

La corrispondenza tra il peso del donatore e del ricevente è essenziale per evitare complicazioni. Negli anni '90, un fegato di un donatore di 90 kg venne trapiantato in una paziente di 50 kg, richiedendo una riduzione chirurgica dell'organo. In casi simili, oggi si potrebbe optare per uno "split" del fegato, trapiantandolo in due pazienti.

Palpazione

La palpazione riguarda la tiroide, la mammella e gli organi parenchimatosi. La presenza di noduli, come nella tiroide o nella mammella, richiede ulteriori indagini (ecografia, TAC, ago aspirato) per escludere tumori maligni. Anche l'esplorazione rettale è importante, poiché può rivelare patologie benigne o neoplasie nel retto o alla prostata.

La palpazione delle principali stazioni linfonodali (laterocervicali, sovraclaveari, ascellari, inguinali) è cruciale per escludere linfadenopatie sospette.

Percussione e Auscultazione

Queste tecniche giocano un ruolo secondario nell'accertamento dei donatori, poiché difficilmente rilevano patologie polmonari o cardiache rilevanti. Tuttavia, se vi è sospetto di un tumore polmonare o infezione (es. nei fumatori), si può effettuare un broncolavaggio per diagnosi citologica.

Esami di Laboratorio del Donatore

Gli esami di laboratorio sono essenziali per valutare l'idoneità del donatore. Questi includono:

- Gruppo sanguigno
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e piastrine
- Profilo biochimico di funzionalità epatica e renale
- Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2
- Anticorpi anti-HBc
- Anticorpi anti-HCV
- Test troponemico (TPHA, validato con VDRL in caso di positività)
- Anticorpi anti-CMV (IgG e IgM) e anti-EBV (IgG e IgM)
- Tipizzazione HLA (importante soprattutto per trapianti di rene)
- Reazione di linfotossicità (crossmatch), per valutare la presenza di anticorpi preformati nel ricevente contro i linfociti del donatore. Un test positivo è criterio di esclusione per i trapianti di rene e cuore.

Compatibilità Sanguigna e HLA

Il gruppo sanguigno del donatore va verificato, poiché segue le stesse regole delle trasfusioni: gli organi non possono essere trapiantati tra gruppi sanguigni incompatibili, per evitare un rigetto iperacuto. Nei trapianti di rene, è inoltre fondamentale valutare la compatibilità HLA per ridurre il rischio di rigetto.

Emocromo e Funzionalità Organi

L'emocromo fornisce informazioni preziose. Ad esempio, una leucocitosi può suggerire un'infezione,

da approfondire con esami come la procalcitonina. Anche il profilo epatico e renale è cruciale: un rene con elevata creatinina può essere temporaneamente compromesso (es. disidratazione), ma recuperabile, mentre alterazioni gravi della funzionalità epatica (es. gamma-GT elevate) possono indicare che il fegato non è idoneo.

Infezioni

Il rischio di infezioni nei reparti di rianimazione è elevato, e la permanenza prolungata in queste unità può compromettere l'idoneità del donatore. Infezioni ospedaliere, come quelle da Klebsiella, aumentano con il tempo in rianimazione, rendendo essenziale una rapida osservazione della morte cerebrale e l'esecuzione tempestiva degli esami per prevenire infezioni. È cruciale escludere infezioni come epatite B e C mediante test specifici. L'epatite B è gestibile grazie alla vaccinazione, l'epatite C oggi è trattabile con antivirali. Anche la ricerca di anticorpi anti-CMV e anti-EBV è importante per evitare complicazioni nei pazienti immunosoppressi. Inoltre, non bisogna sottovalutare il rischio di infezioni riemergenti, come sifilide e tubercolosi, in aumento a causa dei flussi migratori.

Crossmatch e Compatibilità Tissutale

La compatibilità tissutale HLA è cruciale nei trapianti di rene, dove anche tra consanguinei non sempre c'è perfetta compatibilità. Si eseguono test di cross-match per verificare eventuali reazioni immunologiche tra i linfociti del donatore e del ricevente: se il test è positivo, il trapianto non può avvenire. Nella selezione dei riceventi per un trapianto di rene, vengono considerati fino a 10 candidati, e la scelta del ricevente finale dipende dalla compatibilità più che dalla posizione in lista.

Esami Strumentali del Donatore

Dopo la dichiarazione di morte cerebrale, soprattutto quando il donatore presenta incertezze cliniche, vengono eseguiti vari esami strumentali per garantire la sicurezza degli organi donati. Questi esami includono:

- RX torace
- Ecografia addominale superiore e inferiore
- Ecografia trans-rettale
- TC torace e addome
- Scintigrafia miocardica

RX Torace e TC Toraco-addominale

Il primo passo è solitamente l'esecuzione di una radiografia del torace per valutare la presenza di patologie polmonari o cardiache. Nei pazienti ricoverati in rianimazione, spesso si dispone già di una TAC toraco-addominale, eseguita come prassi prima dell'ammissione. Questo esame fornisce informazioni dettagliate sugli organi toracici e addominali, come polmoni, fegato e reni, e può essere utilizzato dal chirurgo per valutare l'idoneità del donatore.

Ecografia Addominale e Trans-rettale

L'ecografia addominale superiore e inferiore è utilizzata per valutare la presenza di anomalie negli organi addominali, come tumori o lesioni. Tuttavia, l'ecografia trans-rettale è meno frequentemente eseguita di routine. In ospedali hub, specializzati nella donazione di organi, questo esame è disponibile per valutare possibili tumori del retto, particolarmente in pazienti con storia oncologica o familiarità con il tumore del colon. Questo esame è fondamentale per raggiungere porzioni del retto non accessibili tramite esplorazione manuale, come il retto prossimale. In assenza di una pulizia

intestinale, i risultati dell'ecografia possono essere meno accurati per tumori molto piccoli, anche se i donatori, alimentati tramite sondino, presentano generalmente meno scorie intestinali.

Colon-TC e Retto-colonscopia

Un'alternativa all'ecografia trans-rettale è la colon-TC, che permette una ricostruzione 3D del colon. Tuttavia, questo esame non è sempre disponibile in tutti gli ospedali e potrebbe richiedere l'intervento di strutture private. Rispetto alla colonscopia tradizionale, la colon-TC ha lo svantaggio di non permettere una biopsia diretta delle masse rilevate. Se viene individuata una massa, non è possibile confermare immediatamente se si tratta di un tumore o di un accumulo fecale (fecaloma).

Scintigrafia Miocardica e Valutazione Cardiaca

La scintigrafia miocardica è utilizzata per valutare la funzionalità del cuore, soprattutto nei donatori più anziani (fino a 60-65 anni). Questo esame è cruciale per garantire che il cuore del donatore sia sicuro per il trapianto, poiché un cuore compromesso potrebbe compromettere anche la perfusione di altri organi, causando danni ischemici. Se vi è il sospetto di problemi cardiaci, si può procedere con la scintigrafia o, in casi più avanzati, con una coronarografia per esaminare le coronarie e verificare la presenza di eventuali tumori cardiaci.

Trapianto di organi da donatore a cuore fermo

Questa categoria di donatori è limitata a pazienti deceduti per arresto cardiaco naturale. La diagnosi di morte viene effettuata dopo 20 minuti di osservazione dell'elettrocardiogramma. In queste situazioni, i reni e, meno frequentemente, il fegato, possono essere utilizzati poiché risentono meno del danno ischemico.

Gli organi vengono recuperati con circolazione extracorporea normotermica e valutati entro 12-24 ore. Se idonei, vengono raffreddati e conservati per il trapianto. Questo tipo di donazione è raro e richiede strutture adeguate e un'organizzazione complessa, come grandi centri con cardiocirurgia. Sebbene i donatori a cuore battente rimangano la principale fonte di organi, quelli a cuore fermo sono una risorsa preziosa.

Livelli di Rischio del Donatore

Ogni donatore di organi viene classificato in base al livello di rischio che presenta per il ricevente, in particolare per la possibilità di trasmettere malattie. I centri trapianti utilizzano un sistema di codici colore per identificare il rischio associato a ciascun donatore:

- **Codice Verde:** Donatori idonei per il trapianto di tutti gli organi. Questa categoria comprende generalmente giovani sani o anziani senza rilevanti problemi di salute, a parte la causa di morte (ad esempio, ictus o trauma cranico). La speranza è sempre di trovare donatori con condizioni fisiche eccellenti.
- **Codice Giallo:** Donatori con fattori di rischio. Questa categoria è più complessa e richiede valutazioni caso per caso. I rischi possono derivare da:
 - **Rischio non valutabile:** Situazioni in cui non è possibile raccogliere un'anamnesi completa, come nel caso di donatori extracomunitari deceduti in Italia.
 - **Rischio calcolato:** La presenza di fattori di rischio definiti (ad esempio, sieropositività per HCV o HBV). In questi casi, i trapianti vengono eseguiti solo per riceventi con lo stesso stato sierologico.

- **Rischio aumentato ma accettabile:** In alcune situazioni, i donatori con patologie note possono essere utilizzati se l'urgenza del trapianto giustifica il rischio. Ad esempio, un donatore con tumore mammario con linfonodi negativi o infezioni da HCV o HBV può essere considerato accettabile in contesti di emergenza.
- **Codice Rosso:** Donatori inaccettabili, esclusi dalla donazione a causa di rischi eccessivi di trasmissione di malattie. I criteri di esclusione includono:
 - **Infezioni incurabili:** Sieropositività da HIV1/2, coinfezioni da HbsAg e HDV.
 - **Neoplasie maligne ad alto potenziale metastatico:** Ad esempio, un tumore del retto che può avere metastasi epatiche sincrone non sempre rilevabili prima dell'intervento.
 - **Infezioni sistemiche:** Per infezioni per cui non sono disponibili terapie efficaci.
 - **Malattia da prioni:** Rappresenta un rischio inaccettabile di trasmissione di malattie neurologiche.

Situazioni di Emergenza

Nei casi di trapianti urgenti, come nel caso di insufficienza cardiaca o epatica acuta, può essere considerato un donatore con un profilo di rischio non completamente sicuro (codice giallo o rosso) se l'urgenza del trapianto supera il rischio di trasmissione di malattie. È importante, in queste circostanze, monitorare attentamente il ricevente.

Considerazioni su Donatori Gialli

I donatori classificati come "gialli" presentano diverse complicazioni nella valutazione:

- **Difficoltà nell'anamnesi:** In caso di donatori senza parenti conosciuti o quando non è possibile risalire alle loro generalità, si può coinvolgere un giudice per ottenere il consenso alla donazione.
- **Rischi specifici:** Ad esempio, un donatore con infezione da HCV può ora essere considerato accettabile grazie ai progressi nelle terapie antivirali.

Steatosi Epatico

La valutazione dei donatori con fegato grasso (steatosico) dipende dalla gravità della condizione:

- **Steatosi lieve (meno del 20-30%):** Può essere accettabile per il trapianto.
- **Steatosi grave (oltre il 70%):** Rappresenta un rischio significativo di fallimento funzionale e di solito viene scartata, soprattutto in centri trapianti di alto volume.

Rischi e Opportunità

Nei centri trapianto di alto volume, come Torino, è comune scartare organi a rischio, come quelli con steatosi grave, per garantire la qualità del trapianto. Tuttavia, in centri più piccoli, ci può essere la tentazione di utilizzare organi a rischio. È cruciale valutare attentamente ogni situazione per garantire la sicurezza del ricevente.

Altri accertamenti sul Donatore

Nell'ambito della donazione di organi, è fondamentale effettuare una serie di accertamenti per garantire la qualità e la compatibilità degli organi prelevati. Questi accertamenti possono essere

suddivisi in due categorie principali: quelli relativi alla qualità dell'organo e quelli relativi alla compatibilità.

Accertamenti di Qualità dell'Organo

- **Età:** I limiti di età per il prelievo degli organi variano a seconda del tipo di organo. Mentre reni e fegato possono essere prelevati anche da donatori anziani (fino a 90 anni), altri organi presentano restrizioni più severe.
- **Esami di Laboratorio:** È fondamentale eseguire esami del sangue, inclusi marcatori tumorali, per valutare la salute generale del donatore e identificare eventuali patologie.
- **Biopsia:** In alcuni casi, la biopsia è obbligatoria. Se l'esame istologico rivela patologie significative, l'organo non potrà essere utilizzato per il trapianto.

Limiti d'Età e Qualità degli Organi

- **Fegato:** Può essere prelevato indipendentemente dall'età, anche da donatori di 90 anni o più, grazie alla sua grande capacità di rigenerazione.
- **Rene:** Può essere prelevato fino a 80 anni. In alcuni casi, se un rene non funziona correttamente, è possibile eseguire un trapianto doppio, trapiantando entrambi i reni nello stesso ricevente.
- **Cuore, Polmone, Pancreas e Intestino:** Questi organi possono essere prelevati fino a 60 anni.

Valutazione Intraoperatoria

Durante il prelievo degli organi, il chirurgo deve effettuare un'accurata valutazione intraoperatoria, che include:

- **Palpazione degli Organi:** Si verifica la presenza di lesioni macroscopiche, come tumori visibili. Le patologie non visibili possono essere diagnosticate solo tramite esami istologici o strumentali.
- **Biopsia Intraoperatoria:** Se c'è il sospetto di una neoplasia occulta, una biopsia è fondamentale per escludere eventuali tumori. La mancata identificazione di un tumore nel donatore può avere gravi implicazioni medico-legali e compromettere la salute del ricevente. Un caso ha dimostrato che un ricevente ha sviluppato una neoplasia attribuita al donatore, evidenziando l'importanza di valutazioni accurate sulla sicurezza del donatore e degli organi.

Donazione da anziani

Quando si considera il trapianto di fegato da donatori anziani, in particolare quelli con più di 70 anni, è fondamentale adottare un approccio accurato e rigoroso. La biopsia del fegato del donatore è un passo cruciale prima di procedere con il prelievo, poiché durante la preparazione si può valutare lo stato di steatosi epatica; la decisione finale sull'idoneità del fegato al trapianto si basa sulla gravità della steatosi e sull'analisi morfologica dei campioni prelevati. Uno dei principali problemi associati a questa pratica è l'aterosclerosi, che può compromettere l'albero vascolare dei donatori anziani, aumentando il rischio di trombosi dell'arteria epatica durante il trapianto. La presenza di placche aterosclerotiche può portare a complicazioni vascolari post-operatorie, poiché un fegato trapiantato non è in grado di sviluppare circoli collaterali come un fegato sano. Inoltre, il fegato ha una finestra di conservazione limitata, essendo mantenibile in ghiaccio solo per 8-10 ore, rispetto ai 24 ore dei reni; per questo motivo, è cruciale minimizzare il tempo di immersione in ghiaccio per i fegati steatosici o prelevati da donatori anziani. L'uso di macchine di perfusione normotermica rappresenta un'alternativa efficace, poiché queste macchine mantengono il fegato a 37 °C, consentendo un monitoraggio

continuo dei parametri metabolici e riducendo il rischio di danno da ischemia-riperfusion. Pertanto, il trapianto di fegato da donatori anziani richiede un'accurata valutazione della salute e della qualità degli organi, affrontando le sfide specifiche legate all'età e alle condizioni vascolari per ottimizzare i risultati e garantire la sicurezza per i riceventi.

Chirurgia Generale lez. 3 (RILEGGI E AGGIUSTA)

Il primo trapianto di fegato fu eseguito dal professor Thomas E. Starzl nel 1963, ma l'operazione fallì a causa dei danni da ischemia degli organi prelevati da donatori a cuore fermo. Oggi, i trapianti da donatori a cuore battente limitano significativamente questi danni. Starzl è noto anche per la teoria del "microchimerismo cellulare", che suggerisce che piccole quantità di cellule del donatore possono aiutare a ridurre il rigetto dell'organo trapiantato.

Nel 1993, Starzl e il suo team tentarono il primo xenotrapianto di fegato da babbuino, che non subì danni da ischemia poiché donatore e ricevente erano nella stessa sala operatoria. Tuttavia, il paziente, affetto da HIV, HPV e HCV, morì 70 giorni dopo a causa di infezioni cerebrali, nonostante la terapia immunosoppressiva. Un secondo tentativo di xenotrapianto fallì anch'esso a causa di complicazioni legate all'immunosoppressione, portando a un abbandono della pratica in favore di trapianti umani.

Dal 1968, il numero di trapianti annuali è aumentato notevolmente grazie all'introduzione di farmaci come la ciclosporina (ora in gran parte sostituita dal Tacrolimus), che controllano il rigetto. In Italia, fino al 30 novembre 2022, circa 1000 pazienti aspettano un trapianto di fegato, e il Paese è tra quelli con il maggior numero di trapianti effettuati.

La curva di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a trapianto di fegato mostra che questi possono vivere dai 20 ai 30 anni. Tuttavia, in circa il 10% dei casi, i pazienti sopravvivono più a lungo del fegato trapiantato, necessitando quindi di un ritrapianto. Questo fenomeno è spesso dovuto ai danni causati dalla terapia immunosoppressiva, che può portare a complicazioni come il diabete e, in alcuni casi, a nefropatia diabetica. Inoltre, un sistema immunitario compromesso aumenta il rischio di sviluppare tumori ex novo.

È fondamentale effettuare una valutazione accurata del fegato prima del trapianto. Un fegato cirrotico e macronodulare ha una capacità di rigenerazione limitata, anche dopo una resezione. Durante l'intervento, la produzione di bile è un indicatore chiave della funzionalità epatica; per i reni, invece, si valuta la produzione di urina.

Trapianto di Fegato

Split di Fegato

Quando il numero di pazienti in lista d'attesa per un trapianto di fegato supera la disponibilità di donatori, si può optare per lo split del fegato. Questa tecnica prevede la suddivisione dell'organo in due porzioni (emifegato destro e sinistro), che vengono trapiantate in due riceventi. È cruciale considerare le caratteristiche antropometriche del donatore e dei riceventi: ad esempio, un fegato di un donatore di 90 kg può essere trapiantato in pazienti di 50-60 kg. Lo split è un'operazione complessa che richiede personale specializzato e un attento rispetto delle vie biliari e dei rami vascolari.

Tipologie di Trapianto

Il trapianto di fegato può essere effettuato in due contesti: **d'elezione** e **d'urgenza**.

- **Trapianto d'Elezione:** Si rivolge a pazienti con insufficienza epatica cronica terminale, per i quali il trapianto è l'unica soluzione. I tempi di attesa variano: fino a tre anni per cirrosi, ma solo pochi

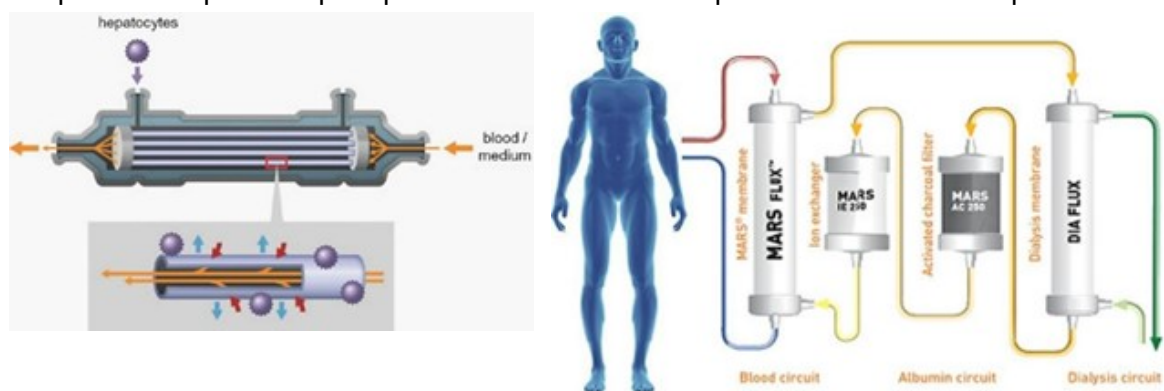
mesi per insufficienza epatica dovuta a tumori.

- **Trapianto d'Urgenza:** Coinvolge pazienti che sviluppano necrosi epatica letale in breve tempo, a causa di avvelenamenti o infezioni virali. La causa più comune è l'insufficienza epatica acuta fulminante, che comporta una bassa percentuale di successo post-trapianto. Questo è dovuto alla necessità di accettare organi di qualità variabile e alle condizioni critiche dei donatori, spesso caratterizzate da gravi alterazioni cliniche.

Il primo trapianto di fegato per insufficienza epatica acuta in Italia si è svolto nel gennaio 1988, eseguito dal dottor Cavallari su un giovane in coma a causa di necrosi epatica massiva.

Fegato Artificiale

Il fegato artificiale è un dispositivo progettato per svolgere alcune funzioni del fegato umano, offrendo supporto temporaneo a pazienti con insufficienza epatica acuta o cronica. Composto da cartucce contenenti cellule epatiche o materiali biocompatibili, il dispositivo filtra e purifica il sangue del paziente. Il sistema rimuove tossine e regola il metabolismo, contribuendo all'equilibrio chimico del corpo. Sebbene non possa sostituire completamente un fegato sano, rappresenta una soluzione temporanea importante per i pazienti in attesa di un trapianto o durante il recupero.



**Casi
Clinici
di
Trapia
nto di
Fegato**
Caso

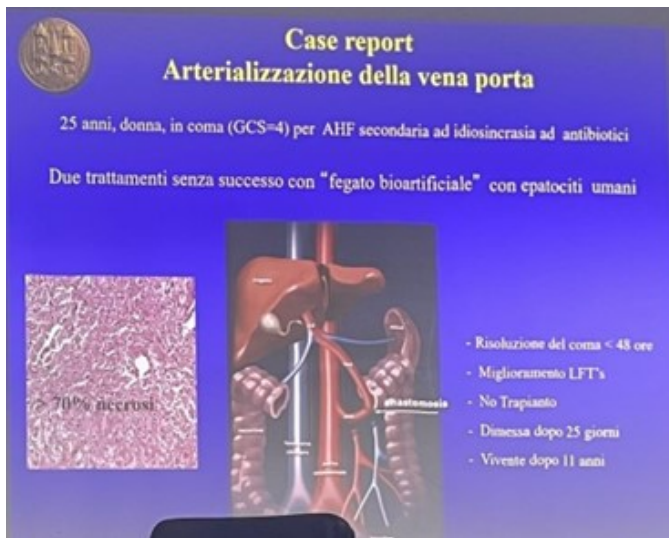
Clinico 1: Encefalopatia Epatica Acuta

Nel 2002, una giovane estone di 25 anni arrivò all'aeroporto di Bologna con mal di testa e febbre. Trasferita d'urgenza all'Ospedale Sant'Orsola, le fu diagnosticata un'encefalopatia epatica acuta dovuta a epatite C. La sua condizione peggiorò rapidamente, portandola al coma. Per guadagnare tempo in attesa di un fegato compatibile, si decise di utilizzare un fegato artificiale per ridurre i livelli di bilirubina. Sebbene il fegato artificiale non avesse un limite di tempo d'uso, richiedeva sessioni giornaliere di 5-6 ore, con una progressiva perdita di efficacia. Dopo 72 ore, fu possibile eseguire il trapianto di un fegato proveniente da una donatrice 87enne. In situazioni di emergenza, non si può essere particolarmente selettivi riguardo alla qualità dell'organo, il che implica che anche organi con condizioni cliniche che normalmente li renderebbero inaccettabili possano essere utilizzati.

Caso Clinico 2: Insufficienza Epatica Acuta da Idiosincrasia

Il 13 ottobre 2003, una donna di 25 anni entrò in coma a causa di un'insufficienza epatica acuta, scatenata dall'uso di pomate a base di tetracicline per l'acne. Con una necrosi epatica superiore al 70%, la paziente fu ricoverata in rianimazione. Nonostante due sessioni di trattamento con fegato artificiale, entrambe furono inefficaci.

In quel periodo, un gruppo di ricercatori, tra cui Nardo, stava studiando una nuova tecnica chiamata "arterializzazione della vena porta". Questa procedura prevedeva di deviare sangue arterioso nel sistema venoso, migliorando l'ossigenazione del fegato necrotico.



Date le gravi condizioni della paziente, la mancanza di un fegato idoneo per il trapianto e il fallimento del fegato artificiale, fu ottenuta l'autorizzazione a eseguire l'arterializzazione della vena porta. Nonostante un rischio elevato di sanguinamento a causa di un livello di coagulazione critico, l'intervento mirava a connettere l'arteria mesenterica inferiore alla vena mesenterica inferiore, permettendo un flusso di sangue ossigenato direttamente al fegato. Questo approccio mirava a stimolare una rigenerazione epatica accelerata, sfruttando l'iperossigenazione per migliorare la funzionalità

epatica.

Promemoria: La priorità nella selezione del ricevente per un trapianto di fegato si basa sulla cronologia della richiesta (ovvero, chi ha richiesto l'organo per primo), prendendo in considerazione anche l'età e la condizione clinica del paziente. Questa operazione era già stata teorizzata e poi testata su dei topini che erano stati esposti a delle sostanze che inducevano insufficienza epatica un 90% di successo nei ratti sottoposti ad arterializzazione, rispetto a un tasso di quasi il 100% di insuccesso nei ratti non arterializzati.

Domande

Domanda dello studente: A lungo termine, l'eccessivo apporto di ossigeno causato dall'arterializzazione può provocare danni o favorire l'insorgenza di neoplasie?

Risposta: All'epoca, l'anatomopatologo riteneva che il fegato sarebbe andato incontro a cirrosi e, in ogni caso, avrebbe potuto sviluppare numerose cicatrici dovute alla rapida rigenerazione, aumentando così il rischio di neoplasie. Tuttavia, la paziente ha subito l'intervento ormai 20 anni fa e da allora non ha avuto ulteriori problemi.

Domanda dello studente: Nei ratti è stato rimosso il rene sinistro e inserita una cannula. È stata adottata la stessa procedura nella paziente?

Risposta: Nei ratti, il rene sinistro è stato rimosso per semplificare il modello sperimentale, dato che i loro vasi sanguigni sono molto piccoli. Asportando rene e milza (organi che possono essere rimossi senza compromettere la sopravvivenza), è stato possibile creare un ponte per l'inserimento di una piccola cannula di 1,5 cm, collegata capo a capo per permettere il flusso arterioso. Negli esseri umani, invece, è sufficiente creare uno shunt tra vena e arteria mesenterica o tra vena e arteria ileocolica. L'arteria mesenterica superiore non viene mai utilizzata poiché una trombosi in quest'area potrebbe causare un infarto intestinale, rendendo necessario un trapianto intestinale.

Domanda dello studente: Oggi si preferisce il trapianto o l'arterializzazione?

Risposta: La scelta dipende dal singolo caso e spesso si è a metà strada tra le due opzioni.

Domanda del professore: È sostenibile mantenere una condizione di ipertensione portale a distanza di 20-30 anni? Infatti, questo intervento crea una situazione in cui il sangue arterioso, con una pressione di 120 mmHg, confluisce in un sistema venoso portale a circa 10 mmHg. Nel lungo termine, possono verificarsi rottura della milza o ascite da ipertensione portale da sovraccarico, con possibile distensione della porta, rottura della milza o delle varici esofagee. Cosa è stato fatto per evitare questi

rischi nella paziente?

Risposta: Dopo la stabilizzazione dei valori della paziente e la rigenerazione del fegato, si sono valutate due opzioni:

- Rioperare, riaprendo l'addome, chiudere lo shunt con un laccio e richiudere;
- Chiudere il vaso per via endovascolare tramite embolizzazione della vena mesenterica.

È stata scelta la seconda opzione, realizzata dal cardiologo interventista, che ha risalito l'arteria femorale fino all'iliaca, il cui primo ramo è l'arteria mesenterica, anastomizzata a 2 cm alla vena. Qui è stato posizionato un tappo elicoidale di Gianturco, chiudendo così lo shunt e interrompendo il flusso arterioso al fegato tramite questa via.

Domanda dello studente: Quali sono i criteri di idoneità per la procedura?

Risposta: La procedura è indicata per pazienti in coma da insufficienza epatica acuta, principalmente giovani in attesa di trapianto. È proposta come "bridge" al trapianto per mantenere il paziente in vita fino alla disponibilità di un fegato. In alternativa, si può considerare il trapianto da donatore vivente, utilizzato in Europa nel 5-10% dei casi, ma più comune in altri Paesi. Il trapianto da donatore vivente presenta un rischio di mortalità per il donatore, anche se basso.

Nota: La mortalità del ricevente dipende principalmente dalle condizioni preesistenti, come coma, encefalopatia epatica, alterazioni della coagulazione, danno renale, problemi respiratori e edema cerebrale, indipendentemente dall'origine del fegato.

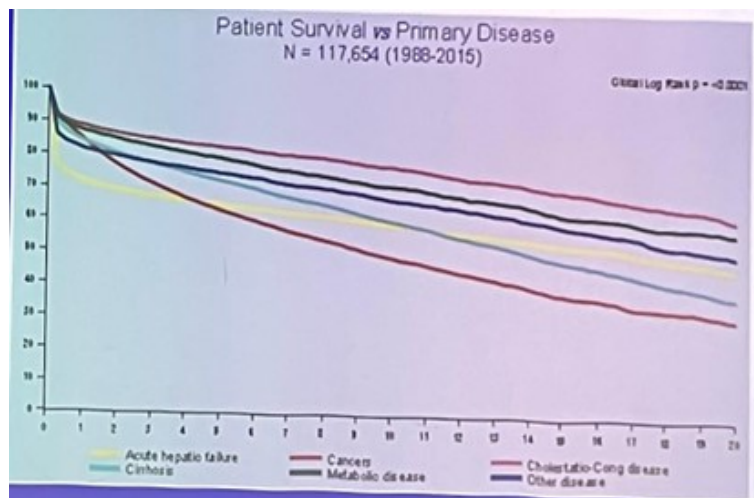
Caso di insuccesso: Un ragazzo di 13 anni, in coma per intossicazione da *Amanita phalloides* e insufficienza renale, è stato trattato con arterializzazione della vena porta in attesa di trapianto. Tuttavia, il paziente è deceduto per edema cerebrale avanzato, nonostante un leggero miglioramento dei marker epatici e della funzionalità renale.

Domanda del professore: Esistono casi di pazienti in coma da *Amanita phalloides* che diventano donatori di organi?

Risposta: Il fegato e i reni non possono essere utilizzati poiché danneggiati dall'intossicazione. Il cuore può essere donato nei casi di decesso per edema cerebrale.

Sintesi:

Trapianto di fegato da vivente

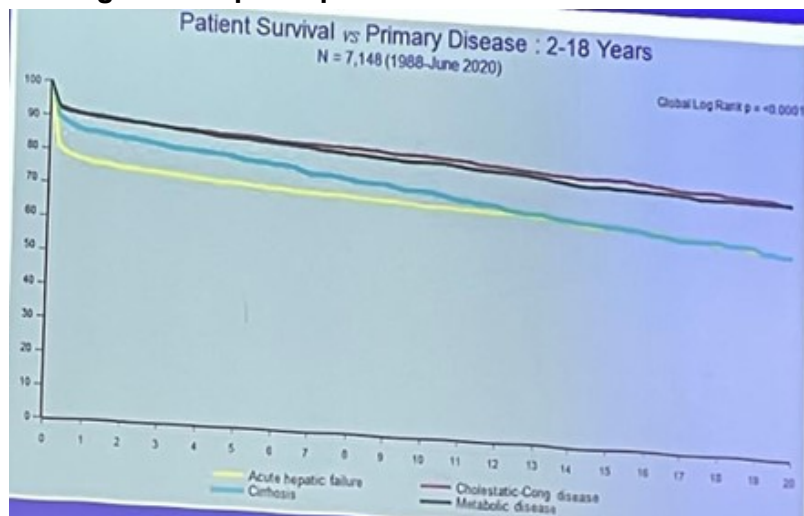


Questa tecnica è usata principalmente per i pazienti pediatrici, specialmente quelli con atresia biliare, una malformazione congenita che causa grave ittero ostruttivo. Viene trapiantato un quarto del fegato di un donatore adulto, anastomizzando la via biliare del donatore all'intestino del bambino. Tuttavia, trovare genitori idonei come donatori può essere difficile, con una percentuale di idoneità del solo 21%.

Dati sui trapianti di fegato: Le principali indicazioni al trapianto includono cirrosi epatica (54%), epatocarcinoma su cirrosi e altre malattie croniche colestatiche. La sopravvivenza varia a seconda

della patologia di base; per esempio, le patologie colestatiche croniche presentano una prognosi migliore, mentre l'insufficienza epatica acuta ha un tasso di sopravvivenza più basso, con decessi frequenti nei primi mesi.

Chirurgia dei trapianti pediatrici



Per i pazienti pediatrici, la colestasi cronica (come l'atresia delle vie biliari) è la principale causa di trapianto nei bambini fino a 2 anni. Per i bambini tra 2 e 18 anni, le malattie colestatiche e la cirrosi metabolica sono frequenti. I pazienti con insufficienza epatica acuta rappresentano circa il 15% dei casi pediatrici, e le loro prospettive di sopravvivenza dipendono dalla patologia sottostante.

Caso clinico: Una paziente sottoposta a trapianto da bambina per atresia biliare può, da adulta, sviluppare stenosi dell'anastomosi coledoco-digiunale, con rischio di ittero ostruttivo. In tal caso, l'anastomosi può essere dilatata chirurgicamente o tramite un intervento radiologico, dove uno stent potrebbe essere temporaneamente posizionato per mantenere il passaggio aperto.

I trapianti di fegato split sono spesso tentati per aumentare la disponibilità di organi. A Bologna, dal 1986 al 2019 sono stati realizzati oltre 2000 trapianti per cirrosi post-necrotica, specialmente da virus HBV e HCV, e per epatocarcinoma (oltre 600 casi). Oggi, grazie alla terapia antivirale per l'HCV, i ritrapianti sono meno frequenti, riservati a complicanze immediate post-trapianto o situazioni di emergenza. I ritrapianti cronici, in particolare a distanza di anni, sono più complessi a causa delle aderenze che aumentano i rischi intraoperatori. Altri casi di trapianto derivano da danni iatrogeni alle vie biliari, conseguenti a interventi di colecistectomia laparoscopica.

La gestione della terapia post-trapianto nei primi mesi è affidata al chirurgo, con un drenaggio protettivo che viene rimosso dopo tre mesi, previa conferma dell'integrità delle vie biliari tramite colangiografia. In altre strutture, endocrinologi collaborano per un monitoraggio accurato della terapia immunosoppressiva. I livelli di tacrolimus vengono progressivamente ridotti, con alcuni pazienti che, nel tempo, possono ridurre la terapia fino ad assumere solo cortisone o una minima dose di immunosoppressori.

Importanza della Multidisciplinarietà

Un paziente trapiantato per epatocarcinoma senza recidive dopo 18 anni sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare. Riunioni tra chirurghi, ematologi, endocrinologi e gastroenterologi permettono di prendere decisioni mirate, fondamentali per la gestione di pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC). La raccomandazione clinica sostiene una gestione multidisciplinare per l'HCC, ritenuta più efficace rispetto a quella singola, con moderata certezza e forte raccomandazione a favore di questo approccio.

HCC

Nel caso di epatocarcinoma (HCC), il trapianto di fegato è l'opzione terapeutica ideale, soprattutto per tumori di piccole dimensioni. Tuttavia, a causa della scarsità di fegati disponibili, è necessario selezionare attentamente i candidati, escludendo casi avanzati come tumori di grandi dimensioni, che non trarrebbero benefici significativi dal trapianto. Un esempio riguarda un paziente con un epatocarcinoma su fegato sano; in questo caso si è eseguita una resezione del lobo destro, preservando il lobo sinistro sano, permettendo al paziente di sopravvivere senza necessità di trapianto. Questa procedura è stata eseguita tramite un'incisione a "J", simile a quella utilizzata nei trapianti di fegato.

Per tumori di dimensioni ridotte, è possibile optare per la chirurgia laparoscopica o robotica, che permette interventi minimamente invasivi mediante l'inserimento di trocar per operare attraverso incisioni ridotte. Le resezioni robotiche rappresentano un'opzione sempre più diffusa, soprattutto per colon, retto e fegato, con una casistica di 54 interventi nel 2023.

La resezione robotica

Durante la resezione robotica su un fegato cirrotico con nodulo, si occludono temporaneamente i vasi per limitare il flusso sanguigno e permettere la resezione in modo controllato. Con strumenti robotici, si individua il nodulo mediante ecografia e lo si rimuove in sicurezza, cauterizzando il parenchima per prevenire il sanguinamento e raccogliendo il nodulo in un sacchetto per l'analisi.

Indicazioni per il trapianto

Il trapianto è indicato in pazienti con HCC che presentano un singolo tumore di massimo 5 cm o fino a tre tumori di massimo 3 cm distribuiti nel fegato, con insufficienza epatica severa che rende il fegato non recuperabile. Al trapianto, segue come opzione la resezione del tumore e infine l'ablazione, utilizzabile solo per noduli interni inferiori a 2 cm. L'ablazione è meno indicata per noduli superficiali, poiché aumenta il rischio di diffusione delle cellule tumorali.

Inoltre, non ci deve essere invasione tumorale nei rami portal del fegato, ovvero non devono essere presenti cellule tumorali nel sistema vascolare, poiché questo escluderebbe la possibilità di trapianto. Rispettando questi criteri, la sopravvivenza a 5 anni senza recidiva può arrivare quasi al 100%.

Se un paziente presenta quattro noduli, di cui uno non rientra nei criteri per il trapianto, si può considerare il downstaging, riducendo lo stadio avanzato della malattia mediante ablazione del nodulo. Così si può rientrare nei criteri di Milano o di Vincenzo Mazzaferro. Per essere trattato, il nodulo deve essere di dimensioni ridotte e, se resecabile o superficiale, si può rimuoverlo preservando il fegato del paziente, anche se cirrotico.

Storia dei Trapianti e Nuove Indicazioni

Il trapianto di fegato non è indicato solo per epatocarcinoma su cirrosi secondo i criteri sopra indicati, ma può essere esteso anche a nuove patologie come le metastasi epatiche da carcinoma del colon. Ad esempio, in un paziente con tumore rettale e metastasi epatiche diffuse, dopo la resezione del tumore primario e un ciclo di chemioterapia, se le metastasi rimangono stabili e il paziente è in buone condizioni cliniche, si può considerare il trapianto. Ciò è particolarmente indicato quando le metastasi epatiche non sono resecabili e si diffondono su tutto il fegato.

In questi casi, il trapianto può rappresentare una soluzione più efficace rispetto alla resezione di numerosi noduli metastatici, un'operazione spesso molto lunga. Tuttavia, anche qui vanno seguite indicazioni precise: Mazzaferro, ad esempio, consiglia il trapianto solo se il numero di metastasi non

supera i 10. Un numero maggiore di noduli aumenta il rischio di recidive metastatiche in altre sedi come cervello, polmoni o ossa a causa delle cellule tumorali circolanti, portando a un possibile spreco dell'organo donato.

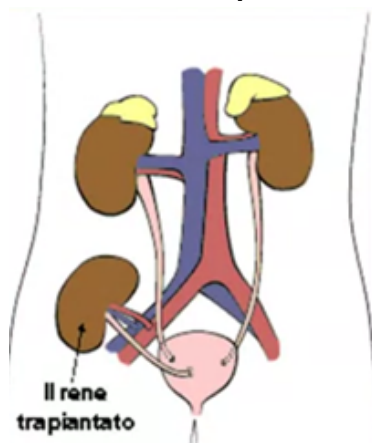
Il trapianto di fegato per tumori viene spesso effettuato utilizzando fegati di donatori anziani. Anche se i fegati giovani presentano una qualità superiore, studi hanno dimostrato che i trapianti con organi donati da anziani offrono comunque risultati molto soddisfacenti.

Chirurgia Generale lez. 4 Riassunti

Introduzione

Dal 2002 al 2023, il numero di trapianti renali annuali si è mantenuto stabile intorno ai 6.000, un dato superiore rispetto ad altri organi come fegato e cuore. Questo è dovuto a due fattori: l'insufficienza renale cronica, che consente ai pazienti di sopravvivere grazie alla dialisi, e la possibilità di trapiantare due reni da un singolo donatore. Nonostante l'alto numero di trapianti, il tasso di mortalità per i pazienti in lista d'attesa è del 2,1%, con alcuni pazienti che non ricevono l'organo in tempo per decesso o complicanze come malattie cardiache e diabete. Questo dato evidenzia la necessità di ottimizzare il processo di trapianto.

Generale sul Trapianto di Rene



Nel trapianto renale, i reni nativi, sia destro che sinistro, restano in sede ma non vengono utilizzati, in quanto atrofizzati e disfunzionali a causa di una scarsa perfusione sanguigna. Questi reni, sebbene visivamente non appaiano così piccoli, sono in realtà ridotti e con arterie renali sottili e ipoplasiche. Il rene trapiantato, al contrario, non viene collegato all'aorta addominale, ma ai vasi iliaci. La maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto di rene è affetta da insufficienza renale cronica, che può derivare da displasie renali, atrofie, o glomerulonefriti croniche, tutte cause che portano all'ipoplasia renale (cioè reni piccoli e atrofizzati).

Una patologia che porta a un notevole aumento delle dimensioni renali è la malattia policistica renale, che può provocare un addome globoso simile a una gravidanza, con reni che possono arrivare fino a 30 cm di diametro e pesare 3-4 kg ciascuno. In questi casi, è necessario rimuovere uno dei due reni per fare spazio al trapianto. La nefrectomia pre-operatoria è necessaria per ragioni sia meccaniche (per consentire il trapianto) sia cliniche, poiché i reni affetti da malattia policistica sono frequentemente associati a cisti piene di sangue, che possono andare incontro a emorragie, infezioni e suppurazioni. La nefrectomia, che in genere viene eseguita con largo anticipo, è un intervento delicato e comporta alcuni rischi, specialmente quando eseguito prima del trapianto.

Tecnica del Trapianto: Scelta del Rene e Posizionamento

Quando si ha la disponibilità di due reni (destro e sinistro), si preferisce generalmente trapiantare il rene sinistro, a causa della sua anatomia favorevole. La vena renale sinistra è più lunga e scavalca l'aorta prima di sboccare nella vena cava, mentre la vena renale destra è già adiacente alla cava, rendendo l'intervento più complesso. Pertanto, la lunghezza maggiore della vena renale sinistra facilita l'anastomosi vascolare durante il trapianto, riducendo il rischio di complicazioni tecniche. Inoltre, il rene sinistro è più facilmente accessibile chirurgicamente, specialmente in caso di prelievo laparoscopico.

Nel caso si decida di trapiantare il rene destro, questo potrebbe essere preferito se ha una sola arteria, rispetto al rene sinistro che potrebbe averne più di una. La preferenza va dunque al rene con meno vasi, in modo da ridurre il numero di anastomosi vascolari necessarie.

Durante il trapianto, il rene viene posizionato sul muscolo psoas del bacino, e vengono create due anastomosi: una tra l'arteria renale e la vena iliaca, e l'altra tra l'arteria renale e l'arteria iliaca. Questi collegamenti vascolari richiedono generalmente tra i 30 e i 45 minuti per essere eseguiti. Dopo che le

anastomosi sono completate, i vasi vengono declampati per permettere al rene di essere perfuso. Se il rene è di buona qualità e non è stato ischemizzato a lungo (meno di 12-13 ore in cui il rene viene conservato a 4°C), è possibile osservare subito la produzione di urina, a volte anche in quantità elevata (3-4 litri nel post-operatorio).

Anche se la produzione urinaria è un segno positivo, non bisogna abbassare la guardia, poiché potrebbero verificarsi complicazioni come l'insufficienza renale acuta post-trapianto. Ogni giorno, attraverso l'eco-doppler, si verifica che le anastomosi siano pervie e che il rene sia perfuso correttamente. L'ideale sarebbe che la creatinina si stabilizzi su valori bassi (intorno a 0,5 mg/dl) entro la decima giornata post-operatoria.

Donatori e Tipi di Trapianto Renale

I donatori possono essere di diversi tipi:

1. Donatori cadavere a cuore battente (dichiarazione di morte cerebrale).
2. Donatori cadavere a cuore fermo (morte cardiaca in pazienti con morte imminente).
3. Donatori viventi, che sono i familiari o altri individui che accettano di donare un rene.

Nel caso di prelievo da donatore a cuore battente, l'aorta viene incannulata attraverso l'arteria iliaca, e i reni vengono perfusi con un fluido per consentirne la conservazione. I reni prelevati da donatori viventi o da donatori a cuore fermo, invece, sono generalmente conservati in ghiaccio. I reni provenienti da donatori a cuore battente tendono a soffrire di più durante la fase di prelievo, mentre quelli da donatori viventi sono trattati con maggiore cura e vengono generalmente trapiantati più rapidamente.

Aumento dei Riceventi Anziani e la Loro Valutazione

Negli ultimi decenni, è aumentato il numero di pazienti anziani in dialisi per insufficienza renale cronica. I pazienti sopra i 65 anni costituiscono oggi la maggioranza dei dializzati, e anche il numero di dializzati con più di 75 anni è in crescita. Di conseguenza, anche la percentuale di pazienti anziani in lista di attesa per un trapianto renale è aumentata.

Il successo del trapianto dipende anche dal tempo trascorso dal paziente in dialisi. Più a lungo un paziente resta in dialisi, più il suo organismo subisce danni, soprattutto a livello dei vasi sanguigni che diventano calcifici. Per questo motivo, nella selezione dei pazienti riceventi, vengono valutati fattori come l'istocompatibilità, il cross-match e l'età del paziente. Nei soggetti anziani, un'angiotac (precedentemente arteriografia) è essenziale per valutare la presenza di placche calcifiche nei vasi, in modo da evitare complicazioni durante la creazione delle anastomosi.

Conclusioni

Il trapianto renale è un trattamento sempre più frequente anche per i pazienti anziani, con buoni risultati in termini di sopravvivenza e qualità della vita, giustificando così l'estensione dei limiti di età per l'intervento. Nonostante le sfide tecniche e le complicazioni possibili, come l'ischemia o la difficoltà nella gestione dei vasi nei pazienti anziani, i progressi nel trattamento e nella selezione dei donatori hanno contribuito a migliorare i risultati. Il trapianto renale rappresenta dunque una possibilità vitale per numerosi pazienti, con un impatto significativo sulla loro qualità di vita post-operatoria.

Il trapianto renale in Italia ha visto un incremento del 14% dal 2022 al 2023, con circa 300 trapianti annuali da donatori viventi, una cifra costante dal 2000 in poi, che bilancia la carenza di reni da cadavere. La distribuzione geografica mostra una prevalenza dei trapianti al Nord, con Torino in testa con 214 trapianti nel 2023, e una riduzione al Sud, dove Cosenza ha effettuato solo 10 trapianti. Un tempo la Calabria aveva tre centri, ma uno è stato chiuso per la scarsa disponibilità di organi.

I trapianti pediatrici si concentrano in centri autorizzati come il Bambin Gesù di Roma e il Gaslini di Genova. L'utilizzo della chirurgia laparoscopica e robotica permette prelievi renali meno invasivi, favorendo il consenso alla donazione. Anche i "reni marginali", non perfetti ma privi di neoplasie, possono essere utilizzati, a patto che vengano trattati con tecniche come la chirurgia al banco, che consente la rimozione di cisti e la preparazione ottimale dell'organo.

Problemi post-operatori come la necrosi dell'uretere, causata da una cattiva vascolarizzazione durante il prelievo, possono portare a complicazioni come l'urinoma, che richiede drenaggio e, in alcuni casi, interventi correttivi. Un esempio noto è quello del barista Mimmo, che ha beneficiato del trapianto. Altri casi includono reni con più arterie, che richiedono interventi complessi di anastomosi.

Il doppio trapianto renale, che prevede l'uso di entrambi i reni di un donatore cadavere per due riceventi, è un'opzione in caso di insufficienza renale grave. I donatori marginali, in particolare quelli con età superiore ai 65 anni, ipertensione o diabete, necessitano di biopsia per valutarne la qualità. Il punteggio istologico, chiamato "score di Karpinski", aiuta a decidere se i reni possano essere trapiantati singolarmente o come doppio trapianto in un singolo paziente.

La tecnica chirurgica preferita è quella del doppio trapianto in doppia sede, con incisione di Pfannestiel, che riduce il rischio di complicazioni post-operatorie e facilita l'accesso ai reni. Nonostante la buona riuscita di molti trapianti, alcuni pazienti potrebbero perdere uno dei reni trapiantati per complicazioni.

I dati su un'analisi multicentrica sui trapianti renali confermano una buona sopravvivenza a lungo termine per i pazienti sottoposti a doppio trapianto. Le complicazioni, seppur presenti, sono relativamente rare, e la tecnica dei trapianti da vivente comporta rischi minori rispetto ad altri organi, come il fegato. I trapianti da donatori viventi, più frequenti tra consanguinei, hanno visto nel 2023 il maggior numero a Padova (346), con un approccio chirurgico che prevede l'uso di trocar per il prelievo del rene e il suo trattamento in un'altra sala operatoria.

Infine, anche i reni di donatori anziani in buone condizioni, con creatinina ottimale, sono utilizzabili, a condizione che vengano ben valutati prima del trapianto.

ARTERIALIZZAZIONE DELLA VENA PORTA

Prof. Nardo – 15/11/2024- Autori: Gervasi e Rogato

L'argomento non è trattato nel libro del professore, ma studiare questo argomento potrebbe rivelarsi utile per distinguersi all'esame.

Per comprendere l'arterializzazione della vena porta, è essenziale avere una conoscenza di base dell'anatomia normale e del sistema vascolare che garantisce l'apporto di sangue al fegato.

Il fegato è l'unico organo a beneficiare di una doppia vascolarizzazione:

- **Vascolarizzazione arteriosa**, attraverso l'arteria epatica, che trasporta sangue ricco di ossigeno direttamente dal cuore.
- **Vascolarizzazione venosa**, attraverso la vena porta, che trasporta sangue povero di ossigeno ma ricco di nutrienti dall'intestino.

TIPI DI ARTERIALIZZAZIONE DELLA VENA PORTA

La vena porta si forma dall'unione delle vene mesenterica superiore, mesenterica inferiore e splenica. Questi vasi si congiungono a livello del sistema portale, creando un segmento di vena lungo circa 7-8 cm che trasporta sangue ricco di nutrienti al fegato.

L'arterializzazione della vena porta può essere di due tipi: **totale** o **parziale**, ma quella di maggiore interesse clinico è l'**arterializzazione parziale**.

ARTERIALIZZAZIONE TOTALE DELLA VENA PORTA (TPVA)

Si verifica in condizioni patologiche, come la trombosi portale, che bloccano il flusso sanguigno nella vena porta prima che entri nel fegato.

In questi casi, per compensare l'assenza di sangue venoso portale, si introduce sangue arterioso nella vena porta, realizzando un flusso completamente arterioso al fegato.

ARTERIALIZZAZIONE PARZIALE DELLA VENA PORTA (PPVA)

In questa tecnica, il sangue venoso portale rimane integro e continua a raggiungere il fegato, che mantiene un apporto di sangue regolare sia dall'intestino che dall'arteria epatica.

La PPVA si definisce "parziale" poiché non sostituisce completamente il sangue venoso portale, ma lo integra con un flusso arterioso aggiuntivo. Questo garantisce una vascolarizzazione efficace, senza alterare il normale apporto di sangue venoso al fegato.

L'arterializzazione della vena porta consiste nell'incrementare l'apporto di sangue arterioso al fegato. Esistono due situazioni principali che caratterizzano questa condizione:

- **Presenza di flusso venoso portale.**
- **Arterializzazione parziale:** può avvenire con o senza integrità del sangue venoso portale.

In alcune situazioni particolari, come dopo un trapianto di fegato o in caso di tumore che invade l'arteria epatica, il fegato non riceve un apporto sufficiente di sangue arterioso. In questi casi, si arricchisce il sangue venoso portale con sangue arterioso deviato nel sistema portale, compensando l'insufficienza del flusso arterioso.

L'arterializzazione della vena porta è una tecnica fisiopatologica che permette di mantenere il flusso venoso portale, anche in presenza o assenza dell'integrità dell'arteria epatica.

CARATTERISTICHE DEL SISTEMA VENOSO PORTALE

Il sangue venoso portale ha alcune peculiarità:

- **Alto flusso (75%):** la maggior parte del sangue che irrori il fegato proviene dal sistema portale, mentre il restante 25% è sangue arterioso.
- **Bassa pO_2 (<40 mmHg):** il sangue portale è povero di ossigeno ma ricco di cataboliti da metabolizzare.
- **Pressione venosa ridotta (5-10 mmHg):** il sistema venoso portale opera a una pressione bassa.

Quando si esegue l'arterializzazione della vena porta, il sistema venoso viene arricchito di sangue arterioso, alterando le sue caratteristiche fisiologiche. Il risultato è un sistema a:

- **Alto flusso.**
- **Pressione di perfusione aumentata.**
- **pO_2 più elevata.**

Questi cambiamenti trasformano il sistema in uno stato anomalo, che può risultare poco tollerabile per il fegato.

IMPATTO METABOLICO

L'arricchimento del sangue arterioso stimola un aumento significativo dell'attività metabolica epatica:

- **Iperproduzione di ossigeno a livello mitocondriale,** con un'accelerazione della sintesi di ATP.
- **Elevato indice mitotico,** che favorisce la rigenerazione cellulare.
- **Aumento della replicazione cellulare** e, quindi, del DNA.

Tali effetti, osservati soprattutto in ambito sperimentale, dimostrano un potenziale miglioramento della capacità rigenerativa del fegato.

MODELLI ANIMALI E MEDICINA TRASLAZIONALE

La PPVA (arterializzazione parziale della vena porta) è stata ampiamente testata in modelli animali, con lo scopo di tradurre i risultati dalla ricerca sperimentale alla pratica clinica, un approccio noto come *chirurgia traslazionale*.

- **Animali di piccola taglia:** come ratti o conigli, utilizzati per studi preliminari.
- **Animali di grande taglia:** come i maiali, per simulare condizioni più vicine all'anatomia e alla fisiologia umana.



La scelta del modello dipende dagli obiettivi dello studio e dal tipo di applicazione che si intende trasferire all'uomo.

Per studiare l'arterializzazione della vena porta, gli animali utilizzati devono presentare una condizione patologica che riproduca quella umana.

Il danno epatico può essere indotto attraverso diversi approcci:

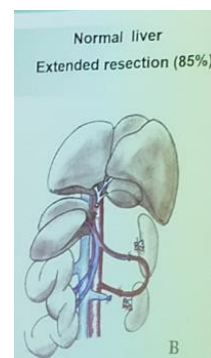
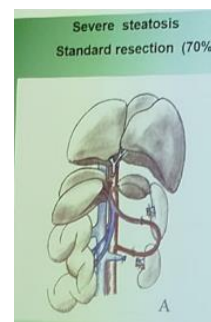
- **Intossicazione da sostanze tossiche**, che causa necrosi epatica.
- **Resezione chirurgica dell'80-90% del fegato**, con conseguente insufficienza epatica.

Questi modelli permettono di simulare vari livelli di insufficienza epatica, inclusi casi di fegato steatosico. In quest'ultimo caso, una dieta specifica può indurre la steatosi epatica, e una resezione del 70% è sufficiente a provocare insufficienza epatica acuta, diversamente dai fegati normali che richiedono resezioni più estese.

MODELLI DI RESEZIONE EPATICA E PPVA NEL RATTO

Presso Bologna sono stati sviluppati modelli sperimentali per indurre insufficienza epatica nel ratto:

- **Modello di severa steatosi**: una dieta povera di colina induce, in 7-10 giorni, una steatosi epatica significativa. *Con resezione del 70% del fegato steatosico*, i ratti non sopravvivono, poiché il restante 30% non è sufficiente a sostenere la funzione epatica.
- **Modello su fegato normale**: per indurre insufficienza epatica in un fegato sano, è necessario asportare almeno l'85% dell'organo. Questo livello di resezione è letale nella maggior parte dei casi, a meno che non si esegua l'arterializzazione della vena porta.



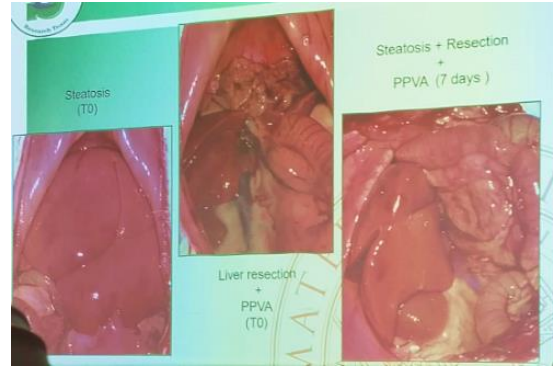
Procedura: nei modelli sperimentali è stato ideato un sistema per indirizzare il sangue arterioso verso il sistema venoso portale utilizzando un microtubicino (0,1 mm di diametro).

Il tubicino collega l'arteria renale sinistra all'arteria splenica. Per applicare questa tecnica, vengono sacrificati la milza e il rene sinistro, considerando che il ratto può sopravvivere con un solo rene e senza milza.

Questa tecnica, pur non essendo trasferibile direttamente all'uomo, è stata cruciale per comprendere gli effetti dell'arterializzazione portale in modelli animali.

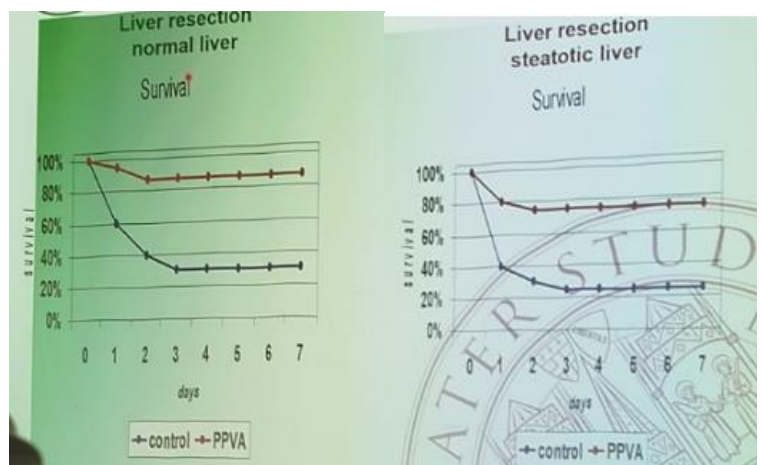
OSSERVAZIONI POST-ARTERIALIZZAZIONE

1. **Fegato steatosico al tempo zero (T0):** il fegato appare giallastro.
2. **Dopo resezione epatica del 70% e arterializzazione:** il fegato riceve un'adeguata vascolarizzazione.
3. **Dopo 7 giorni:** si osserva un significativo aumento di volume (ipertrofia) del fegato, che raggiunge il 55-60% della massa iniziale. Questo dimostra non solo ipertrofia, ma anche rigenerazione epatica e supporto delle funzioni vitali.



RISULTATI DELLO STUDIO

- **Fegato normale con resezione dell'85% e arterializzazione:** sopravvivenza del 90% degli animali dopo 7 giorni. Gli animali sono stati successivamente sacrificati per analisi istologiche e biochimiche.
- **Fegato normale con resezione dell'85% senza arterializzazione:** sopravvivenza inferiore al 20% dopo 7 giorni.

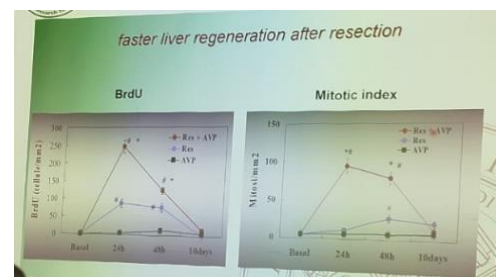


L'arterializzazione della vena porta (AVP) ha dimostrato di migliorare significativamente la **sopravvivenza** nei modelli animali sottoposti a resezione epatica o intossicazione epatica, rispetto ai gruppi non trattati.

Nei **ratti con fegato steatosico resecato al 70%**, l'arterializzazione ha incrementato notevolmente la sopravvivenza rispetto ai gruppi non arterializzati. In un contesto clinico, ciò potrebbe essere utile quando il fegato residuo post-resezione è insufficiente a garantire la sopravvivenza del paziente.

Gli **indici mitotici** e la **bromodesossauridina (BrdU)** hanno evidenziato un'intensa attività rigenerativa nei fegati arterializzati già dopo 24 ore.

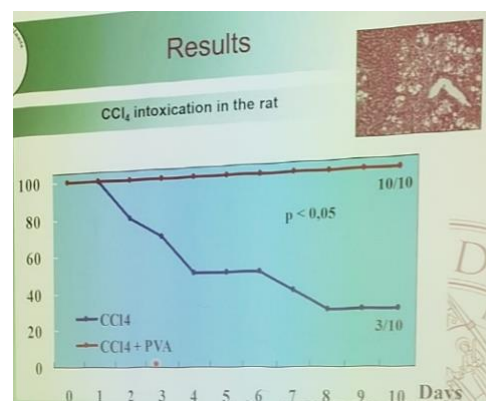
Nei gruppi non arterializzati, l'attività mitotica era bassa e la rigenerazione epatica insufficiente, con una conseguente ridotta sopravvivenza.



MODELLO DI TOSSICITÀ DA TETRACLORURO DI CARBONIO

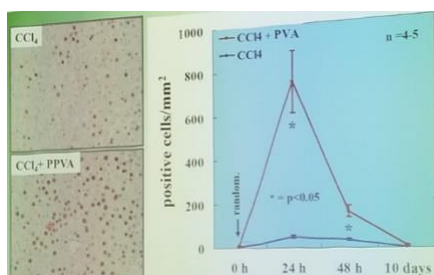
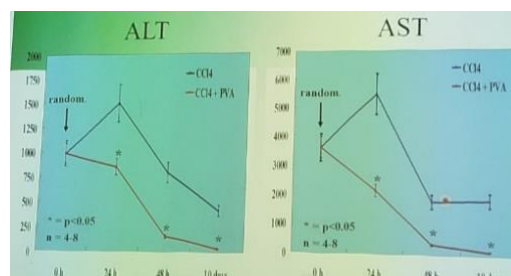
Per simulare un danno epatico severo, è stato utilizzato il tetracloruro di carbonio (CCl_4), una sostanza tossica che causa necrosi epatica in poche ore:

- **Sopravvivenza dopo AVP:** il 100% degli animali intossicati e trattati con arterializzazione è sopravvissuto, grazie alla rigenerazione delle cellule necrotiche entro 24-48 ore.
- **Sopravvivenza senza AVP:** nei ratti intossicati ma non trattati, solo il 30% è sopravvissuto a 10 giorni. La rigenerazione epatica spontanea, se presente, non era sufficiente a compensare il danno.



Gli animali non trattati mostravano livelli elevati di **transaminasi**, indicativi di grave danno epatico. Nei ratti arterializzati, i livelli di ALT e AST erano significativamente più bassi, suggerendo un danno citolitico contenuto.

Nei ratti trattati con AVP, è stato osservato uno spike di **BrdU** entro 24 ore, a dimostrazione di una rigenerazione cellulare accelerata. Nei ratti intossicati e non trattati, la BrdU rimaneva bassa, e la maggior parte degli animali moriva entro 10 giorni.



Lo studio ha dimostrato che l'effetto dell'arterializzazione della vena porta (AVP) è simile nei ratti giovani e anziani, indicando che l'età non influisce sull'efficacia della tecnica. In particolare, l'AVP ha prodotto risultati positivi in entrambe le categorie di animali, evidenziando benefici indipendentemente dall'età. Questi dati suggeriscono che la tecnica potrebbe essere applicata con successo in soggetti di età diverse, senza comprometterne i risultati.

CONCLUSIONI

L'AVP si è dimostrata una strategia promettente per:

- **Migliorare la sopravvivenza** in condizioni di insufficienza epatica acuta, sia post-resezione che in contesti di tossicità epatica.
- **Stimolare la rigenerazione epatica** grazie a un'intensa attività mitotica e a un rapido recupero funzionale del fegato.

I risultati ottenuti suggeriscono che l'AVP potrebbe essere uno strumento terapeutico applicabile anche in clinica, benché sia necessaria ulteriore ricerca per trasferire i dati animali agli esseri umani.

PVA EXTRACORPOREA: STUDIO 1 (rigenerazione epatica post-resezione)

Sono stati condotti studi su modelli animali di grossa taglia, come il maiale, con l'obiettivo di esplorare un'applicazione clinica innovativa. Invece di utilizzare uno shunt chirurgico tradizionale, che richiedeva l'accesso aperto all'addome per connettere l'arteria mesenterica superiore con quella inferiore, è stato sviluppato un circuito esterno per collegare il sangue arterioso con quello venoso portale, al fine di una futura applicazione clinica nell'uomo.

Il sangue arterioso veniva prelevato dall'arteria femorale, portato all'esterno, e successivamente reimmesso nel fegato. Nel modello animale è stata utilizzata una tecnica di ossigenazione arteriosa extracorporea. Sono stati impiegati 10 maiali di peso compreso tra 28 e 34 kg, suddivisi in due gruppi di 5 animali ciascuno. Tutti gli animali sono stati sottoposti a una resezione epatica estesa (80-85% del fegato), condizione che provoca la morte per insufficienza epatica entro pochi giorni.

Dopo la resezione, gli animali sono stati suddivisi in due gruppi:

- Un gruppo trattato con il dispositivo AVP;
- Un gruppo di controllo lasciato senza intervento.

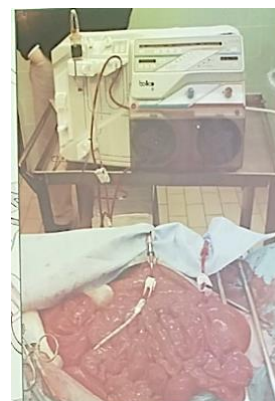
Gli animali sopravvissuti per 7 giorni sono stati poi sacrificati per il prelievo di fegato e sangue. L'uso di AVP negli animali è avvenuto tramite una tecnica extracorporea, dove il sangue arterioso prelevato dall'arteria femorale attraverso una cannula veniva immesso nella vena porta.

Il sistema prevedeva l'inserimento di:

- Una cannula nell'arteria femorale (immagine 1 a dx);
- Una cannula nella vena porta (immagine 2 a sx);
- Un sistema di circolazione extracorporea per trasferire il sangue verso l'esterno e poi nel sistema venoso portale (immagine 3 a dx).



Questa tecnologia innovativa permette di ridurre la pressione rispetto al tradizionale shunt chirurgico, consentendo l'immissione di sangue arterioso a bassa pressione nel sistema venoso portale. Il dispositivo, inoltre, offre la possibilità di regolare pressione e flusso dall'esterno, mantenendo bassi sia il flusso che la pressione del sangue arterioso che arriva al sistema venoso portale.



Risultati osservati nel modello suino:

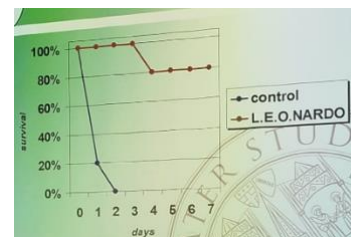
- **Gruppo di controllo:** pO₂ compresa tra 39 e 42;
- **Gruppo trattato:** pO₂ pari a 64 dopo 6 ore, con una saturazione del 92%, sufficiente a favorire la rigenerazione del fegato.

Per quanto riguarda le **transaminasi** e l'**ammonio sierico**, il gruppo di controllo ha mostrato livelli di ammonio significativamente più alti, segno di grave insufficienza epatica e di deficit delle

transaminasi. L'INR, indicativo di alterazioni della coagulazione, era molto più elevato nel gruppo di controllo rispetto al gruppo trattato.

Sopravvivenza:

- Gli animali del gruppo di controllo sono deceduti entro 24 ore;
- Gli animali trattati con il sistema di arterializzazione hanno mostrato una sopravvivenza del 70% a 7 giorni.



In altri studi sperimentali globali, condotti in parallelo con queste ricerche, sono stati trattati anche maiali con tetracloruro di carbonio. Secondo Nardo, tali gruppi si sono ispirati ai suoi risultati con i ratti. Tuttavia, afferma di essere soddisfatto che la sua ricerca abbia fornito solide basi per ulteriori studi.

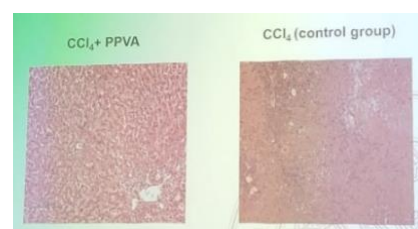
PVA EXTRACORPOREA: STUDIO 2 (CCl₄)

I risultati del gruppo sperimentale hanno evidenziato un miglioramento degli esami relativi alla funzionalità epatica.

Il modello sperimentale utilizzato prevedeva l'impiego del tetracloruro di carbonio per indurre danni epatici e un'arterializzazione chirurgica. Il gruppo di Nardo ha replicato lo stesso modello, utilizzando il tetracloruro di carbonio nei maiali, ma impiegando il dispositivo L.E.O. NARDO (liver extracorporeal oxygenator device), un sistema di circolazione extracorporea. L'obiettivo principale rimaneva quello di portare sangue arterioso al fegato.

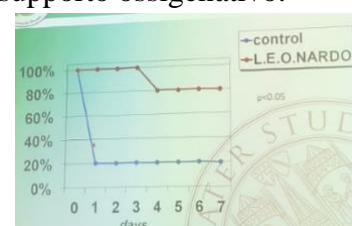
Gli **esami istologici** sugli animali intossicati hanno mostrato che:

- Il fegato si rigenera quasi completamente in un periodo di 24-48 ore fino a 7 giorni;
- Al contrario, gli animali intossicati con tetracloruro di carbonio non trattati hanno manifestato necrosi epatica.



Pertanto, la necrosi epatica persiste in assenza di un supporto ossigenativo del sistema venoso portale, mentre la rigenerazione epatica avviene laddove è presente il supporto ossigenativo.

La **sopravvivenza** degli animali trattati con tetracloruro di carbonio è risultata simile a quella degli animali sottoposti a resezione epatica, con una percentuale di sopravvivenza dell'80% contro il 20% degli animali non arterializzati a 7 giorni.



Indicazioni per l'utilizzo del PPVA:

- **Chirurgia oncologica HBP:** per interventi di chirurgia epatica estrema;
- **Fegato dearterializzato post-trapianto (OLT)** sia da donatore deceduto che vivente: utile in caso di gravi complicanze, come la trombosi dell'arteria epatica, che causano necrosi del fegato;
- **Insufficienza epatica acuta.**

Chirurgia oncologica

Queste tecnica (PPVA), in casi estremi, è stata già applicata da chirurghi Giapponesi, Cinesi e Francesi [oltre che dal SOTTOSCRITTO (Nardo)!!!]

In questi casi si hanno dei pazienti in cui, togliendo l'80% del fegato, rimane poco.

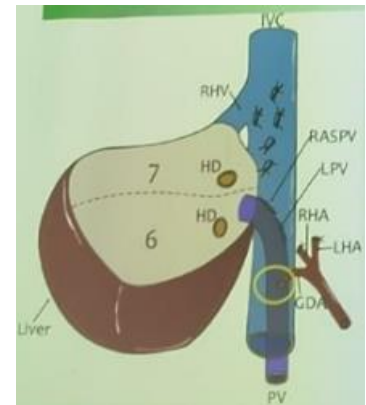
Nel 2008, per un **colangiocarcinoma**, ad un paziente venne fatta un'**epatectomia estesa**, in cui rimase soltanto il sesto e settimo segmento del fegato. Il fegato ha 8 segmenti e se ne vengono tolti 6, l'organo può andare incontro a insufficienza epatica.

L'autore, in questi casi, essendo un fegato che non ha nemmeno

l'arteria (perché si sta parlando di arterializzazione della vena porta con arteria inesistente perché il tumore aveva infiltrato anche l'arteria), si prende una ramo dell'arteria gastroduodenale, la si collega con la vena Porta e quindi si ha un'arterializzazione della vena Porta in assenza di flusso arterioso.

TAB. 6.1: casistica di PPVA eseguita per trattare le complicanze della chirurgia resettiva oncologica epatobiliopancreatologica.

| AUTORE (ANNO) | N° CASI | TIPO DI ANASTOMOSI | MORTALITÀ A 3 MESI | MORTALITÀ A 12 MESI |
|------------------|---------|---|--------------------|---------------------|
| Iwai (1993) | 2 | rami digitali (1); rami biliari (1) | 1 | 2 |
| Okui (1993) | 3 | arteria iliaca sinistra a vena iliaca (2); rami biliari (1) | 1 | 1 |
| Iwai (1998) | 6 | rami biliari (3); rami biliari (2); rami digitali (1) | 1 | 4 |
| Tanaka (1999) | 1 | rami mesenterici | - | - |
| Iwai (2000) | 1 | arteria gastroduodenale a vena porta | - | - |
| Tanaka (2003) | 1 | rami biliari | - | - |
| Kobayashi (2004) | 10 | arteria gastroduodenale a vena porta (6); arteria epatica comune a vena porta (4) | 1 | 2 |
| Nakamura (2006) | 1 | rami mesenterici | - | 1 |
| Yang (2008) | 2 | arteria gastroduodenale a vena porta (1); arteria epatica destra a vena porta (1) | - | - |
| Chen (2010) | 3 | arteria epatica a vena porta | - | 1 |
| Nardo (2011) | 1 | arteria femorale destra a vena ombelicale (circolo extraepatico) | - | - |
| Iitanga (2013) | 9 | arteria epatica comune a vena porta (2); arteria a vena mesenterica inferiore (2); arteria epatica a vena porta (2); arteria mesenterica inferiore a vena mesenterica inferiore (1); arteria iliaca a vena porta (1); arteria iliaca a vena mesenterica inferiore (1) | 4 | 4 |
| Choi (2013) | 4 | arteria gastroduodenale a vena porta (2); arteria epatica comune (1); arteria gastroduodenale a vena porta (1) | - | - |
| TOTALE | 44 | | 8 | 16 |



Il fegato in immagine (6-7 segmento) riceve sangue venoso portale e questo sangue venoso portale è arricchito di sangue arterioso (in questo caso specifico si tratta di un tumore operato per un colangiocarcinoma). Per evitare di lasciare un fegato piccolo, con solo sangue venoso, l'autore ha deciso di mettere l'arteria nella vena Porta per far arrivare un po' di sangue attraverso quest'ultima. Ovviamente si tratta di applicazioni cliniche per tumori avanzati.

Non bisogna pensare che questi pazienti sopravvivono per 10 anni poiché sono pazienti con tumori avanzati ma tra morire al tempo 0 (T0) e avere una sopravvivenza di 2-3 anni c'è

molta differenza.

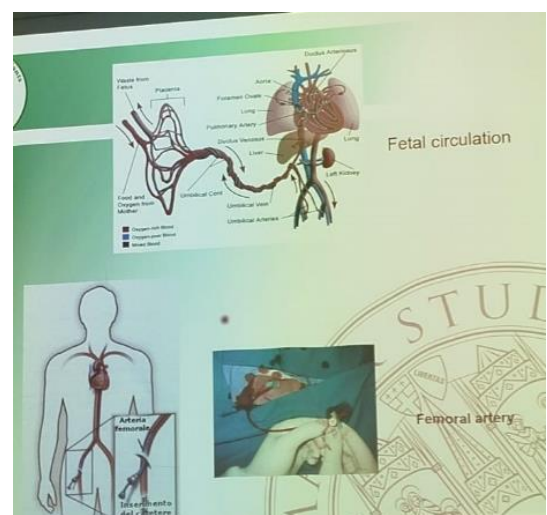
Questo **caso clinico** è stato fatto **per la prima volta a Cosenza** (da Nardo, ovviamente) **con l'arterializzazione extracorporea nell'uomo**.

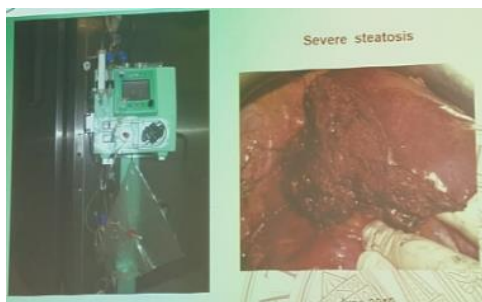
Il fegato riceve la circolazione fetale: il legamento rotondo porta sangue alla vena Porta attraverso l'ombelico.

La maggior parte delle volte questo legamento rotondo si chiude, si oblitera. Rimane, dall'ombelico, questo legamento che va nel fegato e che solitamente è obliterato.

Questo legamento è una strada che porta alla vena Porta se si rende pervio e quindi se si va a verificare con una cannula se quest'ultima raggiunge il sistema venoso portale.

Tutto ciò è stato fatto in un paziente operato per tumore del fegato destro su un fegato sinistro residuo piccolo (25-30%), il fegato era steatotico perché era un paziente che aveva fatto chemioterapia.





In questi casi il paziente aveva la necessità di un'ampia resezione del fegato e in tutto ciò è rimasto:

- fegato steatosico,
- legamento rotondo chiuso che portava direttamente nel sistema venoso Portale.

Con questo macchinario (circolazione extracorporea) si è messa una cannula nell'arteria femorale, la cannula va all'esterno e l'estremità per fare arrivare il sangue nella vena Porta è attraverso il legamento rotondo. Successivamente è

stato chiuso l'addome e il paziente è stato portato al suo letto di ospedale.

Questo è stato il **primo caso nella letteratura scientifica internazionale di arterializzazione della vena Porta con una tecnica extracorporea** che ha portato, giorno per giorno, a migliorare l'ossigenazione e quindi la rigenerazione del fegato senza necessità di rischiare altre procedure.

Dopo 7 giorni c'è stato un miglioramento, è stata sfilata la cannula ed è stato disconnesso l'apparecchio. Questo apparecchio ha il vantaggio, come nell'animale di grossa taglia, di poter modulare la pressione, altrimenti ci sarebbe stata un'ipertensione portale e con un rischio di sanguinamento addominale.

Con questo sistema di ossigenazione extracorporea c'è stata la possibilità di modulare la pressione venosa portale.



| YEAR | PATIENTS | DIAGNOSIS | RESECTION | P.O. | RESULTS |
|------|-----------|--------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------|
| 2010 | M. 74 yrs | CRLM multiple | Extended right hepatectomy | Discharged 10 days | Exitus at 5 years |
| 2011 | F. 67 yrs | CRLM right lobe | Extended right hepatectomy | Discharged 13 days | Alive with recurrence |
| 2012 | F. 71 yrs | Cholangiocarcinoma | Extended right hepatectomy | Discharged 11 days | Exitus at 4 years |

A Cosenza sono stati trattati altri due casi, tutti con un buon risultato. I pazienti sono stati dimessi in 10-13 giornata e un paziente è morto dopo 5 anni, l'altro (quando è stata fatta la diapositiva) era ancora vivo e l'altro è morto dopo 4 anni. È da ricordare che tutti erano con metastasi epatiche multiple oppure con

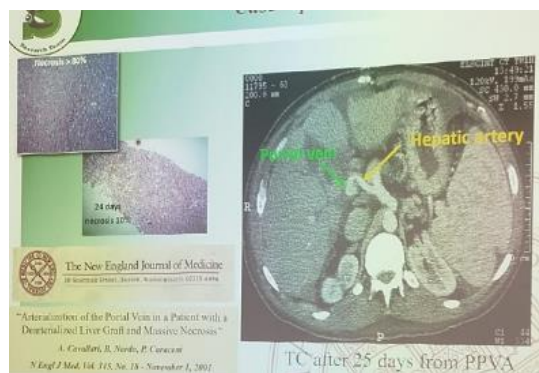
metastasi del lobo destro con fegato piccolo oppure con colangiocarcinoma.

Fegato dearterializzato post-OLT

Una cosa nuova in letteratura è stata l'**applicazione dell'AVP nel trapianto di fegato**. Il tutto è nato in un paziente napoletano che si è recato a Bologna a fare un trapianto di fegato e, come tutti i casi di trapianti, nel 1-3% ci può essere il rischio di una trombosi dell'arteria epatica.

Quando si chiude l'arteria epatica in un fegato sano non succede niente perché si hanno dei circoli collaterali e dopo un po' di settimane il fegato riesce a sopravvivere e non ci sono danni da vascolarizzazione arteriosa che non è più adeguata.

Quando invece si va incontro a una trombosi dell'arteria epatica e a un trapianto di fegato, essendo il fegato trapiantato disconnesso dal retro peritoneo, dal diaframma e dagli altri organi, la chiusura



dell'arteria epatica porta a una necrosi del fegato e la necessità di ritrapiantare il paziente pena la morte dello stesso, che in genere si verifica dopo 6-7 gg.

La prima cosa che accade in questi casi è la necrosi e quindi un danno parenchimale a cui si associa anche un danno delle vie biliari. Siccome si fa un'anastomosi tra la via biliare del donatore e del ricevente, la prima cosa che va incontro a necrosi è la via biliare.

Nel paziente in questione, il trapianto di fegato era stato fatto e la via biliare era stata anastomizzata all'intestino. Questo perché la via biliare del ricevente non era idonea e quindi anziché fare una anastomosi tra il coledoco del donatore e il coledoco del ricevente, si è deciso di fare

un'anastomosi tra dotto epatico del donatore e l'ansa digiunale del ricevente; quindi un'anastomosi che si chiama **epatico-digiuno anastomosi**.

In seconda-terza giornata il paziente ha sviluppato una trombosi dell'arteria epatica, anche perché aveva ricevuto un fegato anziano con una placca aterosclerotica e quindi, il chirurgo che ha fatto il trapianto, si è trovato di fronte a difficoltà nel fare anastomosi e dopo pochi giorni il fegato del paziente era in necrosi.

Quindi si aveva (2001) un paziente con:

- Fegato trapiantato;
- Arteria epatica chiusa;
- Necrosi;
- Vie biliari in disfacimento.

Si è andati in sala operatoria e si è cercato, riaprendo l'addome, di disostruire l'arteria che significa: staccare l'anastomosi, lavarla, mettere eparina, cercare di riaprire il flusso dell'arteria del fegato donato e rifare l'anastomosi.

In sala operatoria **si è tentato più volte di disostruire l'arteria** con dei lavaggi o con dei palloncini **ma non c'è stato nulla da fare**.

Il fegato era già necrotico, con la bilirubina altissima e la temperatura corporea raggiungeva i 39-40 (c'era sepsi). Al prof. Nardo è venuto in mente di prendere l'arteria epatica e deviarla nella vena Porta per far arrivare sangue arterioso ossigenato.

Si è collegata l'arteria epatica (che era chiusa) con la vena Porta [il prof Nardo ci tiene a sottolineare che quello che lui stesso (IL SOTTOSCRITTO) ha effettuato è stato un grande gesto chirurgico!!!]. Alla TAC di controllo si può vedere l'arteria anastomizzata alla vena Porta.

Il fegato del paziente è stato salvato quindi da un'arterializzazione della vena Porta.

Questo paziente ha avuto una ripresa a distanza di 25 giorni: il **fegato è migliorato** (senza segni di necrosi epatiche) **ma il danno sulle vie biliari è rimasto** e quindi il paziente ha sviluppato una colangite sclerosante con le vie biliari completamente inutilizzabili.

Verificandosi un quadro di ittero da via biliare inesistente, si è chiesto e ottenuto, dopo 3 mesi, il trapianto con un nuovo fegato.

Quindi, questa arterializzazione dell'arteria Porta (si ricordi: per la prima volta effettuata proprio da Nardo stesso!!!), pubblicata sul New England ha dimostrato la sua efficacia.

Bisogna dire che, in un fegato da donatore vivente, in cui viene dato mezzo fegato e si chiude l'arteria (perché bisogna lavorare sull'arteria epatica destra e sinistra), l'anastomosi è molto più piccola e non ci vuole molto che il fegato donato dal figlio al padre vada incontro a necrosi.

Con questa tecnica di arterializzazione della vena Porta (sulla mesenterica), altri autori in Giappone sono riusciti a salvare molti fegati che altrimenti erano da buttare. Quindi con questa tecnica si va lontani dall'ilo e, più lontano dall'ilo si va, meno effetti collaterali dell'ipertensione portale ci sono. Quindi, utilizzando uno shunt e quindi un intervento chirurgico di anastomosi tra l'arteria mesenterica superiore e la vena mesenterica superiore in caso di arteria occlusa, si ha avuta una



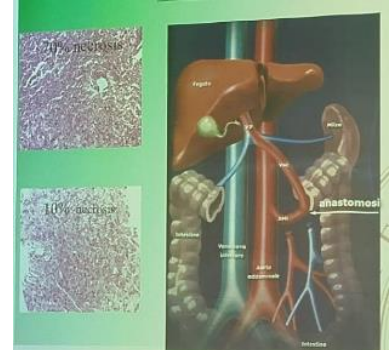
buona sopravvivenza con una spontanea chiusura dello shunt. Questo perché: quanto è più piccolo lo shunt in periferia, dopo un po' si chiude.

Insufficienza epatica acuta

Se si ha un modello si necrosi epatica e si fa un'arterializzazione, si può applicare nell'uomo?

Sono stati fatti una serie di esperimenti e si è visto che collegando l'arteria con la vena Porta, il fegato riprendeva a funzionare.

Ad una ragazza di 25 anni con insufficienza epatica acuta è stata fatta **anastomosi tra l'arteria mesenterica inferiore e la vena mesenterica inferiore**. C'è stata una ripresa della necrosi 70% → 10%, recupero della funzione epatica, recupero rapido del coma (dopo 48 era sveglia), una moderata colestasi (che col passare dei mesi si è risolta).



A sinistra si può vedere l'immagine operatoria dell'anastomosi fatta da Nardo tra l'arteria mesenterica inferiore e la vena mesenterica inferiore. Si vede la vena mesenterica inferiore ingrandita perché riceve sangue arterioso.

Si vede il fegato dopo 10 gg: necrosi quasi scomparsa (solo il 10%).

L'ecodoppler epatico dimostra come nel fegato arrivava sangue arterioso nella vena Porta (Pervietà dell'anastomosi).

A destra l'immagine dell'anastomosi in cui: si va con un catetere in arteria femorale, si va in arteria mesenterica e si inietta la vena mesenterica inferiore e quindi la vena Porta.

Si fa una arteriografia e si inietta mezzo di contrasto nell'arteria mesenterica, si ritrova il mezzo di contrasto nella vena mesenterica (a dimostrazione del fatto che il sangue arterioso andava a finire nel fegato).

Inoltre è stata inserita una **spirale di Gianturco** dopo 22 giorni dall'intervento (spirale elicoidale) a livello dell'anastomosi per non fare arrivare più sangue arterioso nella vena mesenterica quando è stato raggiunto l'obiettivo.

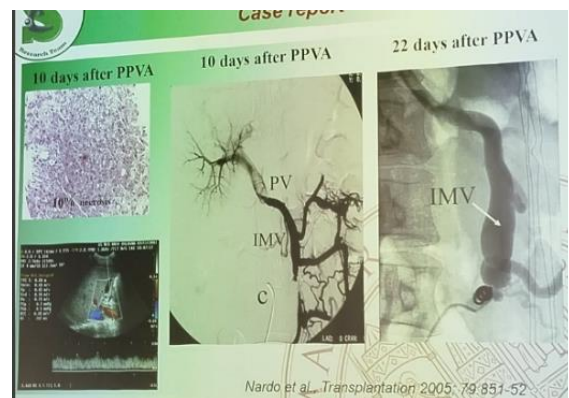
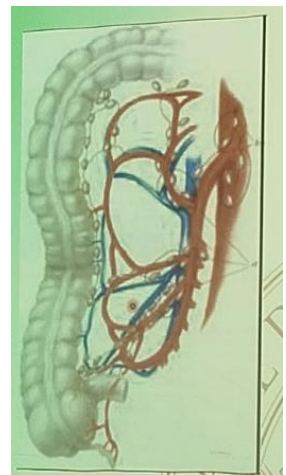




Foto di Nardo con la ragazza operata dopo qualche settimana con il suo topolino in mano poiché era venuta a conoscenza della storia della nascita della tecnica (partendo dagli studi sui ratti).

Questa tecnica la si può fare non solo legando l'arteria mesenterica inferiore con la vena ma anche utilizzando i vasi **ileo-colici**.

Mentre l'arteria mesenterica è un ramo della aorta, fare un'anastomosi tra i vasi ileali (ileo-colici) è ancora più distante e questi vasi ileocolici, se sfruttati come fanno i Giapponesi, poi si chiudono spontaneamente.



In conclusione, questa tecnica chirurgica, applicata in diversi campi, è risultata utile per prendere tempo per poter fare un trapianto in caso di trombosi della arteria, di ossigenare il fegato in caso di insufficienza epatica (sempre in previsione di un trapianto) o, nella migliore delle ipotesi, di evitare il trapianto perché si è riusciti a recuperare il fegato nativo.

- La PPVA non provoca interruzione o riduzione del flusso sanguigno attraverso il canale dell'arteria epatica, consentendo di apportare al fegato una quantità di ossigeno supplementare rispetto alla situazione fisiologica ed evitando complicazioni biliari ischemiche;
- La chiusura dello shunt chirurgico per prevenire l'ipertensione portale a lungo termine può essere eseguita facilmente attraverso un accesso percutaneo senza la necessità di una seconda laparotomia;
- L'ilo epatico non viene toccato dalla procedura PPVA, riducendo così la possibilità di difficoltà tecniche in vista di un eventuale trapianto.

Successivamente, l'idea di evitare l'intervento chirurgico e di riuscire ad ossigenare il fegato per via extracorporea ha trovato un'ulteriore applicazione clinica.

Nel 2004 a Nardo (ovviamente) è venuto in mente di brevettare questo apparecchio a destra. Si ha l'arteria iliaca destra (o anche sinistra) da cui si prende il sangue e il sistema di circolazione extracorporea.

Nei pazienti che hanno insufficienza epatica e che si trovano con una necrosi epatica passiva non si può ossigenare il fegato con la vena Ombelicale ma bisogna raggiungere il fegato (vena Porta) attraverso la vena Giugulare. Per via trans-giugulare, i radiologi sono in grado, attraverso la giugulare comune, l'atrio destro, le vena mesenterica di raggiungere la vena Porta. Questa è una strada utilizzata dai radiologi per mettere le TIPS.

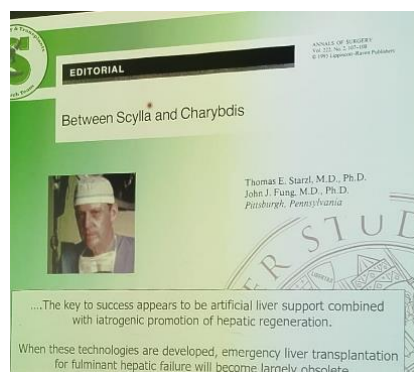
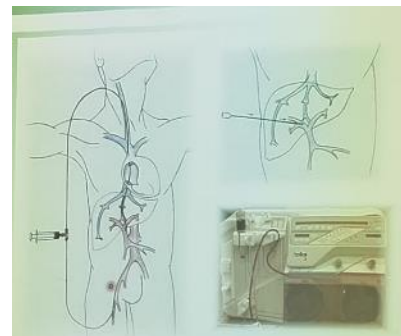
Le tips sono delle piccole protesi trans-giugulari che collegano la vena Porta alla vena sovra-epatica nei casi di ipertensione portale per consentire al paziente (con cirrosi epatica) di risolvere l'ascite ed evitare di morire di ipertensione portale.

Con la tips, si prende il sangue arterioso lo si mette, attraverso la Giugulare, nella vena Porta. In questi casi si collega l'arteria con la vena Porta attraverso la tips.

Oppure, una seconda strada (perché la terza era già quella del legamento Rotondo) è quella di mettere un ago nel fegato, arrivare nel sistema portale e collegare il sangue arterioso con il sangue portale. Il problema è che questo metodo potrebbe far sanguinare il paziente, poiché quest'ultimo ha insufficienza epatica ed è scoagulato.

La **via migliore**, quindi, è quella della **trans-giugulare**, poiché una volta che si punge la giugulare, si segue il percorso e si arriva nella vena Porta. Questo sistema di circolazione extracorporea, che collega l'arteria Iliaca femorale e la vena Porta ha consentito di ossigenare il fegato senza nemmeno aprire il paziente.

Quindi da una condizione fisiopatologica anomala, si è riusciti ad arrivare a una soluzione terapeutica (AVP) per un quadro di insufficienza epatica acuta da necrosi, resezione epatica eccessiva e chiusura di un'arteria.



Lo stesso Starzl, su una rivista del 1995, ha scritto un editoriale in cui pensava a qualcosa, che però nemmeno lui aveva ipotizzato (che ha ipotizzato e realizzato Nardo!!!), riguardo a un sistema bio-artificiale che consentisse ai pazienti in coma, per insufficienza epatica acuta, di essere salvati creando una specie di ponte (Scilla e Cariddi):

- Ponte → AVP;
- Scilla → arteria;
- Cariddi → vena Porta.

Starzl disse che, quando le nuove tecnologie saranno sviluppate, non ci sarà più la necessità di fare il trapianto di fegato in emergenza. Egli non aveva pensato al ponte artero-portale (ricorda: ideato da Nardo!!!) ma comunque aveva ipotizzato un sistema di tecnologia avanzata.

Questo sistema può essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica nei paesi in cui c'è una grande percentuale di intossicazione da varie sostanze tossiche. Un sistema di questo tipo potrebbe ridurre la percentuale di pazienti da trapiantare (anche perché nei paesi africani non c'è il trapianto).

