

Valutazione dei fattori di rischio nell'incidenza di trombosi dell'arteria epatica in una serie consecutiva di 687 trapianti di fegato



Ann. Ital. Chir., LXXII, 2, 2001

D. Proposito*, C. Loinaz Segurola**,
I. Garcia Garcia**, C. Jimenez**,
I. Gonzalez Pinto**, R. Gomez Sanz**,
J. De La Cruz***, E. Moreno Gonzalez**

*Università di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e
Trapianti d'Organo "Paride Stefanini".

*Direttore: Prof. Manlio Carboni
"Universidad Complutense". Ospedale Universitario "12 de
Octubre", Madrid.

Dipartimento di Chirurgia Generale, Digestiva e dei Trapianti
d'Organo.

**Direttore: Prof. Enrique Moreno Gonzalez

***Ospedale Universitario "12 de Octubre", Madrid. Unità di
Epidemiologia Clinica.

Introduzione

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stato valutare i fattori di rischio (generici, medici e chirurgici) nell'insorgenza della trombosi dell'arteria epatica (TAE), in una serie consecutiva di 687 trapianti di fegato ortotopico (TFO), mediante un'analisi univariata e multivariata. Abbiamo esaminato ipotesi come le cause anatomiche, le patologie preesistenti nel ricevente, le cause chirurgiche, i fattori emodinamici, farmacologici e le cause immunologiche, particolarmente nella popolazione pediatrica. Tra i vari fattori di rischio chirurgici, un ruolo determinante spetta alla variabile "metodica di anastomosi arteriosa", allo scopo di verificare se la tecnica del "branch patch" (ABP), comparata con la anastomosi termino-terminale (ATT), sia statisticamente significativa nella riduzione dell'incidenza di TAE dopo TFO.

Materiali e Metodi

Presso il Servizio di Chirurgia Generale, Digestiva e dei Trapianti d'Organo, diretto dal Prof. Enrique Moreno Gonzalez, nell'Ospedale Universitario "12 de Octubre" in Madrid, sono stati effettuati 687 TFO in 601 pazienti, in un periodo compreso tra il 23 Aprile 1986 ed il

Abstract

ANALYSIS OF RISK FACTORS OF HEPATIC ARTERY THROMBOSIS INCIDENCE IN A CONSECUTIVE SERIES OF 687 LIVER TRANSPLANTATIONS.

Aim: The aim of this retrospective study was to characterize the risk factors of hepatic artery thrombosis (HAT) after orthotopic liver transplantation (OLT) in a consecutive series of 687 OLT, comparing the branch patch anastomosis (BPA) with the end-to-end anastomosis (EEA), in order to investigate, moreover, which technique may be statistically associated with a reduced incidence of HAT.

Methods: Between 1986-1999 we performed 687 OLT in 601 patients, of which 592 were adult and 95 pediatric. Preservation of all donor livers was accomplished with the University of Wisconsin solution since OLT N° 112, at the beginning of 1990. A multivariate analysis was performed in order to find independent variables influencing HAT. We compared, between the two study groups EEA (n = 340) vs BPA (n = 347), HAT incidences with the following variables: adult OLT; pediatric OLT; pre '90 period; post '90 period; donor age; ABO incompatibility; graft type; cold ischemia time; warm ischemia time; double anastomoses; retransplantation; whole blood, fresh frozen plasma and platelet transfusions.

Results: HAT was identified in 17/687 OLT (2.47%). HAT incidence was 2.0% in adults (12/592) and 5.2% in children (5/95) (p = 0.059). In the EEA group, HAT was diagnosed in 12/340 cases (3.53%), whereas in the BPA group 5/347 patients experienced HAT (1.44%) (p = 0.078). The need of back table reconstruction occurred in 2/17 HAT cases (11.7%). Possible causative factors included rejection in 5 patients, whereas were unknown in 7 cases. A clear mechanical cause for HAT was identified in one patient, in whom a mechanical intraabdominal compression caused poor inflow. In two cases an intimal dissection was found, while poor inflow occurred in two cases. After a univariate analysis of 44 variables, compared between the two study groups (EEA vs BPA) in patients who developed HAT after OLT (n = 17), only intraoperative PT (p = 0.0525), postoperative SGOT (48 h) (p = 0.0006) and postoperative SGPT (48 h) (p = 0.0222) correlated significantly with the occurrence of HAT. After a multivariate analysis, the variables found to be independent in increasing HAT incidence were: pre '90 period (HAT incidence was 4.5 times more frequent in the pre '90 period: p = 0.0093), ABO incompatibility (HAT inci-

dence was 7.8 times more frequent in incompatible cases: $p = 0.0363$) and a shorter warm ischemia time ($p = 0.0112$).

Discussion: HAT after OLT is more common in the pediatric population, where it occurs in 10% to 26% of the cases, considerably higher than the 1.6% to 10.5% rate seen in the adult patients. In our series the risk of thrombosis was 2.6 times greater in children than in adults. Moreover, after a multivariate analysis, it was observed that the EEA was associated with an increased risk of thrombosis (2.4 times greater than in the BPA group). In this retrospective study we described a large number of variables, that may influence the development of HAT after OLT, identifying a group of risk factors that correlated statistically with this complication. The results of our report stressed the importance of medical factors compared with surgical factors in the incidence of HAT.

Conclusions: Even if the type of arterial reconstruction was not found to be an independent risk factor in reducing HAT incidence after OLT, our current preferred method of arterial anastomosis is the branch patch technique, using the hepatic-gastroduodenal bifurcation, with a HAT rate of 1.44%.

Key words: Liver transplantation, hepatic artery, arterial thrombosis.

31 Agosto 1999. Cinquecentonovantadue pazienti erano adulti (380 uomini e 212 donne) e 95 erano pediatriche (52 bambini e 43 bambine). Di questi interventi 601 sono stati trapianti primari e 86 sono stati ritrapianti (Ri-TFO), di cui 71 I Ri-TFO, 14 II Ri-TFO e 1 III Ri-TFO.

L'epatotomia nel donatore e nel ricevente sono state effettuate secondo la tecnica standard già descritta precedentemente (32, 33, 34, 35). La tecnica del "piggyback" è stata utilizzata a partire dal TFO N° 293. Seicentoquarantacinque grafts sono stati interi (580 adulti e 65 bambini), 35 sono stati parziali (7 adulti e 28 bambini) e 6 sono stati "split-liver" (4 adulti e 2 bambini). A partire dal TFO N° 112, è stata utilizzata, per la conservazione degli organi, la soluzione Wisconsin (UW), il cui uso è coinciso con l'inizio del 1990 (5 Febbraio, 1990). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia immunosoppressiva postoperatoria con ciclosporina, corticosteroidi e azatioprina. Nei casi di rigetto acuto resistente ai corticosteroidi, i pazienti sono stati trattati con anticorpi monoclonali anti-cellule-T (OKT3, Orthoclone).

La ricostruzione dell'arteria epatica è stata effettuata con diverse metodiche, dipendendo dall'anatomia del donatore e del ricevente, anche se, le tecniche di anastomosi arteriosa sono state fondamentalmente di due tipi: l'anastomosi-termino-terminale (ATT) e l'anastomosi secondo la tecnica del "branch patch" (ABP), utilizzando la biforcazione dell'arteria gastroduodenale con l'epatica. In 340/687 TFO (49,4%) è stata utilizzata una ATT, mentre una ABP è stata eseguita in 347/687 TFO (50,5%). Tutte le anastomosi sono state confezionate mediante punti staccati in polipropilene (7/0).

In questo studio retrospettivo abbiamo esaminato inizialmente tutti i pazienti sottoposti a TFO con decorso postoperatorio complicato da TAE (n = 17). Abbiamo identificato e valutato tutti i possibili fattori di rischio che hanno provocato l'insorgenza di TAE, comparando, ad un'analisi univariata, due gruppi di pazienti (gruppo ATT vs gruppo ABP), per verificare se la variabile "metodica di anastomosi arteriosa" ha significatività dal punto di vista statistico nell'incidenza di TAE. Abbiamo analizzato le seguenti variabili generiche: età, sesso e peso nei donatori e nei riceventi.

Tra i vari fattori di rischio chirurgici, abbiamo inserito e valutato: il tipo di graft (intero o parziale), le anomalie anatomiche dell'arteria epatica, la necessità di ricostruzione arteriosa su banco, il numero di volte in cui è stata eseguita una anastomosi, il materiale di sutura ed il confezionamento di un'anastomosi doppia. Abbiamo analizzato, inoltre, tra i vari fattori medici, il ruolo dell'incompatibilità ABO nell'incidenza di TAE, i tempi d'ischemia fredda e calda, il profilo della coagulazione ed i valori dell'ematocrito e delle piastrine pre e intraoperatori, il numero di trasfusioni di sangue, plasma e piastrine, il profilo della coagulazione postoperatorio ed i valori della GOT e della GPT a 48 ore dal TFO. Inoltre, abbiamo inserito nei dati gli episodi di rigetto, il tempo di insorgenza della trombosi (precoce o tardiva) e la possibile causa di TAE.

Mediante un'analisi multivariata, estesa a tutti i pazienti sottoposti a TFO (n = 687), suddivisi sempre nei due gruppi ATT (n = 340) e ABP (n = 347), abbiamo comparato le incidenze di TAE con le seguenti variabili: TFO adulti, TFO pediatriche, periodo pre '90, periodo post '90, età del donatore, incompatibilità ABO, tipo di graft, tempi d'ischemia fredda e calda, anastomosi arteriose doppie, ritrapianto (Ri-TFO), trasfusioni di sangue, plasma e piastrine, per individuare i fattori di rischio che nell'incidenza di TAE possono essere considerati come variabili indipendenti. I risultati sono stati espressi come medie e deviazioni standard. Le differenze tra le medie sono state valutate con il test t di Student. Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il test del chi-quadrato. Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

La TAE si è manifestata in 17/687 TFO (2,47%), di cui 12 adulti (5 uomini con età media di 43,6 anni (range: 26-50 aa) e 7 donne con età media di 49,8 anni (range: 21-62 aa), e 5 bambini (4 maschi con età media di 6 anni (range: 9 mesi-9 anni) ed una femmina di 9 anni). L'incidenza di TAE è stata del 2,0% negli adulti (12/592) e del 5,2% nei pediatriche (5/95) ($p = 0,059$; RR = 2,601 (0,759-7,598).

Le indicazioni al trapianto nei casi complicati da TAE sono state rappresentate, negli adulti, dalla cirrosi biliar-

re primitiva in 4 pazienti (33,3%), dalla cirrosi alcolica in 3 (25%), dalla cirrosi post HCV in 2 (16,6%), dalla cirrosi post HBV in 1 (8,3%), dalla cirrosi criptogenetica in 1 (8,3%) e dall'epatite fulminante in 1 (8,3%). Nei trapianti pediatrici le indicazioni sono state l'atresia delle vie biliari in 3 casi (60%), l'epatite fulminante in 1 (20%) e la cirrosi post HBV in 1 (20%).

Nel 100% dei riceventi è stato dimostrato un tipo normale (AE proveniente dal TC), presente solo nel 70,5% dei donatori. Varianti anatomiche sono state individuate in 5/17 pazienti (29,4%).

L'incidenza di TAE nel gruppo di anastomosi-termino-terminale (ATT) è stata del 3,53% (12/340), mentre nel gruppo di anastomosi-branch-patch (ABP) è stata dell'1,44% (5/347) ($p = 0,078$; RR = 2,449 (0,903-6,641)).

La necessità di effettuare una ricostruzione arteriosa su banco si è verificata in 2/17 casi di TAE (11,7%): nel caso 5/ATT, in cui è stata repertata una doppia variante anatomica (AED dall'AMS + AES dal TC) ed è stata eseguita una anastomosi doppia; nel caso 12/ATT, in cui, in seguito all'origine dell'AED dall'aorta addominale, il TC è stato anastomizzato alla AMS. Pertanto, l'incidenza della ricostruzione su banco nel gruppo di ATT è stata del 16,6% (2/12), evenienza che non si è presentata nel gruppo di ABP. Tutte le anastomosi sono state eseguite una volta sola.

Abbiamo distinto due diversi periodi di insorgenza della TAE dopo TFO: TAE precoce ($n = 9$, < 30 giorni) e TAE tardiva ($n = 8$, > 30 giorni). La TAE precoce è

stata diagnosticata, in media a 15,6 giorni dopo il TFO (range: 3-25 giorni), mentre la TAE tardiva si è presentata, in media, dopo 295,1 giorni dal TFO (range: 38-1830 giorni).

In 5 pazienti (casi: 2/ATT, 3/ATT, 4/ABP, 5/ATT e 9/ATT) il rigetto è stato uno dei possibili fattori causali di trombosi, mentre non è stato individuato nessun fattore eziologico specifico in 7 pazienti (casi: 6/ATT, 7/ABP, 10/ATT, 11/ATT, 12/ATT, 13/ABP e 14/ABP). Una causa meccanica è stata identificata nel caso 17/ATT, in cui la compressione intraddominale ha provocato la riduzione del flusso arterioso e l'insorgenza di TAE. In 2 casi (15/ATT e 16/ABP) è stata repertata la dissezione dell'intima dell'AE, mentre una condizione di ipoafflusso quale causa di TAE si è verificata nei casi 1/ATT e 8/ATT.

All'analisi univariata delle 44 variabili (continue mediante la prova di Wilcoxon e categoriche mediante il test di Fisher) comparate nei due gruppi di pazienti (ATT vs ABP) affetti da TAE post TFO ($n = 17$), solo i valori del PT intraoperatorio ($p = 0,0525$), della GOT dopo 48 ore ($p = 0,0006$) e della GPT dopo 48 ore ($p = 0,0222$) sono stati correlati significativamente all'insorgenza di TAE (Tab. I, II, III, IV e V).

Ad un'analisi multivariata delle incidenze di TAE (complessiva, nei periodi pre e post '90 e nei TFO pediatrici ed adulti) estesa a tutti i pazienti sottoposti a TFO ($n = 687$), suddivisi nei due gruppi ATT vs ABP, è emerso che il rischio che insorga una TAE nel gruppo ATT è stato 2,4 volte più frequente rispetto al gruppo ABP.

Tab. I - CARATTERISTICHE GENERALI DEI NOSTRI PAZIENTI AFFETTI DA TAE POST TFO (N = 17), SUDDIVISI IN DUE GRUPPI SECONDO IL TIPO DI ANASTOMOSI ARTERIOSA (ATT VS ABP).

Variabile	Analisi univariata di variabili categoriche mediante il test di Fisher						Valori di p
	Gruppo ATT	%	Gruppo ABP	%	Totale	%	
TFO Pediatrici	4	23,53	1	5,88	5	29,41	1,000
TFO Adulti	8	47,06	4	23,53	12	70,59	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000
Donne	4	23,53	4	23,53	8	47,06	0,131
Uomini	8	47,06	1	5,88	9	52,94	0,131
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	0,131

Variabile	Analisi univariata di variabili continue mediante la prova di Wilcoxon				Valori di p
	Gruppo	Media	Deviazione standard		
Età del ricevente	ATT	29,89aa	20,13	0,1723	
	ABP	45,60aa	21,75		
Età del donatore	ATT	22,66aa	12,05	0,8263	
	ABP	21,20aa	11,03		
Peso del ricevente	ATT	43,39Kg	29,68	0,5691	
	ABP	51,80Kg	13,84		
Peso del donatore	ATT	58,16Kg	23,02	0,2475	
	ABP	42,25Kg	12,57		

Tab. II – FATTORI CHIRURGICI DEI NOSTRI PAZIENTI AFFETTI DA TAE POST TFO (N = 17), SUDDIVISI IN DUE GRUPPI SECONDO IL TIPO DI ANASTOMOSI ARTERIOSA (ATT VS ABP).

Variabile	Analisi univariata di variabili categoriche mediante il test di Fisher						Valori di p
	Gruppo ATT	%	Gruppo ABP	%	Totale	%	
Graft intero	10	58,82	4	23,53	14	82,35	1,000
Graft parziale	2	11,76	1	5,88	3	17,65	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000
Presenza di anomalie arteriose nel donatore	4	23,53	1	5,88	5	29,41	1,000
Assenza di anomalie arteriose nel donatore	8	47,06	4	23,53	12	70,59	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000
Ricostruzione arteriosa su banco	2	11,76	0	0	2	11,76	1,000
Ricostruzione arteriosa su banco non necessaria	10	58,82	5	29,41	15	88,24	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000
Anastomosi arteriosa doppia	1	5,88	0	0	1	5,88	1,000
Anastomosi arteriosa unica	11	64,71	5	29,41	16	94,12	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000

Tab. III – FATTORI MEDICI DEI NOSTRI PAZIENTI AFFETTI DA TAE POST TFO (N = 17), SUDDIVISI IN DUE GRUPPI SECONDO IL TIPO DI ANASTOMOSI ARTERIOSA (ATT VS ABP).

Variabile	Gruppo ATT	Analisi univariata di variabili categorie mediante il test di Fisher				Valori di p	
		%	Gruppo ABP	%	Totale		%
Compatibilità ABO	2	11,76	1	5,8	3	17,65	1,000
Incompatibilità ABO	2	11,76	0	0	2	11,76	1,000
Isocompatibilità ABO	8	47,06	4	23,53	12	70,59	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000
Presenza di rigetto acuto	6	35,29	3	17,65	9	52,94	1,000
Assenza di rigetto acuto	6	35,29	2	11,76	8	47,06	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000

La variabile pre e post '90 non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa.

Ad un'analisi stratificata dell'incidenza di TAE nei due gruppi, comparati con la variabile TFO pediatrici ed adulti, è stata registrata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,059$). Infatti, il rischio che insorga una TAE nei bambini è stato 2,6 volte maggiore rispetto agli adulti (Tab. VI). Tra le altre variabili analizzate, è stato osservato che un aumento dell'età nel donatore è stato associato ad un minor rischio di TAE ($p = 0,0538$). A parità di tecnica anastomotica utilizzata, nei casi di incompatibilità ABO, c'è stato un rischio 8,7 volte maggiore di sviluppare una TAE rispetto ai soggetti iso/compatibili ($p = 0,0111$), mentre l'incidenza di TAE è stata 5,7 volte maggiore nei TFO pre '90 ($p = 0,0016$). Inoltre, la riduzione del rischio relativo nell'utilizzare un graft intero è stata del 65% rispetto al graft parziale, però non è risultato un dato statisticamente significativo ($p = 0,1120$). Pertanto, indipendentemente dal tipo di graft utilizzato, il tipo di metodica anastomotica non ha modificato l'incidenza di TAE. Il tempo d'ischemia calda è stato correlato statisticamente all'incidenza di TAE ($p = 0,0203$) ed è stata riportata una riduzione del rischio relativo del 68% effettuando l'anastomosi arteriosa mediante ABP ($p = 0,0413$). Ad un'analisi multi-

variata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, trasfusioni di sangue, di plasma e di piastrine) è stato dimostrato che l'incidenza di TAE si riduce con ABP ($p = 0,0543$), mentre le trasfusioni non hanno dimostrato significatività statistica (Tab. VII).

Ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, TFO pediatrici e incompatibilità ABO), è risultato che, a parità di tecnica utilizzata, l'età non è associata all'incidenza di TAE, mentre nei casi in cui ci sia incompatibilità ABO, il rischio di TAE è stato 7 volte maggiore ($p = 0,0211$). Comparando le variabili (metodica di anastomosi arteriosa, tipo di graft, tempi d'ischemia fredda e calda, anastomosi arteriose doppie) è stata registrata una minore incidenza di TAE con ABP ($p = 0,0658$), con un tempo più lungo d'ischemia calda ($p = 0,0126$) e con un graft intero ($p = 0,0405$). Non sono state dimostrate differenze statisticamente significative, relativamente al tempo d'ischemia fredda ed al confezionamento di anastomosi doppie. Ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, tipo di graft, tempo d'ischemia calda, trasfusioni di sangue, plasma e piastrine) si è osservata la riduzione dell'incidenza di TAE con ABP ($p = 0,0383$), con un graft intero ($p = 0,0284$) e con un tempo più lungo di ischemia calda (0,0124). Peraltro, non sono state

Tab. IV – FATTORI MEDICI DEI NOSTRI PAZIENTI AFFETTI DA TAE POST TFO (N = 17), SUDDIVISI IN DUE GRUPPI SECONDO IL TIPO DI ANASTOMOSI ARTERIOSA (ATT VS ABP).

Variabile	Gruppo	Analisi univariata di variabili continue mediante la prova di Wilcoxon		Valori di p
		Media	Deviazione Standard	
Tempo d'ischemia fredda	ATT	306,00 min	116,53	0,7486
	ABP	326,20 min	115,38	
Tempo d'ischemia calda	ATT	56,33 min	6,52	0,6701
	ABP	54,80 min	6,90	
PT Preoperatorio	ATT	54,16 %	18,14	0,1957
	ABP	68,80 %	25,29	
HCT Preoperatorio	ATT	33,25 %	6,81	0,1539
	ABP	38,20 %	4,02	
Piastrine Preoperatorie	ATT	140,08 (x1000)	105,18	0,5718
	ABP	107,80 (x1000)	104,18	
PT Intraoperatorio	ATT	52,09 %	19,2	0,0525
	ABP	65,00 %	2,16	
HCT Intraoperatorio	ATT	31,63 %	4,67	0,8816
	ABP	32,00 %	3,80	
Piastrine Intraoperatorie	ATT	87,25 (x1000)	38,91	0,6405
	ABP	98,60 (x1000)	57,81	
Trasfusioni di sangue	ATT	9,08 U	2,50	0,8771
	ABP	8,80 U	5,06	
Trasfusioni di plasma	ATT	15,50 U	10,20	0,9840
	ABP	15,40 U	5,59	
Trasfusioni di piastrine	ATT	5,41 U	5,77	0,1249
	ABP	10,00 U	3,67	
PT Postoperatorio	ATT	58,80 %	19,34	0,8690
	ABP	60,50 %	6,35	
GOT dopo 48 h	ATT	1056,70 U/L	480,98	0,0006
	ABP	235,00 U/L	183,14	
GPT dopo 48 h	ATT	779,60 U/L	586,09	0,0222
	ABP	242,75 U/L	167,98	

Tab V – INSORGENZA (PRECOCE O TARDIVA) E PROBABILE CAUSA DI TAE NEI NOSTRI PAZIENTI AFFETTI DA TAE POST TFO (N = 17), SUDDIVISI IN DUE GRUPPI SECONDO IL TIPO DI ANASTOMOSI ARTERIOSA (ATT VS ABP).

Variabile	Gruppo ATT	Analisi univariata di variabili categoriche mediante il test di Fisher				Valori di p	
		%	Gruppo ABP	%	Totale		
TAE precoce	7	41,18	2	11,76	9	52,94	0,620
TAE tardiva	5	29,41	3	17,65	8	47,06	0,620
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	0,620
<i>CAUSA di TAE</i>							
Rigetto	4	23,53	1	5,88	5	29,41	1,000
Sconosciuta	4	23,53	3	17,65	7	41,18	1,000
Meccanica	1	5,88	0	0	1	5,88	1,000
Dissecazione dell'intima	1	5,88	1	5,88	2	11,76	1,000
Ipoafflusso	2	11,76	0	0	2	11,76	1,000
Totale	12	70,59	5	29,41	17	100	1,000

dimostrate differenze statisticamente significative relativamente alle trasfusioni di sangue, plasma e piastrine (Tab. VIII).

Ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, incompatibilità ABO, tipo di graft, tempo d'ischemia calda e Ri-TFO), il Ri-TFO non è risultato associato ad una maggior incidenza di TAE,

mentre è stata confermata la significatività dell'incompatibilità ABO ($p = 0,0099$), del tipo di graft ($p = 0,0575$) e del tempo più lungo d'ischemia calda ($p = 0,0091$). La metodica di anastomosi arteriosa, comparata con queste variabili, ha perso la sua significatività ($p = 0,0761$). Pertanto, ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, incompatibilità ABO, tipo

Tab.VI – ANALISI MULTIVARIATA DELLE INCIDENZE DI TAE (COMPLESSIVA, NEI PERIODI PRE E POST 1990 E NEI TFO PEDIATRICI E ADULTI), SUDDIVISE IN DUE GRUPPI SECONDO IL TIPO DI ANASTOMOSI ARTERIOSA (ATT VS ABP).

<i>Variabile</i>	<i>Gruppo ATT</i> (<i>n</i> = 340)	<i>%</i>	<i>Gruppo ABP</i> (<i>n</i> = 347)	<i>%</i>	<i>Totale</i>	<i>%</i>	<i>Valori di p</i>	<i>Rischio Relativo</i>
Incidenza di TAE	12	3,53	5	1,44	17	2,47	0,078	2,449 (0,903-6,641)
Incidenza di TAE Pre '90	7/94	7,45	2/14	14,29	9/108	8,33	0,156	1,255 (0,470-3,347)
Incidenza di TAE Post '90	5/246	2,03	3/333	0,90	8/579	1,38	0,156	1,255 (0,470-3,347)
Incidenza di TAE TFO Pediatrici	4/71	5,63	1/24	4,17	5/95	5,26	0,059	2,601 (0,759-7,598)
Incidenza di TAE TFO Adulti	8/269	2,97	4/323	1,24	12/592	2,03	0,059	2,601 (0,759-7,598)

Tab. VII – ANALISI MULTIVARIATA DELLE INCIDENZE DI TAE SUDDIVISE NEI DUE GRUPPI ATT VS ABP, COMPARETE CON LE VARIABILI: ETÀ DEL DONATORE, COMPATIBILITÀ ABO, TIPO DI GRAFT, TEMPO D'ISCHEMIA CALDA, PERIODO PRE '90, TRASFUSIONI DI SANGUE, PLASMA E PIASTRINE.

<i>Variabile</i>	<i>Valori di p</i>	<i>Rischio Relativo</i>
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,3199	0,565 (0,184-1,740)
Incidenza di TAE/età del donatore	0,0538	0,967 (0,934-1,001)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,2150	0,501 (0,168-1,493)
Incidenza di TAE/Incompatibilità ABO	0,0111	8,732 (1,639-46,528)
Incidenza di TAE/Iso-Compatibilità ABO	0,1518	2,619 (0,702-9,775)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,1311	0,439 (0,151-1,278)
Incidenza di TAE/Tipo di Graft	0,1120	0,347 (0,094-1,280)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,0413	0,323 (0,109-0,957)
Incidenza di TAE/Tempo d'ischemia calda	0,0203	0,953 (0,914-0,992)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,6504	0,761 (0,233-2,481)
Incidenza di TAE/Pre '90	0,0016	5,777 (1,949-17,123)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,0543	0,326 (0,104-1,021)
Incidenza di TAE/Trasfusioni di sangue	0,4784	0,974 (0,906-1,048)
Incidenza di TAE/Trasfusioni di plasma	0,5374	0,981 (0,925-1,042)
Incidenza di TAE/Trasfusioni di piastrine	0,2865	1,026 (0,978-1,076)

di graft, tempo d'ischemia calda, Ri-TFO e periodo pre '90), si sono confermate come variabili indipendenti, nell'aumento dell'incidenza della TAE, il periodo pre '90 (la TAE è 4,5 volte più frequente prima del '90: $p = 0,0093$), l'incompatibilità ABO (la TAE è 7,8 volte più frequente nei casi di incompatibilità ABO: $p = 0,0363$) ed il tempo d'ischemia calda più breve ($p = 0,0112$). La metodica di anastomosi arteriosa ha perso significatività e non è più determinante ai fini dell'incidenza di TAE ($p = 0,4737$), come del resto anche l'esecuzione del Ri-TFO ($p = 0,4555$) (Tab. IX). Neanche l'evenienza di episodi di rigetto ha dimostrato significatività statistica nell'incidenza di TAE ($p = 0,4226$).

Discussione

Dal primo TFO eseguito con successo nel 1963 (46), i tassi di sopravvivenza relativi all'organo trapiantato ed al paziente hanno registrato continui miglioramenti, a risultato di una più accurata selezione del paziente e dei progressi ottenuti nella tecnica chirurgica e nelle terapie immunosoppressive. Naturalmente, hanno contribuito anche i miglioramenti nella terapia intensiva postoperatoria e la possibilità di attuare una diagnosi sempre più precoce delle complicanze post trapianto. Tuttavia, la trombosi dell'arteria epatica (TAE) continua a rappresentare la principale causa di morbi-mortalità dopo il tra-

pianto di fegato (53). Quando la TAE si presenta precocemente nel decorso postoperatorio, frequentemente dà esito ad insufficienza del graft e può condurre alla morte del paziente fino al 75% dei casi. Le complicanze che coinvolgono l'arteria epatica nel TFO sono abbastanza rare, tuttavia sono associate ad una morbi-mortalità considerevole. La maggior parte delle complicanze arteriose dovrebbero essere prevenibili in base alla conoscenza scrupolosa delle possibili anomalie dell'arteria epatica sia nel donatore che nel ricevente, mediante la cura dei minimi dettagli durante il prelievo dell'organo e la familiarità con le varie metodiche di ricostruzione arteriosa. Tuttavia, l'eziologia della TAE dopo TFO è multifattoriale e possiamo distinguere le seguenti ipotesi:

Cause Anatomiche

Le varianti anatomiche dell'arteria epatica e la presenza di arterie multiple non compromettono necessariamente il risultato del trapianto. Infatti, non è stata riscontrata, in letteratura, una maggiore incidenza di TAE associata alle anomalie anatomiche del donatore. Tuttavia, nella nostra esperienza, esaminando 17 casi di TAE, osservati in una serie consecutiva di 687 TFO, sono state registrate varianti anatomiche in 5/17 donatori (29,4%). Il reperto di una anomalia a livello dell'arteria epatica nel ricevente non ha invece importanza rilevante se il vaso ha un calibro adeguato e un buon flusso.

Patologie preesistenti nel ricevente

– La conoscenza di lesioni preesistenti a livello del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore nel rice-

vente è di importanza fondamentale perché tali patologie possono compromettere seriamente l'organo trapiantato. Nel caso di stenosi del tronco celiaco, il flusso a livello dell'arteria epatica sarà ostacolato, mentre la stenosi severa dell'arteria mesenterica superiore può provocare un ridotto ritorno venoso portale.

In ogni ricevente gli aspetti tecnici della ricostruzione dell'arteria epatica sono dettati principalmente dall'anatomia vascolare presente nel donatore e dal flusso arterioso attraverso il tronco celiaco nel ricevente. In più del 10% degli adulti riceventi, Drazan et al. (11) hanno identificato l'ostruzione del flusso dell'arteria epatica secondaria a compressione del legamento arcuato del tronco celiaco (compressione del tronco celiaco da parte della crura diaframmatica). Durante la fase espiratoria è stata dimostrata la significativa riduzione del flusso sanguigno fino alla sua completa scomparsa. La completa restituzione del flusso è stata ottenuta sezionando le fibre muscolari e fibrose al di sopra dell'aorta sopra-celiaca. Gli Autori hanno riportato che in due pazienti la liberazione del legamento arcuato non è stata soddisfacente ed è stato utilizzato un innesto arterioso sopra-celiaco per la ricostruzione (20). Peraltro, nella loro serie nessuno dei 17 pazienti, affetti dalla sindrome del legamento arcuato e trattati chirurgicamente, ha manifestato TAE dopo il TFO.

Fukuzawa et al. (13) hanno descritto che in 5/307 pazienti (1,6%) sottoposti a TFO è stata posta diagnosi di tale patologia, ma non durante la dissezione dell'ilo epatico, bensì dopo la sezione dell'arteria gastroduodenale, che ha reso evidente la riduzione del flusso attraverso il tronco celiaco. Nei primi due casi è stato utilizzato un innesto arterioso, mentre nei tre casi più recenti la decompressione del tronco celiaco è stata eseguita mediante la lisi del legamento arcuato.

Tab. VIII – ANALISI MULTIVARIATA DELLE INCIDENZE DI TAE SUDDIVISE NEI DUE GRUPPI ATT VS ABP, COMPARETE CON LE VARIABILI: TFO PEDIATRICI; INCOMPATIBILITÀ ABO; TIPO DI GRAFT; TEMPI D'ISCHEMIA FREDDA E CALDA; ANASTOMOSI ARTERIOSE DOPPIE E TRASFUSIONI DI SANGUE, PLASMA E PIASTRINE.

Variabile	Valori di p	Rischio Relativo
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,2449	0,520 (0,172-1,566)
Incidenza di TAE/TFO Pediatrici	0,1876	0,474 (0,156-1,439)
Incidenza di TAE/Incompatibilità ABO	0,0211	7,079 (1,341-37,370)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,0658	0,356 (0,119-1,070)
Incidenza di TAE/Tipo di Graft	0,0405	0,240 (0,061-0,940)
Incidenza di TAE/Tempo d'ischemia fredda	0,9960	1,000 (0,997-1,003)
Incidenza di TAE/Tempo d'ischemia calda	0,0126	0,949 (0,911-0,989)
Incidenza di TAE/Anastomosi arteriose doppie	0,8777	0,849 (0,105-6,870)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,0383	0,284 (0,086-0,934)
Incidenza di TAE/Tipo di Graft	0,0284	0,210 (0,052-0,848)
Incidenza di TAE/Tempo d'ischemia calda	0,0124	0,947 (0,908-0,988)
Incidenza di TAE/Trasfusioni di sangue	0,5626	0,980 (0,914-1,050)
Incidenza di TAE/Trasfusioni di plasma	0,6910	0,988 (0,932-1,048)
Incidenza di TAE/Trasfusioni di piastrine	0,2292	1,029 (0,982-1,079)

Tab. IX – ANALISI MULTIVARIATA DELLE INCIDENZE DI TAE, SUDDIVISE NEI DUE GRUPPI ATT VS ABP, COMPARE CON LE VARIABILI INDIPENDENTI.

Variabile	Valori di p	Rischio Relativo
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,0761	0,361 (0,117-1,113)
Incidenza di TAE/Incompatibilità ABO	0,0099	10,635 (1,764-64,112)
Incidenza di TAE/Tipo di Graft	0,0575	0,259 (0,064-1,044)
Incidenza di TAE/Tempo d'ischemia calda	0,0091	0,945 (0,906-0,986)
Incidenza di TAE/Ri-TFO	0,4078	0,508 (0,102-2,526)
Incidenza di TAE/ATT vs ABP	0,4737	0,634 (0,183-2,203)
Incidenza di TAE/Incompatibilità ABO	0,0363	7,842 (1,140-53,939)
Incidenza di TAE/Tipo di Graft	0,1031	0,301 (0,071-1,275)
Incidenza di TAE/Tempo d'ischemia calda	0,0112	0,945 (0,904-0,987)
Incidenza di TAE/Ri-TFO	0,4555	0,533 (0,102-2,785)
Incidenza di TAE/Periodo Pre '90	0,0093	4,512 (1,449-14,043)

– La TAE insorge più frequentemente nei bambini sottoposti a trapianto per atresia delle vie biliari, che conduce ad una riduzione del calibro dei vasi e può richiedere una ricostruzione arteriosa più complessa, atipica e laboriosa, contribuendo pertanto all'aumento dell'incidenza di TAE. Nella nostra serie di pazienti pediatrici affetti da TAE dopo TFO, 3/5 (60%) erano affetti da atresia delle vie biliari.

– In molti casi, in cui l'indicazione al TFO è rappresentata dalla cirrosi biliare primitiva, spesso è riscontrabile il reperto di arterie fragili, che facilmente dimostrano dissezione a livello dell'intima, nonostante l'esecuzione attenta e scrupolosa dell'anastomosi.

Nella nostra serie di TAE, la cirrosi biliare primitiva è stata l'indicazione al TFO in 4/12 pazienti adulti (33,3%).

– Frequentemente la stenosi dell'arteria epatica può condurre alla trombosi, per meccanismi legati all'ipossia transitoria con aumento della necrosi epatica, incremento delle resistenze vascolari e della stasi.

Fattori di rischio chirurgici

La TAE può essere connessa alla presenza di un flusso turbolento che si manifesta a livello di anastomosi difficili, alla necessità di dover effettuare la ricostruzione arteriosa su banco in pazienti con anastomosi complesse, al sito anastomotico dell'arterializzazione, al tipo di ricostruzione arteriosa, all'uso di innesti arteriosi, alla necessità di eseguire nuovamente l'anastomosi, al numero di volte in cui un'anastomosi viene eseguita e al ritrapianto. Un'arteria epatica (AE) ridondante può causare TAE per "kinking", quindi, per confezionare un'anastomosi epatica perfetta è fondamentale valutare la giusta lunghezza ed il calibro adeguato.

In letteratura è stata riportata l'incidenza di TAE dopo

TFO oscillante tra l'1,6% ed il 10,5% negli adulti e fino al 20% nei pediatrici. Questa ampia gamma di valori dipende essenzialmente dal numero relativo di trapianti pediatrici all'interno di ogni serie e riflette, peraltro, l'efficacia delle varie modalità diagnostiche.

In uno studio retrospettivo di Tzakis et al. del 1985 (52), gli Autori hanno descritto l'insorgenza di TAE in 22/309 casi (7,1%) (20 riceventi). Quattordici erano bambini (11,8%) e 6 erano adulti (3,4%), con un tasso di mortalità del 50%.

Nel 1987, Todo et al. (50) hanno riportato la perdita del 10% degli organi trapiantati a causa di complicanze arteriose, con un'incidenza di TAE nei pediatrici e negli adulti rispettivamente del 14,9% e del 5%. L'incidenza maggiore riscontrata nei bambini è risultata statisticamente significativa ($p < 0,02$), indifferentemente dal tipo di ricostruzione. Non è stata dimostrata una correlazione tra la TAE e la patologia del ricevente, tranne nei casi di atresia delle vie biliari, probabilmente perché rappresenta l'indicazione al TFO più frequente nei bambini. Non è stato riportato un'aumento dell'incidenza di TAE in presenza di varianti anatomiche nell'arteria epatica del donatore. Peraltro, nel ritrapianto l'insorgenza di TAE è stata molto più frequente che nel TFO (15,4% vs 2,6%) ($p < 0,05$). Effettuando la ricostruzione arteriosa mediante anastomosi T-T (ATT), l'incidenza di TAE è stata del 5%. Gli Autori hanno registrato, peraltro, un tasso di mortalità del 58% nei casi complicati da TAE.

In una revisione su un totale di 85 pazienti che hanno ricevuto 100 TFO, Tisone et al. (49) hanno riportato, nel 1988, che in tutti i casi è stata eseguita una ATT tra il tronco celiaco del donatore e l'arteria epatica comune del ricevente, con un'incidenza di TAE del 9,3%. In caso di arterie accessorie sono state anastomizzate di solito al moncone dell'arteria splenica del donatore e in nessun caso sono stati utilizzati innesti arteriosi.

Nel 1988, Lerut et al. (26) hanno riportato l'insorgenza di TAE in 27 trapianti (6,8%) in 25 pazienti (7,9%).

Cause specifiche sono state identificate in 7/25 casi (28%), tra cui: la necrosi della tonaca media e l'emorragia intramurale del tronco celiaco, la torsione di 180° dell'innesto aortico, la tecnica di "fold-over" inadatta e la dissecazione dell'intima degli innesti iliaci. Per l'insorgenza di TAE sono stati eseguiti 19/82 Ri-TFO (23,2%). Solo il 28% dei pazienti non sottoposti a Ri-TFO è sopravvissuto e, peraltro, nonostante l'alto tasso di Ri-TFO, il tasso di mortalità per TAE è risultato considerevole (64%).

Nello studio di Merion et al. (31), una delle variabili che ha influenzato l'insorgenza di TAE è stata la scelta del sito anastomotico. Infatti, l'uso di un patch di Carrel è stato associato ad un'incidenza di TAE significativamente più basso se comparato con le anastomosi effettuate mediante l'arteria epatica comune o propria del donatore senza un patch: 0/55 (0%) vs 3/11 (27%) ($p < 0,0003$). Nel ricevente, l'anastomosi eseguita a livello dell'arteria epatica propria è stata associata ad un'incidenza di TAE significativamente maggiore (2/11: 18%), se confrontata con la tecnica del "branch patch" (0/34: 0%) o con l'anastomosi eseguita alla giunzione dell'arteria epatica comune e la gastroduodenale (1/23: 4%) ($p < 0,04\%$). La sede anastomotica, sia nel donatore che nel ricevente, è risultata una variabile predittiva significativa ed indipendente per l'insorgenza di TAE. Ad un'analisi multivariata è risultata altamente significativa ($p = 0,001$), e più precisamente, la sede dell'anastomosi nel ricevente è emersa come variabile modicamente più significativa ($p = 0,024$) rispetto alla sede anastomotica nel donatore ($p = 0,037$). Gli Autori hanno analizzato il rapporto tra siti specifici e incidenza di TAE ed hanno riscontrato che la tecnica del "branch patch" e la confluenza delle arterie epatica comune e gastroduodenale rappresentano i siti migliori per l'anastomosi rispetto alla ATT con l'arteria epatica propria del ricevente. Suggestiscono, comunque, di utilizzare nel donatore un patch di Carrel, ogni volta che sia possibile. La determinante principale consiste nella capacità di realizzare un'anastomosi il cui diametro sia maggiore dei vasi originari senza incidere un segmento lungo di arteria.

Yanaga et al. (55) hanno descritto che alcune delle cause di TAE dopo TFO si sono dimostrate essere puramente tecniche, come la trazione effettuata durante il clampaggio sull'AE del ricevente, il posizionamento erroneo dei punti di sutura o l'angolazione inappropriata dell'AE del donatore a livello dell'anastomosi. Gli Autori hanno registrato un'incidenza di TAE nel 5,7% degli adulti e nel 19,6% dei pediatrici. L'eziologia è stata attribuita nel 38,5% dei casi a fattori tecnici, nel 15,4% a ridotto flusso relativo ad una variante anatomica nel ricevente, nel 7,7% a CID, nel 7,7% ad infezione dell'AE del donatore e nel 30,8% a cause sconosciute.

Nel 1990, Goldstein et al. (15) hanno riportato che in 32/162 TFO (19,8%) è stato necessario utilizzare degli innesti arteriosi, indicati nei casi in cui l'AE o il tronco celiaco del ricevente non erano idonei per disseca-

zione dell'intima o trombosi o per flusso arterioso insoddisfacente. Non sono state dimostrate differenze statisticamente significative nei fattori emodinamici tra i pazienti ricostruiti mediante innesti e coloro i quali hanno ricevuto un'anastomosi di tipo standard T-T. Sono stati registrati 2 casi di TAE (4,5%), uno in ogni gruppo. Tuttavia, sono stati riportati due ascessi intraddominali nel gruppo trattato con innesti (entrambi in posizione retropancreatica) vs nessun ascesso nel gruppo standard. Il tasso di mortalità è stato rispettivamente del 18,1% nel gruppo con innesti vs il 4,5% nel gruppo standard. In uno studio di Langnas et al. (23), la TAE è insorta nel 4% degli adulti vs il 9% dei pediatrici ($p < 0,02$). Nei bambini di peso inferiore a 10 Kg, l'incidenza è stata del 10%. L'anastomosi arteriosa è stata eseguita routinariamente utilizzando un patch aortico di Carrel mediante una sutura in polipropilene 7/0 negli adulti e 8/0 nei pediatrici, mentre il livello dell'anastomosi è dipeso fondamentalmente dal calibro e dalle condizioni dell'arteria del ricevente. Infatti, se la vascolarizzazione del ricevente non si è dimostrata appropriata, gli Autori hanno preferito usare l'interposizione di un innesto di arteria iliaca del donatore tra l'aorta del ricevente ed il tronco celiaco del donatore. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per l'insorgenza di TAE relativamente al metodo di ricostruzione, alla presenza di anomalie vascolari, all'attuazione di trapianti parziali, al ritrapianto, alla necessità di rifare l'anastomosi ed all'esigenza della ricostruzione arteriosa su banco. Solo nel 25% dei casi è stata individuata una causa specifica di TAE.

Nel 1994, Sanchez-Bueno et al. (42) hanno riportato l'incidenza di TAE nel 4% dei pazienti associata ad un elevato tasso di mortalità (75%), mentre Carles et al. (7) hanno descritto l'insorgenza di complicanze arteriose nell'11% dei casi (8 stenosi, 5 TAE e 5 pseudoaneurismi). Dei 18 TFO che hanno manifestato una complicanza arteriosa, 7 (39%) hanno presentato anche una complicanza biliare, mentre nei 10 pazienti con una interruzione completa del flusso arterioso, 5 (50%) hanno dimostrato l'associazione di una complicanza biliare.

Nel 1996, Soïn et al. (45) hanno registrato un'incidenza di TAE del 3,45% e non sono state descritte differenze statisticamente significative nei casi con apporto arterioso normale (3,6%) o con varianti anatomiche (5,6%). Comunque, nei casi in cui per la ricostruzione arteriosa sono state necessarie più di una anastomosi, è stata riportata un'incidenza significativamente maggiore se comparata ai casi in cui è stata confezionata una sola anastomosi (10% vs 3,3%) ($p = 0,02$). Anche il metodo di ricostruzione ha influenzato l'insorgenza di TAE. Complessivamente, il minor numero di complicanze arteriose si è registrato con il metodo 1a ("branch patch" tra l'AE/tronco celiaco del donatore e l'AE del ricevente) e 1b (tra l'AE/tronco celiaco del donatore e l'AE del ricevente), non essendoci differenze significative tra i due: 9/320 (2,8%) vs 6/178 (3,4%). Il metodo 2 (anastomosi

dell'AE/tronco celiaco del donatore con l'aorta del ricevente) è stato associato ad una maggiore percentuale di complicanze rispetto al metodo 1 (2/11 vs 15/498) ($p = 0,04$). La differenza tra i metodi 1 e 3 (anastomosi tra l'arteria del donatore e l'aorta del ricevente mediante l'interposizione di un innesto) è risultata ancora più evidente (15/498 vs 5/18) ($p = 0,0003$).

Sembra pertanto logico che l'incidenza delle complicanze arteriose dipenda dalla tecnica ricostruttiva piuttosto che dalla semplice presenza di varianti anatomiche, in quanto le anomalie arteriose di per sé non conducono all'aumento dell'incidenza della TAE. Tuttavia, le ricostruzioni arteriose che coinvolgono anastomosi multiple hanno dimostrato aumentare il rischio in modo significativo. Siccome nei casi di arteria epatica destra anomala ($n = 56$, nella casistica riportata dagli Autori) è sempre necessaria più di una anastomosi, è presumibile che questa variante possa emergere come fattore di rischio indipendente in presenza di un campione più grande per l'analisi. Nei casi in cui l'anastomosi sia realizzata a livello dell'aorta del ricevente, il maggior rischio di TAE potrebbe essere in relazione con l'aumentata probabilità di "kinking", l'insorgenza di un flusso anormale e la compressione da parte dei visceri adiacenti. Pertanto, la presenza di due o più anastomosi associata ai fattori anatomici suddescritti aumenta ulteriormente il rischio di complicanze arteriose, nei pazienti con innesto aorto-iliaco.

Nel 1996, Pinna et al. (38) hanno riportato un'incidenza di TAE in 17/492 casi (3,4%), valore che, secondo gli Autori, può essere ridotto da un'attenta selezione e dalla scrupolosa tecnica chirurgica, sia nel donatore che nel ricevente. Hanno identificato errori tecnici o meccanici nel 29% dei pazienti, giudicando come fattori di rischio un donatore anziano, un'anastomosi tecnicamente difficile e l'uso di un'AE anomala.

Drazan et al. (11) in uno studio retrospettivo del 1996, realizzato presso il Dumont-UCLA Transplant Center, hanno riportato in 680 TFO adulti un'incidenza di TAE dell'1,6%. Gli Autori hanno riconosciuto che le complicanze tecniche, che insorgono durante l'arterializzazione dell'organo, come il posizionamento di innesti, la presenza di un'arteria epatica destra anomala, l'embolectomia o la trombectomia, predispongono il paziente all'insorgenza di TAE.

Su un totale di 571 TFO eseguiti in 529 pazienti, Lemmens et al. (25) hanno riportato l'incidenza di complicanze arteriose in 12 casi (2,1%): 8 precoci e 4 tardive (esclusivamente TAE) insorte rispettivamente dopo 8, 12, 26 e 37 mesi dal trapianto. Il 70% degli organi con TAE è andato perduto.

Nel 1998, Rabkin et al. (39) hanno riportato, durante uno studio durato 5 anni, che 12/270 pazienti hanno manifestato TAE (4,3%) e di questi 4 sono stati sottoposti a ritrapianto.

Nella nostra serie, l'incidenza di TAE nel gruppo ATT è stata del 3,53% (12/340), mentre nel gruppo ABP è

stata dell'1,44% (5/347) ($p = 0,078$). Il rischio che insorga una TAE nel gruppo ATT è stato 2,4 volte più frequente rispetto al gruppo ABP. In base alla nostra analisi, tra i vari fattori di rischio chirurgici, quali le anomalie anatomiche dell'arteria epatica, la necessità di ricostruzione arteriosa su banco, il numero di volte in cui è stata eseguita l'anastomosi, il materiale di sutura impiegato ed il confezionamento di un'anastomosi doppia, non sono state registrate differenze statisticamente significative.

Popolazione pediatrica

La TAE rappresenta una complicanza disastrosa che richiede una diagnosi rapida ed un trattamento immediato. Si presenta più comunemente nella popolazione pediatrica, con un'incidenza che oscilla tra il 10% e il 26% dei casi, valori considerevolmente più alti rispetto alla popolazione adulta (3%-5%). Il tasso di TAE nei bambini è elevato a prescindere dal tipo di ricostruzione adottata, dimostrando che il calibro dell'AE ed i fattori emodinamici dopo l'arterializzazione risultano i fattori predisponenti più importanti. Inoltre, nei bambini di età inferiore a 1 anno, la TAE rappresenta un problema particolare, in quanto Todo et al. (50) hanno riportato valori fino al 35%.

Shaked et al. (44) hanno osservato che l'incidenza di TAE nei bambini sottoposti ad anastomosi T-T (ATT) è stata del 13,5% vs 17,1% nei casi con innesti arteriosi (IA). Lerut et al. (26) hanno riportato che la TAE si è presentata più frequentemente nei pediatrici (10,7% vs 3,7% negli adulti) e nei pazienti che hanno subito ricostruzioni vascolari complesse (tecnica di "fold-over"-AE con AE 16,6% vs AE-AE 4%).

Nel 1986, Wozney et al. (54) hanno riportato che la TAE è stata la complicanza insorta più frequentemente (42% nei pediatrici vs 12% negli adulti) ed è stata diagnosticata da 5 giorni a 3 mesi dal trapianto. Peralto, solo nel 14% dei casi è stata identificata una causa ben distinta. Sono stati inclusi tra i pazienti giudicati ad alto rischio i casi che hanno richiesto una ricostruzione vascolare complessa, sia per la presenza di arterie multiple che per il reperto di vasi di calibro ridotto. Nei casi trattati con ritrapianto (Ri-TFO) la mortalità è stata del 27%, mentre quando non è stato effettuato il Ri-TFO il tasso di mortalità ha raggiunto il 73%. Solo i pazienti pediatrici sono sopravvissuti senza eseguire un Ri-TFO. Brems et al. (4), nel 1989, hanno riportato un'incidenza di TAE del 4% e in tutti i casi si è trattato di pazienti pediatrici, con il reperto di arterie di piccolo calibro nel donatore (18). L'insorgenza di TAE non è aumentata con la presenza di varianti anatomiche dell'AE, né è stato riscontrato un rapporto significativo tra il metodo ricostruttivo e l'incidenza di complicanze arteriose.

Nel 1989, Mazzaferro et al. (28, 29), in uno studio su 66 TFO in bambini di età inferiore a 10 anni, presso

il Children's Hospital di Pittsburgh, hanno segnalato l'insorgenza di TAE in 18 casi (26%). Del gruppo di controllo hanno fatto parte 29 bambini (42%) con un decorso post-trapianto relativamente regolare. Allo scopo di identificare i fattori responsabili di TAE, gli Autori hanno analizzato 28 variabili perioperatorie. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di età, sesso, peso corporeo, gruppo sanguigno ed indicazioni al TFO (l'atresia delle vie biliari ha rappresentato la patologia di base in più del 75% dei pazienti), tra il gruppo di TAE ed il gruppo di controllo. Dei 18 pazienti che hanno manifestato la TAE, 10 (55,6%) avevano il diametro dell'AE < a 3 mm, mentre solo 7/29 del gruppo di controllo (24,1%) aveva l'AE di questo calibro ($p < 0,05$). Nel 33% dei casi complicati da TAE (6/18) sono state eseguite le anastomosi arteriose due o più volte, contro il 3,4% (1/29) del gruppo di controllo ($p < 0,02$). L'utilizzazione di innesti arteriosi è stata associata ad un incremento del rischio di TAE, probabilmente legato alla turbolenza creata dagli innesti vascolari. Cinque su 7 bambini (70%), la cui anastomosi arteriosa è stata eseguita mediante l'uso di innesti iliaci (3 casi) o condotti aortici (2 casi) hanno presentato TAE. D'altra parte, è stata registrata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra il numero di pazienti che è stato sottoposto ad ATT nei due gruppi: 13/18 pazienti nel gruppo TAE (72,2%) vs 27/29 nel gruppo di controllo (93%). Il livello dell'anastomosi (tronco celiaco o arteria epatica comune in più del 61% dei casi in entrambi i gruppi), come il materiale di sutura utilizzato (Prolene vs Novafil) o la tecnica mediante sutura continua o a punti staccati non hanno mostrato differenze nell'incidenza di TAE nei due gruppi. Ad un'analisi più dettagliata (univariata e multivariata), le variabili indipendenti, che hanno dimostrato una influenza significativa nell'insorgenza di TAE, sono state il trattamento anticoagulante ed il numero di volte in cui è stata effettuata l'anastomosi arteriosa. Pertanto, in questo studio sono stati evidenziati tre fattori chirurgici e due fattori medici statisticamente significativi, comparando il gruppo TAE con il gruppo di controllo.

Molti studi hanno quindi rilevato che la popolazione pediatrica è esposta ad un maggior rischio di TAE rispetto agli adulti (9, 3), tuttavia i bambini molto piccoli rappresentano un gruppo ancora più a rischio. Tan et al. (48) hanno riportato un rischio aumentato nei bambini di età inferiore ai 3 anni o di peso inferiore ai 15 Kg. Allo stesso modo, Langnas et al. (23) hanno descritto un rischio maggiore nei pazienti di peso inferiore ai 10 Kg.

Nel 1994, Yandza et al. (56) hanno messo a fuoco, in un'analisi retrospettiva, l'effetto della sede anastomotica arteriosa sull'incidenza di TAE secondo il peso del ricevente. Dal 1988 al 1993, 143 organi sono stati trapiantati in 122 bambini, di cui il 60% è stato rappresentato da organi parziali. Nel gruppo 1 sono stati inseriti i bambini di peso inferiore ai 10 Kg., mentre nel

gruppo 2 i pazienti di peso maggiore. L'atresia delle vie biliari è stata l'indicazione principale al trapianto in entrambi i gruppi e non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nella durata del tempo di ischemia e nel numero di organi parziali. Al contrario, nel gruppo 1 le differenze tra il peso del donatore e del ricevente sono state significativamente maggiori rispetto al gruppo 2. Peraltro, il numero di organi con varianti arteriose è stato simile in entrambi i gruppi. Non è stata registrata differenza per quanto riguarda la percentuale di ATT (62% nel gruppo 1 vs 64% nel gruppo 2) o l'utilizzazione di innesti aortoepatici (38% nel gruppo 1 vs 36% nel gruppo 2). Complessivamente, sono stati riportati 14 casi di TAE (10%), mentre nei pazienti sottoposti a ricostruzione mediante ATT, l'incidenza di TAE è stata maggiore nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2: 16% vs 6%. L'interposizione di innesti aortoepatici ha condotto ad una minore insorgenza di TAE nel gruppo 1 comparato con il gruppo 2: 5% vs 12%. Nel contesto del gruppo 1, è stata dimostrata una minore incidenza di TAE nei pazienti sottoposti ad innesto rispetto a quelli ricostruiti mediante ATT (5% vs 16%), mentre, al contrario, nel gruppo 2 l'incidenza di TAE è stata minore mediante ATT che con gli innesti arteriosi (6% vs 12%). C'è da aggiungere, tra l'altro, che in questa serie sono stati interposti innesti aortoepatici nel 61% dei fegati impiantati in bambini del peso di 10 Kg. Pertanto, gli Autori concludono affermando che nei trapianti pediatrici, l'utilizzazione di innesti arteriosi riduce il rischio di TAE nei riceventi di peso inferiore ai 10 Kg., mentre nei bambini di peso maggiore risulta più appropriata l'ATT.

In uno studio di Esquivel et al. (12) è stato riportato che, in una serie in cui il 60% dei bambini era di peso inferiore ai 10 Kg., l'incidenza di TAE è risultata solo nel 6% dei casi, adottando l'interposizione di innesti aortoepatici nel 75% dei bambini.

Stevens et al. (47) hanno valutato bambini di età inferiore a 2 anni, del peso di 15 Kg. o meno, usando innesti arteriosi nel 23% dei pazienti. Gli Autori hanno riscontrato correlazione tra il sito dell'anastomosi arteriosa nel ricevente e l'incidenza di TAE, dato che questa complicanza è insorta nel 24% dei pazienti sottoposti ad ATT vs il 6% dei casi trattati mediante innesti arteriosi. Inoltre, hanno dimostrato che gli organi parziali rispetto agli organi interi hanno manifestato minore incidenza di TAE. Peraltro, il reperto di arterie multiple a livello del segmento laterale sinistro è stata considerata una controindicazione per il trapianto da vivente. In uno studio del 1996 (27), gli Autori hanno comparato i risultati ottenuti in 48 TFO, in cui la rivascularizzazione è stata eseguita mediante innesto arterioso (IA) vs 56 TFO in cui è stata effettuata una ATT. Le sopravvivenze attuariali a 3 anni dell'organo trapiantato sono state per i gruppi IA e ATT rispettivamente del 60% vs 71,5% ($p < 0,05$). Non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nei due gruppi

riguardo l'incidenza di TAE, pertanto gli Autori hanno concluso che, sebbene l'ATT della AE sia tuttora la metodica di scelta tra le tecniche di ricostruzione arteriosa, l'utilizzazione degli IA diventa obbligatoria quando la prima non sia fattibile.

Nel 1995, Lallier et al. (22) non hanno riportato differenze statisticamente significative nell'incidenza di TAE tra organi parziali (5%) ed organi interi (14%) o tra bambini di peso inferiore o superiore ai 10 Kg. (10% vs 10%). Il sito della ricostruzione arteriosa (T-T con l'arteria epatica comune del ricevente o T-L all'aorta sottorenale) non ha dimostrato differenza nei confronti dell'insorgenza di TAE (7% vs 8%). Tuttavia, la TAE si è presentata in 2/6 casi (33%) ricostruiti mediante l'uso di condotti aortici.

Nella nostra serie, l'incidenza di TAE è stata del 2,0% negli adulti (12/592) e del 5,2% nei pediatrici (5/95). Ad un'analisi stratificata dell'incidenza di TAE nei due gruppi ATT/ABP, comparati con la variabile TFO pediatrici ed adulti, è stata registrata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,059$). Infatti, il rischio che insorga una TAE nei bambini è stato 2,6 volte maggiore rispetto agli adulti. Tra le altre variabili analizzate, è stato osservato che un aumento dell'età del donatore è stato associato ad un minor rischio di TAE ($p = 0,0538$). Inoltre, la riduzione del rischio relativo nell'utilizzare un graft intero è stata del 65% rispetto al graft parziale, però non è stato un dato statisticamente significativo ($p = 0,1120$). Pertanto, indipendentemente dal tipo di graft utilizzato, il tipo di metodica anastomotica non ha modificato l'incidenza di TAE.

Sebbene sia stata descritta un'incidenza di TAE del 22%-23% nei pazienti sottoposti a trapianto da vivente (21, 47), alcuni Autori hanno previamente riportato che le tecniche microchirurgiche, adottate per le anastomosi arteriose in questi casi, possono minimizzare il rischio chirurgico di TAE, grazie all'accuratezza della procedura ed alle manovre estremamente delicate (40, 36, 19). Nel 1997, Hatano et al. (16) hanno riportato che, grazie alla tecnica microchirurgica, l'incidenza della TAE si è ridotta dal 12,5% all'1,7%. Gli Autori hanno eseguito in 242 organi 264 anastomosi arteriose, di cui 50 arterie (19%) erano di diametro < di 2 mm. Utilizzando un microscopio operatorio, sono state effettuate ATT mediante punti staccati in polipropilene 8/0 o 9/0, osservando TAE in 4/242 casi (1,7%). L'indicazione al trapianto da vivente in questi casi è stata l'atresia delle vie biliari. Nei 4 casi complicati da TAE, le anastomosi sono state confezionate mediante ATT. Peraltro, fattori di rischio chirurgico, quali il diametro delle arterie anastomizzate, la differenza di calibro, il reperto di arterie multiple, i vari tipi di anastomosi arteriosa, come il numero di volte in cui è stata eseguita la ricostruzione, non hanno dimostrato significatività. Comunque, in tutti i 4 casi di TAE si è manifestata un'insufficienza epatica acuta, che ha condotto a morte il 50% dei pazienti.

Inomoto et al. (19) in uno studio del 1996 hanno ana-

lizzato 120 casi di ricostruzione dell'AE mediante tecnica microchirurgica (mediante punti staccati in polipropilene 8/0 o 9/0) eseguiti in una serie pediatrica di 105 trapianti da vivente. L'indicazione principale al trapianto è stata rappresentata dall'atresia delle vie biliari nell'86,6% dei casi. Quotidianamente e per il periodo di due settimane dal trapianto, è stato valutato il flusso dell'AE mediante ultrasonografia con sistema Color Doppler. Nel 26% dei casi il diametro anastomotico è stato < di 2 mm, mentre in due casi (1,7%) è stato necessario eseguire l'anastomosi arteriosa due volte. La TAE si è presentata in 2 casi (1,7%). Un'arteria singola è stata reperita in 62 casi nei segmenti laterali e in 12 casi nel lobo sinistro, mentre nei restanti 31 pazienti l'arteria era doppia.

In molte istituzioni è stato controindicato il trapianto da vivente in presenza di un'AE sottile, di diametro < di 2 mm, relativamente all'elevato rischio di TAE. Broelsch et al. (5) hanno descritto un'alta incidenza di TAE (25%) nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto da vivente. Di solito vengono utilizzati il lobo sinistro o i segmenti laterali. Spesso sono state riportate varianti anatomiche arteriose a livello del lobo sinistro, quali arterie multiple, l'arteria epatica sinistra originante dall'arteria gastrica sinistra, mentre l'arteria epatica destra risulta quasi sempre singola (97,8%). L'incidenza di arterie multiple nella serie di Inomoto è stata del 25,8% e questo reperto ha sollevato altri due tipi di problemi: il primo è che l'incidenza di arterie di diametro < di 2 mm. risulta quattro volte maggiore in questo gruppo rispetto ai casi in cui l'arteria è singola. Inoltre, nel 46,7% entrambe le arterie sono risultate di diametro < di 2 mm. L'altro problema è rappresentato dalla difficoltà nel decidere quale arteria ricostruire. Di solito viene scelta l'arteria più grande per la prima anastomosi. Nei casi in cui si è trapiantato il segmento laterale, gli Autori hanno preferito eseguire due anastomosi arteriose per ragioni di sicurezza, mentre nei TFO costituiti dal lobo sinistro, sono state eseguite due ricostruzioni arteriose solo nel 33% dei casi con arterie multiple. Nei rimanenti 66,7% il flusso arterioso è stato considerato sufficiente pur eseguendo una sola anastomosi.

La tecnica microchirurgica indubbiamente ha dimostrato dei vantaggi nella ricostruzione di arterie sottili, rappresentati in primo luogo dalla riduzione dell'incidenza di TAE. Tuttavia, sono emerse nuove problematiche, legate alla difficoltà nell'ottenere, in alcuni casi, un campo operatorio favorevole ed una visione adeguata attraverso il microscopio. Quando il peso corporeo del ricevente è notevole, specialmente nei casi in cui risulta maggiore di 50 Kg, l'organo da trapiantare può dimostrarsi relativamente piccolo e cadere nella cavità addominale (ipocondrio destro), risultando, quindi, un campo operatorio piuttosto profondo. Del resto, quando il ricevente è piccolo, particolarmente nei pazienti di età inferiore a 1 anno, i quadranti superiori dell'addome potrebbero non contenere completamente l'organo ed il fegato, che pro-

trude, potrebbe coprire il campo operatorio. Inoltre, le anastomosi arteriose si dirigono verticalmente e sono parallele alla direzione della visione attraverso il microscopio; di conseguenza, il lume arterioso del ricevente potrebbe non essere visualizzato bene. La seconda difficoltà è stata incontrata nei casi in cui il calibro dell'arteria del donatore era minore dell'arteria epatica nel ricevente. Gli Autori hanno utilizzato di solito l'arteria epatica del ricevente per l'anastomosi. Nella loro serie, la maggior parte dei pazienti era affetta da cirrosi epatica ed ipertensione portale. In tali casi il flusso dell'arteria epatica risulta aumentato per compensare la riduzione del flusso venoso portale e, di conseguenza, la parete dell'arteria epatica si ispessisce. Gli Autori hanno trattato questa differenza di calibro sezionando obliquamente l'arteria del donatore e mediante la tecnica "fish-mouth". Nei pazienti in cui la differenza di calibro si è dimostrata più consistente, è risultata necessaria l'anastomosi T-L o il metodo della "funnelization". Comunque, recentemente, sono giunti a preferire il metodo della "funnelization" rispetto ad una anastomosi T-L, che considerano a maggior rischio di TAE. La terza difficoltà è stata rappresentata dai casi in cui non si è potuto utilizzare l'arteria epatica del ricevente per dissecazione dell'intima. In questi casi, si sono usati, previamente, innesti arteriosi o venosi. Tuttavia, un condotto arterioso non può essere isolato dal donatore nel trapianto da vivente, oltre al fatto che l'uso di un innesto arterioso aumenta il rischio di TAE. Gli Autori, nel loro caso di dissecazione dell'intima (caso 103), hanno utilizzato l'arteria splenica del ricevente, procedendo a splenectomia per evitare l'insorgenza di infarto splenico. Inomoto et al. hanno riportato nella loro serie un'incidenza di TAE in 2 soli casi (1,7%). Entrambi i pazienti erano ABO incompatibili, hanno presentato insufficienza epatica acuta e sono deceduti. Comunque, nei loro 2 casi di TAE è stata eseguita una ATT, una volta sola ed il diametro delle arterie è stato > di 2 mm. Pertanto, la microchirurgia ha risolto, indubbiamente, alcuni problemi legati ai fattori di rischio chirurgici, ma è evidente che altre variabili, inclusa la incompatibilità-ABO, devono essere ricercati per ottenere una minore incidenza di TAE.

Fattori emodinamici

Nel 1998, Abbasoglu et al. (2) hanno analizzato il rapporto tra le misurazioni del flusso arterioso intraoperatorio e lo sviluppo di complicanze post trapianto a livello dell'arteria epatica. In 411 TFO consecutivi, 35 pazienti (8,5%) hanno manifestato una complicanza arteriosa (24 stenosi, 10 trombosi e 1 torsione/rotazione meccanica). L'undici per cento dei pazienti con flusso arterioso minore di 400 ml/min hanno presentato l'insorgenza di complicanze vascolari precoci, contro il 5,3% dei pazienti con flusso maggiore di 400 ml/min. Gli

Autori hanno affermato che apprezzare manualmente il battito arterioso non rappresenta, a loro giudizio, un metodo affidabile per confermare la pervietà ed il flusso e che anastomosi arteriose con flusso minore di 200 ml/min andrebbero riconfezionate o eseguite mediante l'interposizione di un innesto arterioso. Inoltre, in questo gruppo di pazienti, nei casi in cui siano notate disfunzioni epatiche post-trapianto, andrebbero eseguite l'ecografia e l'angiografia per la diagnosi di TAE (1, 43).

Tisone et al. (49) hanno valutato alcuni fattori di rischio per la TAE mediante un'analisi univariata, includendo l'età, il sesso, il peso, la chirurgia addominale previa, il reperto di arterie multiple, le unità di plasma e di piastrine trasfuse durante il TFO, il numero degli episodi di rigetto insorti precocemente e vari parametri ematologici, quali il tempo di protrombina, la conta piastrinica e l'ematocrito. Di questi, solo il valore dell'ematocrito è risultato significativo. Infatti, nei 25 pazienti in cui ha raggiunto il valore soglia di 44, sono insorti 6 casi di TAE (24%) vs 2/61 (3%) in cui è risultato minore di 44 ($p < 0,01$).

Fattori che aumentano l'ematocrito, incrementando peraltro la viscosità sanguigna che causa la riduzione del flusso soprattutto nei vasi di piccolo calibro, sono rappresentati dal numero di trasfusioni eccessivo e dalla disidratazione. Secondo gli Autori, l'aumento dell'ematocrito può essere considerato un fattore critico nello sviluppo della TAE dopo TFO e, nel loro studio, ha preceduto la diagnosi di TAE in tutti i casi. In questa serie non è stata riferita relazione tra la TAE ed il reperto di arterie multiple.

In base a questi risultati, Buckels et al. (6) hanno adottato una politica di mantenimento dei valori dell'ematocrito a livelli bassi dopo l'esecuzione del TFO. In questo studio, gli Autori hanno confermato l'importanza dei fattori reologici nell'eziologia della TAE. Infatti, un ematocrito elevato nei loro pazienti si è verificato solitamente in seguito ad un eccesso di trasfusioni nel postoperatorio, mentre la disidratazione può manifestarsi specialmente per abuso di diuretici nel tentativo di evitare l'edema polmonare e mantenere la diuresi, conducendo ad una ulteriore emoconcentrazione. Pertanto, l'adozione di un livello di ematocrito basso, mediante un attento monitoraggio perioperatorio, può sostanzialmente ridurre il tasso di Ri-TFO precoce.

Nella nostra esperienza, nessun paziente del gruppo TAE ha raggiunto valori dell'ematocrito uguali o superiori a 44, mentre i valori del PT intraoperatorio sono stati correlati significativamente ($p = 0,0525$) all'insorgenza di TAE.

Fattori farmacologici

Nel 1989, Mazzaferro et al. (28, 29) hanno riportato che l'incidenza di TAE è stata significativamente maggiore ($p < 0,05$) nei bambini sottoposti a trasfusioni di

plasma, comparata ai bambini che non le hanno ricevute. Anche la somministrazione di terapia anticoagulante postoperatoria è stata correlata significativamente ($p < 0,01$) all'insorgenza di TAE. Infatti, solo il 50% dei pazienti che hanno manifestato TAE l'ha ricevuta, contro quasi il 90% del gruppo di controllo. L'uso del destrano-40 e dell'eparina è stato correlato in modo significativo all'assenza di TAE ($p < 0,02$). Peraltro, il rischio di TAE è stato 8,6 volte maggiore nei pazienti che non hanno ricevuto alcuna terapia anticoagulante, rispetto ai casi in cui è stata somministrata l'eparina. L'unica indicazione alla trasfusione di plasma è stata la riduzione del 25% dei fattori V e VIII. Gli Autori hanno concluso che la somministrazione intraoperatoria di plasma nei TFO pediatrici dovrebbe essere ridotta ed effettuata solo in caso di gravi alterazioni dei fattori della coagulazione.

Hatano et al. (16) hanno osservato che, tra i vari fattori di rischio, il numero di unità di plasma trasfuse intraoperatoriamente nel gruppo di pazienti complicati con una TAE è risultato statisticamente significativo ($p = 0,015$) rispetto al gruppo di controllo. Gli Autori hanno trasfuso il plasma solo nei casi in cui, durante l'intervento, è stata dimostrata la tendenza clinica all'emorragia.

Nella nostra serie, ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, trasfusioni di sangue, plasma e piastrine) è stato osservato che l'incidenza di TAE si riduce con ABP ($p = 0,0543$), mentre le trasfusioni non hanno dimostrato significatività statistica.

L'accelerazione cui viene sottoposto il sistema di coagulazione, in seguito all'eccesso di trasfusioni, può essere associata all'aumentata incidenza di TAE soprattutto nei trapianti con donatore incompatibile. È noto che l'antigene ABO è espresso sulle cellule endoteliali. Pertanto, la TAE può essere attribuita ad una lesione subclinica a livello delle cellule endoteliali dell'arteria epatica insorta in un organo incompatibile. Si può, quindi, concludere che l'eccessiva trasfusione di plasma in pazienti ad alto rischio (ABO incompatibili) può rappresentare un fattore critico nell'incidenza di TAE.

Cause immunologiche

Un'altra possibile causa di TAE include l'insorgenza di episodi di rigetto. Hessenlink et al. (17) non hanno riscontrato correlazione tra TAE e fattori eziologici legati alla tecnica chirurgica, mentre hanno riportato una correlazione significativa tra il rigetto persistente e la TAE ($p < 0,05$). Il rigetto acuto può provocare un danno cellulare a livello dell'endotelio e ridurre la compliance vascolare per edema dell'organo trapiantato (41). Adottando delle sonde Doppler impiantabili, Payen et al. (37) hanno dimostrato una riduzione del flusso arterioso durante gli episodi di rigetto. Le lesioni causate dal

rigetto sono più evidenti a livello dei vasi epatici di medio calibro.

La TAE ad insorgenza tardiva può essere attribuibile a rigetto cronico anticorpo-mediato contro gli alloantigeni espressi sulla superficie dell'endotelio vascolare e dell'epitelio biliare del graft (14). Nel rigetto cronico si depositano a livello della subintima cellule schiumose, che conducono all'iperplasia della tonaca muscolare ed alla sclerosi dell'intima. Si assiste infine alla riduzione progressiva del calibro dell'arteria, al rallentamento del flusso ed alla conseguente trombosi (10).

Nella nostra esperienza, l'evenienza di episodi di rigetto non ha dimostrato significatività statistica nell'incidenza di TAE ($p = 0,4226$), anche se in 5 casi del gruppo TAE il rigetto è stato uno dei possibili fattori causali di trombosi.

Altri fattori predisponenti sono rappresentati dall'incompatibilità ABO e dal cross-match con le cellule-T. Nel 1996, Pinna et al. (38) hanno riportato che nel 29% dei casi la TAE è stata associata ad un cross-match con un anticorpo citotossico positivo. Hatano et al. (16) hanno osservato che la TAE si è presentata nel 9% dei pazienti con donatore ABO-incompatibile contro lo 0,5% nei casi con donatori compatibili o isogruppo ($p = 0,008$).

Nella nostra serie, a parità di tecnica anastomotica utilizzata, nei casi di incompatibilità ABO, c'è stato un rischio 8,7 volte maggiore di sviluppare una TAE rispetto ai soggetti iso/compatibili ($p = 0,0111$).

Fattori associati alla TAE possono includere variabili specifiche dello stesso fegato trapiantato, quali il danno da ischemia/riperfusione con edema endoteliale e diversi gradi di rigetto. Mc Keown et al. (30) hanno identificato nei sinusoidi epatici la sede primaria delle lesioni da ischemia fredda. Il disgregamento della microcircolazione a livello epatico può giocare un ruolo essenziale nello sviluppo della trombosi. Infatti, l'edema ed il danno cellulare non solo possono aumentare le resistenze vascolari, ma possono anche fornire un ambiente predisponente alla TAE.

Nella nostra serie, il tempo di ischemia calda è stato statisticamente correlato all'incidenza di TAE ($p = 0,0203$) ed è stata riportata una riduzione del rischio relativo del 68% effettuando l'anastomosi arteriosa mediante ABP ($p = 0,0413$). Non sono state dimostrate differenze statisticamente significative, relativamente al tempo di ischemia fredda. Peraltro, l'incidenza di TAE è risultata considerevolmente ridotta da quando è iniziato l'uso della soluzione per la conservazione del fegato al lattobionato dell'Università del Wisconsin (UW), se comparata con il periodo in cui è stata utilizzata la soluzione Euro-Collins (51). È indubbio che una preservazione migliore a livello delle cellule endoteliali e parenchimali influenza notevolmente il mantenimento della microcircolazione e quindi la pervietà arteriosa e venosa distalmente all'anastomosi (24).

Uno studio di Collins et al. (8) sugli effetti dei diversi

fluidi di conservazione del fegato ha dimostrato la significativa riduzione dell'incidenza di TAE negli organi preservati con la soluzione UW rispetto a quelli conservati con la soluzione Euro-Collins (4,6% vs 12,5%) ($p < 0,05$). Ciò può dimostrare che il danno dell'intima o l'aumento delle resistenze arteriose da rigonfiamento cellulare durante la preservazione rappresenta un fattore contribuente allo sviluppo della TAE. Da notare che quando gli organi sono conservati con la soluzione UW, la TAE è stata associata ad un tempo di preservazione significativamente più breve.

Nella nostra esperienza l'uso della soluzione UW (a partire dal TFO N° 112) è coinciso con l'inizio del 1990 (5 Febbraio, 1990). Ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, incompatibilità ABO, tipo di graft, tempo di ischemia calda, Ri-TFO e periodo pre '90), si sono confermate come variabili indipendenti, nell'aumento dell'incidenza di TAE, il periodo pre '90 (la TAE è stata 4,5 volte più frequente prima del '90: $p = 0,0093$), l'incompatibilità ABO (la TAE è stata 7,8 volte più frequente nei casi di incompatibilità ABO: $p = 0,0363$) ed il tempo di ischemia calda più breve ($p = 0,0112$). La metodica di anastomosi arteriosa ha perso significatività e non è più determinante ai fini dell'incidenza di TAE ($p = 0,4737$), come del resto anche l'esecuzione di un Ri-TFO ($p = 0,4555$).

Conclusioni

Non è stata riscontrata, in letteratura, una maggiore incidenza di TAE associata alle anomalie anatomiche del donatore. Tuttavia, nella nostra esperienza, esaminando 17 casi di TAE, osservati in una serie consecutiva di 687 TFO, sono state registrate varianti anatomiche in 5/17 donatori (29,4%). Il reperto di una anomalia a livello dell'arteria epatica nel ricevente non ha invece importanza rilevante se il vaso ha un calibro adeguato e un buon flusso.

Nell'1,6-10% degli adulti riceventi, è stata identificata un'ostruzione del flusso dell'arteria epatica secondaria a compressione del legamento arcuato del tronco celiaco. La completa restituzione del flusso è stata ottenuta sezionando le fibre muscolari e fibrose al di sopra dell'aorta sopraceliaca.

La TAE insorge più frequentemente nei bambini sottoposti a TFO per atresia delle vie biliari, che conduce ad una riduzione del calibro dei vasi e può richiedere una ricostruzione arteriosa più complessa, atipica e laboriosa, contribuendo pertanto all'aumento dell'incidenza della TAE. Nella nostra serie di pazienti pediatrici affetti da TAE dopo TFO, 3/5 (60%) erano affetti da atresia delle vie biliari.

Nei casi in cui l'indicazione al TFO è rappresentata dalla cirrosi biliare primitiva, spesso è riscontrabile il reperto di arterie fragili, che facilmente dimostrano dissecazione a livello dell'intima, nonostante l'esecuzione atten-

ta e scrupolosa dell'anastomosi. Nel nostro gruppo di TAE, la cirrosi biliare primitiva è stata l'indicazione al TFO in 4/12 pazienti adulti (33,3%).

Frequentemente, la stenosi dell'arteria epatica può condurre alla trombosi per meccanismi legati all'ipossia transitoria con aumento della necrosi epatica, incremento delle resistenze vascolari e della stasi.

La TAE dopo TFO si presenta più comunemente nella popolazione pediatrica, con un'incidenza che oscilla tra il 10% ed il 26% dei casi, valori considerevolmente più alti rispetto alla popolazione adulta (1,6-10,5%). Inoltre, nei bambini di età inferiore a 1 anno, l'incidenza della TAE può raggiungere il 35%. Nella nostra esperienza, l'incidenza di TAE è stata del 2,0% negli adulti (12/592) e del 5,2% nei pediatrici (5/95). Ad un'analisi stratificata dell'incidenza di TAE nei due gruppi ATT vs ABP, comparati con la variabile TFO pediatrici ed adulti, è stata registrata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,059$). Infatti, nella nostra serie, il rischio che insorga una TAE nei bambini è stato 2,6 volte maggiore rispetto agli adulti. Tra le altre variabili analizzate, è stato osservato che un aumento dell'età del donatore è stato associato ad un minor rischio di TAE ($p = 0,0538$). L'anastomosi arteriosa di tipo standard si esegue tra il tronco celiaco del donatore su patch di Carrel e l'arteria epatica del ricevente, T-T. Nella nostra serie, in 340/687 TFO (49,4%) è stata utilizzata una anastomosi termino-terminale (ATT). L'incidenza di TAE nel gruppo di ATT è stata del 3,53% (12/340).

La tecnica "branch patch" facilita l'attuazione dell'anastomosi arteriosa, senza ricorrere all'uso di IA. Peraltro, è controindicata nei casi in cui l'arteria epatica destra origini dall'arteria mesenterica superiore e quando il flusso a livello dell'arteria epatica del ricevente sia ridotto. Nella nostra esperienza, l'incidenza di TAE nel gruppo di ABP è stata dell'1,44% (5/347). Ad un'analisi multivariata è emerso che il rischio che insorga una TAE nel gruppo di ATT è stato 2,4 volte più frequente rispetto al gruppo di ABP.

Alcuni Autori hanno riportato che, grazie alle tecniche microchirurgiche, l'incidenza della TAE si è ridotta dal 12,5% all'1,7%, nonostante il diametro anastomotico sia stato nel 19-26% dei casi $<$ di 2 mm. Tuttavia, anche altri fattori, non solo quelli puramente tecnici, risultano importanti nella riduzione dell'incidenza della TAE.

Nel 1998, Abbasoglu et al. hanno analizzato il rapporto tra le misurazioni del flusso arterioso intraoperatorio e lo sviluppo di complicanze post TFO a livello dell'arteria epatica. L'undici per cento dei pazienti con flusso arterioso minore di 400 ml/min hanno presentato l'insorgenza di complicanze vascolari precoci, contro il 5,3% dei pazienti con flusso maggiore di 400 ml/min.

Tisone et al. hanno riportato che nei 25 pazienti, in cui l'ematocrito ha raggiunto il valore soglia di 44, sono insorti 6 casi di TAE (24%) vs 2/61 (3%) in cui è risultato minore di 44 ($p < 0,01$). Nella nostra esperienza, nessun paziente del gruppo TAE ha raggiunto questo

valore, mentre i valori del PT intraoperatorio sono stati correlati significativamente all'insorgenza di TAE ($p = 0,0525$).

Hatano et al. hanno osservato che, tra i vari fattori di rischio, il numero di unità di plasma trasfuse intraoperatoriamente nel gruppo di pazienti complicati con una TAE è risultato significativamente diverso rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,015$). Anche Mazzaferro et al. hanno riportato che l'incidenza di TAE è stata significativamente maggiore ($p < 0,05$) nei bambini sottoposti a trasfusioni di plasma, comparata ai bambini che non le hanno ricevute. Nella nostra serie, ad un'analisi multivariata delle variabili (metodica di anastomosi arteriosa, trasfusioni di sangue, plasma e piastrine) è stato osservato che l'incidenza di TAE si riduce con ABP ($p = 0,0543$), mentre le trasfusioni non hanno dimostrato significatività statistica.

E' stato dimostrato, in letteratura, che la somministrazione di terapia anticoagulante postoperatoria è stata correlata significativamente ($p < 0,01$) all'insorgenza di TAE nei TFO pediatrici. Infatti, solo il 50% dei pazienti che hanno manifestato TAE l'ha ricevuta, contro quasi il 90% del gruppo di controllo. L'uso del destrano-40 e dell'eparina è stato correlato in modo significativo all'assenza di TAE ($p < 0,02$).

Hessenlink et al. hanno riportato una correlazione significativa tra il rigetto persistente e la TAE ($p < 0,05$), mentre nella nostra serie, l'evenienza di episodi di rigetto non ha dimostrato significatività statistica nell'incidenza di TAE ($p = 0,4226$).

Nel 1996, Pinna et al. hanno riportato che nel 29% dei casi la TAE è stata associata ad un cross-match con un anticorpo citotossico positivo, mentre Hatano et al. hanno osservato che la TAE si è presentata nel 9% dei pazienti con donatore incompatibile ABO contro lo 0,5% nei casi con donatori compatibili o isogruppo ($p = 0,008$). Nella nostra serie, a parità di tecnica anastomotica utilizzata, nei casi di incompatibilità ABO, c'è stato un rischio 8,7 volte maggiore di sviluppare una TAE rispetto ai soggetti iso/compatibili ($p = 0,0111$).

L'incidenza di TAE appare considerevolmente ridotta da quando è iniziato l'uso della soluzione per la conservazione del fegato al lattobionato dell'Università del Wisconsin (UW), se comparata con il periodo in cui è stata utilizzata la soluzione Euro-Collins (4,6% vs 12,5%) ($p < 0,05$). Nella nostra esperienza, l'uso della soluzione UW (a partire dal TFO N° 112) è coinciso con l'inizio del 1990 (5 Febbraio, 1990). L'incidenza di TAE è stata 4,5 volte più frequente prima del '90 ($p = 0,0093$). Anche il tempo d'ischemia calda più prolungato è stata una variabile indipendente, nella riduzione della TAE ($p = 0,0112$).

Concludendo, in questo studio retrospettivo abbiamo esaminato numerose variabili che possono influenzare l'insorgenza di TAE dopo TFO, identificando un gruppo di fattori di rischio correlati in modo statisticamente significativo con questa complicanza. I risultati della

nostra analisi hanno sottolineato l'importanza dei fattori medici rispetto a quelli chirurgici nell'incidenza di TAE. Tuttavia, nonostante la metodica di anastomosi arteriosa non sia risultata una variabile indipendente nella riduzione dell'insorgenza di TAE, la tecnica del "branch patch", utilizzando la biforcazione dell'arteria gastroduodenale con l'epatica, rappresenta attualmente la nostra procedura di scelta, grazie alla quale abbiamo ottenuto un tasso di TAE dell'1,44%.

Riassunto

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stato valutare i fattori di rischio nell'insorgenza di trombosi dell'arteria epatica (TAE), in una serie consecutiva di 687 trapianti di fegato ortotopico (TFO), verificando, inoltre, se la tecnica del "branch patch" (ABP), comparata con l'anastomosi termino-terminale (ATT), sia statisticamente significativa nella riduzione dell'incidenza di TAE dopo TFO.

Materiale di studio: Dal 1986 al 1999 sono stati effettuati 687 TFO in 601 pazienti, di cui 592 adulti e 95 pediatrici. A partire dal TFO N° 112 è stata utilizzata, per la conservazione degli organi, la soluzione Wisconsin, il cui uso è coinciso con l'inizio del 1990. Mediante un'analisi multivariata, estesa a tutti i pazienti sottoposti a TFO, suddivisi nei due gruppi di ATT ($n = 340$) e di ABP ($n = 347$), abbiamo comparato le incidenze di TAE con le seguenti variabili: TFO adulti, TFO pediatrici, periodo pre '90, periodo post '90, età del donatore, incompatibilità ABO, tipo di graft, tempi d'ischemia fredda e calda, anastomosi arteriose doppie, ritrapianto, trasfusioni di sangue, plasma e piastrine, per individuare i fattori di rischio che nell'incidenza di TAE possono essere considerati come variabili indipendenti.

Risultati: La TAE si è manifestata in 17/687 TFO (2,47%). L'incidenza di TAE è stata del 2,0% negli adulti (12/592) e del 5,2% nei pediatrici (5/95) ($p = 0,059$). L'incidenza di TAE nel gruppo di ATT è stata del 3,53% (12/340), mentre nel gruppo di ABP è stata dell'1,44% (5/347) ($p = 0,078$). La necessità di effettuare una ricostruzione arteriosa su banco si è verificata in 2/17 casi di TAE (11,7%). In 5 pazienti il rigetto è stato uno dei possibili fattori causali di trombosi, mentre non è stato individuato nessun fattore eziologico specifico in 7 pazienti. Una causa meccanica è stata identificata in un caso, in cui la compressione intraaddominale ha provocato la riduzione del flusso arterioso e l'insorgenza di TAE. In 2 pazienti è stata repertata la dissecazione dell'intima dell'arteria epatica, mentre una condizione di ipoafflusso quale causa di TAE si è verificata in 2 casi. All'analisi univariata delle 44 variabili comparate nei due gruppi di pazienti (ATT vs ABP) affetti da TAE post TFO ($n = 17$), solo i valori del PT intraoperatorio ($p = 0,0525$), della GOT dopo 48 ore ($p = 0,0006$) e della GPT dopo 48 ore ($p = 0,0222$) sono stati correlati

significativamente all'insorgenza di TAE. Ad un'analisi multivariata si sono confermate come variabili indipendenti, nell'aumento dell'incidenza di TAE, il periodo pre '90 (la TAE è 4,5 volte più frequente prima del '90: $p = 0,0093$), l'incompatibilità ABO (la TAE è 7,8 volte più frequente nei casi di incompatibilità ABO: $p = 0,0363$) ed il tempo d'ischemia calda più breve ($p = 0,0112$).

Discussione: La TAE dopo TFO si presenta più comunemente nella popolazione pediatrica, con un'incidenza che oscilla tra il 10% ed il 26% dei casi, valori considerevolmente più alti rispetto alla popolazione adulta (1,6-10,5%). Nella nostra serie il rischio che insorga una TAE nei bambini è stata 2,6 volte maggiore rispetto agli adulti. Ad un'analisi multivariata è emerso che il rischio che insorga una TAE nel gruppo di ATT è stato 2,4 volte più frequente rispetto al gruppo di ABP. In questo studio retrospettivo abbiamo esaminato numerose variabili che possono influenzare l'insorgenza di TAE dopo TFO, identificando un gruppo di fattori di rischio correlati in modo statisticamente significativo con questa complicanza. I risultati della nostra analisi hanno sottolineato l'importanza dei fattori medici rispetto a quelli chirurgici nell'incidenza di TAE.

Conclusioni: Nonostante la metodica di anastomosi arteriosa non sia risultata una variabile indipendente nella riduzione dell'insorgenza di TAE, la tecnica del "branch patch", utilizzando la biforcazione dell'arteria gastroduodenale con l'epatica, rappresenta attualmente la nostra procedura di scelta, grazie alla quale abbiamo ottenuto un tasso di TAE dell'1,44%.

Parole chiave: Trapianto di fegato, arteria epatica, trombosi arteriosa.

Bibliografia

- 1) Abbasoglu O., Levy M.F., Vodapally M.S., Goldstein R.M., Husberg B.S., Gonwa T.A., Klintmalm G.B.: *Hepatic artery stenosis after liver transplantation: incidence, presentation, treatment and long term outcome*. Transplantation, 63: 250-255, 1997.
- 2) Abbasoglu O., Levy M.F., Testa G., Obiekwe S., Brkic B., Jennings L.W., Goldstein R.M., Husberg B.S., Gonwa T.A., Klintmalm G.B.: *Does intraoperative hepatic artery flow predict arterial complications after liver transplantation?* Transplantation, 66:598-601, 1998.
- 3) Bell R., Sheil A.G., Thompson J.F.: *Vascular complications following orthotopic liver transplantation*. Aust NZJ Surg, 60:193-198, 1990.
- 4) Brems J.J., Millis J.M., Hiatt J.R., Klein A.S., Quinones-Baldrich W.J., Ramming K.P., Busuttil R.W.: *Hepatic artery reconstruction during liver transplantation*. Transplantation, 47:403-406, 1989.
- 5) Broelsch C.E., Whittington P.F., Emond J.C., Heffron T.G., Thistlethwaite J.R., Stevens L., Piper J., Whittington S.H., Lichtor J.L.: *Liver transplantation in children from living related donor*. Ann Surg, 214:428-439, 1991.
- 6) Buckels J., Tisone G., Gunson B.K., Mc. Master P.: *Low heparin reduces hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. Transplant Proc, 21:2460-2461, 1989.
- 7) Carles J, Dubuisson V, Bernard Ph, Lebaill B, Grenier N, Saric J: *Complications artérielles et biliaires de la transplantation hépatique*. Chirurgie, 120: 202-207; 1994-1995.
- 8) Collins G.M.: In Cerilli GJ (Ed): *Organ transplantation and replacement*. Philadelphia: Lippincott, p. 312, 1988.
- 9) D'Alessandro A.M., Ploeg R.J., Knechtle S.J.: *Retransplantation of the liver. A seven-year experience*. Transplantation, 55: 1083-1087, 1993.
- 10) Demetris A.J., Lasky S., Van Thiel D.H., Starzl T.E., Dekker A.: *Pathology of hepatic transplantation. A review of 62 adult allograft recipients immunosuppressed with a cyclosporin/steroid regimen*. Am J Pathol, 118:151-161, 1985.
- 11) Drazan K., Shaked A., Olthoff K.M., Imagawa D., Jurim O., Kiai K., Shackleton C., Busuttil R.W.: *Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT)*. Am Surg, 62:237-240, 1996.
- 12) Esquivel C.O., Nakazato P., Cox K., Conception W., Berquist W., Russell T.R.: *The impact of liver reductions in pediatric liver transplantation*. Arch Surg, 126: 1278-1286, 1991.
- 13) Fukuzawa K., Schwartz M.E., Katz E., Mor E., Emre S., Acarli K., Miller C.M.: *The arcuate ligament syndrome in liver transplantation*. Transplantation, 56: 223-224, 1992.
- 14) Galumbeck M.A., Sanfilippo F.P., Hagen P.O.: *Inhibition of vessel allograft rejection by endothelial removal: morphologic and ultrastructural changes*. Ann Surg, 206:757-764, 1987.
- 15) Goldstein R.M., Secrest C.L., Klintmalm G.B., Husberg B.S.: *Problematic vascular reconstruction in liver transplantation. Part I. Arterial*. Surgery, 107:540-3, 1990.
- 16) Hatano E., Terajima H., Yabe S., Asounma K., Egawa H., Kinchi T., Uemoto S., Inomata Y., Tanaka K., Yamaoka Y.: *Hepatic artery thrombosis in living related liver transplantation*. Transplantation, 64:1413-1446, 1997.
- 17) Hessenlink E.J., Klompaker I.J., Grond J., Gouw A.S.H., Van Schilfgaarde R., Sloof M.J.H.: *Hepatic artery thrombosis (HAT) after orthotopic transplantation. The influence of technical factors and rejection episode*. Transplant Proc, 21:2468, 1989.
- 18) Hiatt J.R., Ament M.E., Berquist W.J.: *Pediatric liver transplantation at UCLA*. Transplant Proc, 19:3282, 1987.
- 19) Inomoto T., Nishizawa F., Sasaki H., Terajima H., Shirakata Y., Miyamoto S., Nagata I., Fujimoto M., Moriyasu F., Tanaka K., Yamaoka Y.: *Experience of 120 microsurgical reconstructions of hepatic artery in living related liver transplantation*. Surgery, 119:20-26, 1996.
- 20) Jurim O., Shaked A., Kiai K.: *Celiac compression syndrome and liver transplantation*. Ann Surg, 218:10-12, 1993.
- 21) Jurim O., Shackleton C.R., Mc Diarmid S.V.: *Living related liver transplantation at UCLA*. Am J Surg, 169:529, 1995.
- 22) Lallier M., St. Vil D., Dubois J., Paradis K., Laberge J.M., Bensoussan A.L., Guttman F.M., Blanchard H.: *Vascular complications after pediatric liver transplantation*. J Pediatr Surg, 30:1122-1126; 1995.

- 23) Langnas A.N., Marujo W., Stratta R.J., Wood R.P., Shaw B.W.: *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. Ann J Surg, 161:76-83, 1991.
- 24) Lemaster J.J., Stemkowski C.J., Ji S., Thurman R.G.: *Cell surface changes and enzyme release during hypoxia and reoxygenation in the isolated, perfused rat liver*. J Cell Biol, 97:778, 1983.
- 25) Lemmens H.P., Neumann U., Bechstein W.O., Guckelberger O., Lusebrink R., Jonas S., Keck H., Neuhaus P.: *Incidence and outcome of arterial complications after orthotopic liver transplantation*. Transpl Int, 9 suppl. 1:S 178-81, 1996.
- 26) Lerut J.P., Gordon R.D., Tzakis A.G., Stieber A.C., Iwatsuki S., Starzl T.E.: *The hepatic artery in orthotopic liver transplantation*. Helv Chir Acta, 55:367-378, 1988.
- 27) Lopez Santamaria M., Vazquez J., Gomez M., Murcia J., Bueno J., Martinez L., Paz Cruz J.A., Reinoso F., Bourgeois P., Diaz M.C., Hierro L., Camarena C., de la Vega A., Franca E., Jara P., Tovar J.A.: *Donor vascular grafts for arterial reconstruction in pediatric liver transplantation*. J Pediatr Surg, 31:600-603, 1996.
- 28) Mazzaferro V., Esquivel C.O., Makowka L., Belle S., Kahn D., Konern B., Scantlebury V.P., Stieber A.C., Todo S., Tzakis A.G., Starzl T.E.: *Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. A medical or surgical event?* Transplantation, 47:971-977, 1989.
- 29) Mazzaferro V., Esquivel C.O., Makowka L., Kahn D., Belle S., Scantlebury V.P., Ferla G., Konern B., Scotti-Foglieni C.L., Todo S., Tzakis A.G., Starzl T.E.: *Factors responsible for hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation*. Transplant Proc, 21:2466-2467, 1989.
- 30) Mc Keown C.M.B., Edwards V., Philips M.J.: *Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allograft in the rat*. Transplantation, 46:178-91, 1988.
- 31) Merion R.M., Burtch G.D., Ham J.M., Turcotte J.G., Campbell D.A.: *The hepatic artery in liver transplantation*. Transplantation, 48:438-443, 1989.
- 32) Moreno Gonzalez E., Landa Garcia J.I., Calleja Kempin J., Gomez Gutierrez M., Jover Navalon J.M., Arias Diaz J., Riano D., Perez Cerdà F., Del Moral P.: *Utilizaciòn de la arteria hepàtica derecha del receptor en la reconstrucciòn arterial del trasplante hepàtico clínico*. Rev Esp Enf Ap Digest, 73 (4):335-339, 1988.
- 33) Moreno Gonzalez E., Garcia Garcia I., Gonzalez Pinto I., Gomez Sanz R., Loinaz Seguro C., Riano Carrera D., Bercedo Martinez J., Perez Cerdà F., Ibàñez Aguirre J., Moral Gutierrez P., Castellanos Tortajada G., Vorwald Kuborn P., Guillèn Ramirez F., Palma Carazo F., Dàvila Munoz P., Maffettone V., Solis Herruzo J.A., Cisneros Alonso C., Trombatore G.: *Trasplante hepàtico ortotòpico: resultados del Hospital "12 de Octubre"*. Rev Esp Enf Ap Digest, 78(5):295-302, 1990.
- 34) Moreno Gonzalez E., Garcia Garcia I., Gomez Sanz R., Gonzalez Pinto I., Loinaz C., Bercedo J., Ibanez J., Rico Selas P., Urruzuno P., Riano D., Perez Cerdà F., Moral P., Vorwald P.: *Arterial reperfusion in human orthotopic liver transplantation by anastomosis of the celiac trunk to the right or left hepatic artery of the recipient*. Int Surg, 76:69-71, 1991.
- 35) Moreno Gonzalez E., Garcia Garcia I., Gonzalez Pinto I., Gomez Sanz R., Riano Carrera D., Loinaz Seguro C., Maffettone V., Ibanez Aguirre J., Perez Cerdà F., Trombatore G., Bercedo Martinez J., Vorwald Kuborn P., Palma Carazo F., Hernandez Gallardo D., Volpi A.: *Trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto ortotopico di fegato*. Chir Gastroent, 24(3):233-240, 1990.
- 36) Mori K., Nagata I., Yamagata S.: *The introduction of micro-vascular surgery to hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation: its surgical advantages compared with conventional procedures*. Transplantation, 54:263-268, 1992.
- 37) Payen D.M., Fratacci M.D., Dupny P.: *Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrtions*. Surgery, 107:417-427, 1990.
- 38) Pinna A.D., Smith C.V., Furukawa H., Starzl T.E., Fung J.J.: *Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis*. Transplantation, 62:1584-1587, 1996.
- 39) Rabkin J.M., Orloff S.L., Corless C.L., Benner K.G., Flora K.D., Roben H.R., Keller F.S., Barton R.E., Lakin P.C., Petersen B.D., Saxon R.R., Olyaei A.J.: *Hepatic allograft abscess with hepatic arterial thrombosis*. Am J Surg, 175:354-359, 1998.
- 40) Rela M., Muiesan P., Bhatnagar V.: *Hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children under 5 years of age*. Transplantation, 61:1355, 1996.
- 41) Samuel D., Gillet D., Castaing D.: *Portal and arterial thrombosis in liver transplantation: a frequent event in severe rejection*. Transplant Proc, 21:2225-2227, 1989.
- 42) Sanchez-Bueno F., Robles R., Ramirez P., Acosta F., Rodriguez J.M., Lujan J., Pons J.A., Aguilar J., Parrilla P.: *Hepatic artery complications after liver transplantation*. Clin Transplantation, 8:399-404, 1994.
- 43) Sayage L.H., Husberg B.S., Klintmalm G.B., Golstein R.M., Gonwa T.A.: *Vascular complications in adult liver transplant patients: value of postoperative Doppler ultrasound screening and the surgical management of hepatic arterial thrombosis*. Clin Transplant, 3:344, 1989.
- 44) Shaked A., Mc Diarmid S.V., Harrison R.E., Gelebert H.A., Colonna J.O., Busuttil R.W.: *Hepatic artery thrombosis resulting in gas gangrene of the transplanted liver*. Surgery, 111:462-5, 1992.
- 45) Soin A.S., Friend P.J., Rasmussen A., Saxena R., Tokat Y., Alexander G.J.M., Jamieson N.V., Calne R.Y.: *Donor arterial variations in liver transplantation: management and outcome of 527 consecutive grafts*. Br J Surg, 83:637-641, 1996.
- 46) Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.: *Omotransplantation of the liver in human*. Surg Gynecol Obstet, 117:659-676, 1963.
- 47) Stevens L.H., Emond J.C., Piper J.B.: *Hepatic artery thrombosis in infants: a comparison of whole livers, reduced-size grafts and grafts from living-related donors*. Transplantation, 53:396, 1992.
- 48) Tan K.C., Yandza T., de Hemptinne B., Clapuyt P., Claus D., Otte J.B.: *Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation*. J Pediatr Surg, 23:927-930, 1988.
- 49) Tisone G., Gunson B.K., Buckels J.A.C., Mc Master P.: *Raised hematocrit. A contributing factor to hepatic artery thrombosis following liver transplantation*. Transplantation, 46:162-163, 1988.
- 50) Todo S., Makowka L., Tzakis A.G., Marsh J.W., Karrer F.M., Armany M., Miller C., Tallent M.B., Esquivel C.O., Gordon R.D., Iwatsuki S., Starzl T.E.: *Hepatic artery in liver transplantation*. Transplant Proc, 1: 2406-2411; 1987.

- 51) Todo S., Nery J., Yanaga K., Podesta L., Gordon R., Starzl T.E.: *Extended preservation of human liver grafts with UW solution*. JAMA, 261:711, 1989.
- 52) Tzakis A.G., Gordon R.D., Shaw B.W., Iwatsuki S., Starzl T.E.: *Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era*. Transplantation, 40:667-671, 1985.
- 53) Wiesner R.H.: *Current indications, contraindications and timing for liver transplantation*. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, (Eds). *Transplantation of the liver*. 1st Ed. Philadelphia: WB Saunders, 71-84, 1996.
- 54) Wozney P., Zajko A.B., Bron K.M., Point S., Starzl T.E.: *Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience*. AJR, 147: 657-663; 1986.
- 55) Yanaga K., Makowka L., Starzl T.E.: *Is hepatic artery thrombosis after liver transplantation really a surgical complications?* Transplant Proc, 21: 3511-3513; 1989.
- 56) Yandza T., Hamada H., Gauthier F., Pariente D., Lababidi A., de Drenzy O., Valayer J.: *Pediatric liver transplantation: effect of the site of arterial inflow on the incidence of hepatic artery thrombosis according to recipient weight*. Transplant Proc, 26: 169-170, 1994.

Commento

Commentary

Prof. A. CAVALLARI
Ordinario Chirurgia Generale
Università Degli Studi di Bologna

La trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto di fegato rappresenta senza dubbio la più temibile delle complicanze di interesse chirurgico. Tale evenienza, la cui incidenza è variabile dal 3 al 15% a seconda delle casistiche, dunque senz'altro rilevante, è condizionata da fattori di vario ordine, legati alla qualità dell'organo donato (presenza di anomalie arteriose che richiedono ricostruzione su banco, presenza di placche aterosclerotiche nei fegati provenienti da donatori anziani), a fenomeni immunologici ed emodinamici successivi al trapianto e alla tecnica impiegata nella ricostruzione arteriosa, elemento quest'ultimo di più stretta rilevanza ai fini dell'opera del chirurgo. Nell'articolo in questione viene rilevata una significativa differenza nell'incidenza di trombosi dell'arteria epatica tra due differenti tecniche di ricostruzione arteriosa: l'anastomosi arteria epatica-arteria epatica termino-terminale e l'anastomosi con la cosiddetta tecnica del "branch patch" nella quale l'arteria epatica del graft viene anastomizzata alla biforcazione di arteria epatica e gastroduodenale del ricevente, tecnica quest'ultima che è la più comunemente impiegata nel Centro di Bologna. Vengono inoltre ampiamente discussi i fattori di rischio chirurgici e non, alla luce della vasta esperienza del Centro Trapianti di Madrid.

Hepatic artery thrombosis is the most worrying of the surgical complications of liver transplantation. Its incidence ranges between 3 and 15% in the single series and it is therefore significant. Many factors can be involved in the development of this complication related to the quality of the graft (anatomic variants of the artery requiring bench reconstruction or presence of atheromatosis), to immunological or haemodynamic events that may follow liver transplantation or, eventually, to the surgical technique employed in fashioning the arterial anastomosis. In the present article a significant difference in the incidence of hepatic artery thrombosis is shown between two different techniques of reconstruction: the end-to-end anastomosis and the so called "branch patch" technique, where the hepatic artery of the graft is anastomosed to the bifurcation of the hepatic and the gastroduodenal artery; this last one is the technique more often employed in Bologna too. The risk factors for the hepatic artery thrombosis in the large experience of the transplant Center of Madrid are also discussed in the article.

Autore corrispondente:

Dott. Delia PROPOSITO
Viale di Valle Aurelia, 92 M
00167 – ROMA