

Il trapianto di intestino è di destra o di sinistra?

SERGIO AMARRI

Pediatra, Azienda Ospedaliera di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia

Solo pochi anni fa ho saputo di essere di sinistra perché mi sono detto dispiaciuto dell'esonero del CT della Nazionale. Contemporaneamente, però, qualcuno cui avevo espresso il rammarico di non aver fatto il chirurgo ha, per questa dichiarazione, colto dentro di me una profonda simpatia per la destra.

È proprio vero: l'Italia è, più di ogni altro, il Paese della destra e della sinistra. E non perché i cittadini siano divisi da una travolgente passione politica, ma piuttosto per il malcostume, tutto nostrano, di dare di ogni evento una valutazione ideologica (dietrologica?) prima che "semplicemente" obiettiva. Di fatto (potreste negarlo?), non siamo forse l'unico Paese in cui le scelte di politica sanitaria (ospedale o territorio, prevenzione o terapia, farmaci o "parole", latte materno o biberon e chissà quante altre questioni) rappresentano (anche nell'inconscio di chi si considera "più libero") un problema di "sentimento" di destra o di sinistra prima ancora che il frutto di una interpretazione scientifica dei dati?

Questa contraddizione risulta ancora più evidente (e insopportabile) quando si affrontano questioni che, come il trapianto d'organo, obbligano a tenere in considerazione, assieme agli aspetti clinici, anche quelli etici (le condizioni psicologiche del paziente, l'attesa e la qualità di vita che possiamo promettere ecc.) ed economici (definizione delle priorità negli investimenti per la salute ecc.) del problema. È proprio in questi casi, dove è più difficile fare a meno della personalizzazione del giudizio (sentimento, ideologia), che c'è assoluto bisogno della libertà e della sicurezza del metodo scientifico. Per noi e per quelli che curiamo.

Alessandro Ventura

Ho ricevuto circa un anno fa una domanda molto particolare dall'amico Sandro Ventura: il trapianto di intestino è di destra o di sinistra? Ora nessuno che conosca Sandro si stupirà della domanda, tuttavia devo dire che ho impiegato un anno a rispondere per vari motivi.

La prima tentazione, visto il momento in cui la domanda mi era stata originariamente posta (all'indomani dell'elezione dell'attuale compagine governativa), è stata quella di dire che non poteva essere né di destra né di sinistra, essendo organo classicamente centrale, per certi versi trasversale e per il suo pessimo contenuto difficilmente allocabile a una delle due parti politiche. In realtà il motivo del ritardo risiede nella condizione del sottoscritto, testimone diretto di un programma di trapiantologia intestinale e multiviscerale, unico in Italia, dall'ottobre 2000. Questo programma mi ha visto coinvolto nel valutare alcuni bambini che si sono poi rivolti ad altri centri europei o non sono stati trapiantati. Quin-

INTESTINAL TRANSPLANTATION. RIGHT WING OR LEFT WING?

(Medico e Bambino 2002;21:509-512)

Key words

Intestinal insufficiency, Intestinal transplantation, Parenteral nutrition

Summary

Intestinal transplantation (IT) is an alternative to lifelong total parenteral nutrition (TPN) for cases of severe intestinal insufficiency with the following characteristics: venous access impossible, TPN-dependent liver disease, recurrent sepsis, severe and recurrent electrolyte disturbances. The 5-year survival rate of TPN is over 85%, while IT has a 5-year survival rate of only 50%, although new immunosuppressive drugs and biological therapy have recently improved the long-term outcome. The overall prognosis of transplanted patients is anyway better than that of TPN patients who are in waiting list for transplantation. Indications to gut transplantation are rare. This fact and the need of highly specialised multidisciplinary team work justifies the existence of only one centre for IT in Italy.

di esisteva, ed esiste, una relativa "precarietà" sul lavoro del sottoscritto in tema di trapianto di intestino, e chi legge queste righe lo dovrebbe fare con beneficio d'inventario.

Mi permetto di reinterpretare la domanda, o meglio di dividerla in due parti: una medica, l'altra organizzativa, che possano spiegare il senso del dibattito.

CONSIDERAZIONI MEDICHE

Il primo ordine di considerazioni è squisitamente medico: la nutrizione parenterale è la vera terapia dell'insufficienza intestinale e, se ben condotta, può portare a risultati ottimi; pertanto, proprio non è il caso di pensare a trapiantare l'intestino di chi sta facendo la parenterale. Il trapianto di intestino iso-

lato (TI) o associato ad altri organi addominali (trapianto multiviscerale - TM) è una possibilità terapeutica per l'insufficienza intestinale, disponibile da alcuni anni per gravi e rare patologie gastrointestinali come l'intestino corto, la pseudostruzione intestinale o la diarrea intrattabile a disturbi primitivi dell'enterocita.

La storia naturale di soggetti in nutrizione parenterale (NP) di lunga durata ha raggiunto le pagine delle riviste mediche solo recentemente, e i dati per la pediatria sono scarsi. In età pediatrica, infatti, esiste una tendenza a riportare isolatamente la lista di pazienti con cui si è avuto successo o quelli con gravi complicanze, mentre sono di difficile reperimento dati di popolazione globale che permettano un calcolo di incidenza. Il gruppo di Parigi dell'Ospedale Nécker ha presentato l'esperienza positiva di otto soggetti in NP domiciliare ciclica notturna (5 intestini corti, 2 pseudostruzioni, 1 malattia di Crohn) con età media 24,5 anni (21-30) e tempo medio NP 15,5 anni (9-23 anni) e un consumo di 1,2 cateteri venosi centrali/1000 giorni in NP.

Dati statunitensi pubblicati nel 1996 sulla NP domiciliare, prevalentemente dell'adulto, riportano una sopravvivenza a 5 anni > 85% e una mortalità annuale inferiore al 5%. Altre pubblicazioni statunitensi e francesi indicano che fino al 15-22% degli adulti in NP possono morire per insufficienza epatica legata alla NP. I dati riferiti a casistica italiana sembrano molto migliori a guardare ciò che i gruppi di Trieste-Burlo Garofolo e Roma-Bambino Gesù riportano: rispettivamente 7% e 4% decessi per epatopatia.

Nel 1998 il gruppo trapianti di Pittsburgh pubblicò un articolo in cui mostrava una differenza importantissima nel destino dei soggetti in attesa del TI e quelli trapiantati (50% verso 22% di decessi a tre anni rispettivamente), dimostrando che esiste un gruppo di pazienti, quelli affetti da gravi complicanze, in cui il TI può avere uno spazio. Questi dati possono essere criticati, ma penso siano l'unico esempio in cui due popolazioni con caratteristiche paragonabili vengono confrontate. Non possiamo unire soggetti in NP privi di

complicanze significative con soggetti che vanno al trapianto: questi ultimi dovrebbero essere confrontati con la prognosi di quelli in NP con gravi complicanze da quest'ultima o dalla patologia intestinale.

Cercando di stimare la dimensione del problema nel nostro Paese, si può utilizzare una recente raccolta dati (coordinamento del prof. A. Guarino, Napoli), eseguita dal 1997 al 2001 presso Centri di Gastroenterologia Pediatrica afferenti alla Società Italiana di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, che ha mostrato 109 bambini nel nostro Paese con insufficienza intestinale. La lista di patologie, che non può essere considerata esaustiva della realtà italiana, comprendeva 48 casi di sindrome dell'intestino corto, 16 disturbi della motilità, 14 alterazioni primitive dell'enterocita, 10 intolleranze alimentari, 7 enteropatie autoimmuni, 7 casi di varia patologia e 7 non identificati. Sul totale di 109 un gruppo di 46 soggetti si è svezzato dalla NP, 4 sono stati trapiantati e 7 sono deceduti. Sommando queste ultime due cifre, si ha una stima minima delle complicanze gravi da NP che risulta essere del 10,1%.

L'esperienza trapiantologica è facilmente reperibile presso l'Intestinal Transplant Registry (un registro volontario, a cui aderiscono tutti i 55 Centri trapiantologici del mondo, e di cui mostro i dati grazie all'autorizzazione del Dott. David Grant, London, Ontario, Canada), registro che riporta i risultati dei TI dal 1985 al 31 maggio 2001. I trapianti eseguiti in questi anni sono stati 696 su 651 pazienti, e la sopravvivenza è di 335 soggetti; 44,5% dei trapianti erano di intestino e fegato, 41,8% di intestino isolato e 13,6% multiviscerali. Il TI è stato eseguito fino al 1995 in un numero inferiore a 50 interventi al mondo all'anno, mentre a partire dal 1997 vengono eseguiti oltre 90 interventi all'anno; solo tre Centri al mondo eseguono più di 50 TI all'anno. Si tratta quindi di una procedura terapeutica recente, e che non ha interessato una grande quantità di individui. La popolazione pediatrica è stata tuttora pesantemente coinvolta, poiché il 61% (426) dei TI è stato eseguito in sog-

getti con età < 16 anni, con le seguenti indicazioni: 62% sindrome dell'intestino corto (di cui 21% gastroschisi, 12% enterocolite necrotizzante, 18% volvolo e 7% atresia intestinale); 10% malattie primitive dell'enterocita; 18% disordini della motilità intestinale; 7% ri-trapiantati; 3% altre patologie.

In Europa i principali Centri che eseguono il TI in età pediatrica sono in Francia (presso l'Ospedale Nécker di Parigi) e in Gran Bretagna (Birmingham). In Italia il Centro Trapianti Multiviscerali di Modena ha trapiantato, ad oggi, 14 pazienti adulti (età minima 17 anni).

La principale causa di morte riportata dall'Intestinal Transplant Registry è stata la sepsi (162/316), seguita da rigetto e linfoma. Da segnalare l'alta incidenza della malattia linfoproliferativa post-trapianto, con un minimo di 8,3% per il TI e un massimo del 15,8% per il TM.

La sopravvivenza del paziente e quella dell'organo sono state trovate significativamente (valori p che andavano dallo 0,0013 allo 0,0002), associate solo a due fattori: dimensioni del Centro trapiantologico (>10 trapianti/anno) e condizioni cliniche pre-trapianto. Fattori come l'età e il tipo di trapianto non sono risultati significativi.

La curva di sopravvivenza globale è mostrata in *Figura 1*, mentre la *Figura 2* mostra i dati pediatrici nei Centri con > 10 TI/anno e dopo il 1999, anno in cui sono state introdotte nuove molecole immunosoppressive e la terapia biologica.

INDICAZIONI

Un recente "position paper" dell'American Society of Transplantation, a cui hanno partecipato anche i Centri di trapiantologia britannici e francesi, ha indicato i parametri con cui valutare il "fallimento" della nutrizione parenterale e iniziare quindi a studiare i pazienti per un possibile trapianto di intestino. Questa lista comprende:

- insufficienza epatica progressiva;
- perdita dei principali accessi venosi: due su quattro (vene succlavie e giugulari) in soggetti con età < 2 anni, e

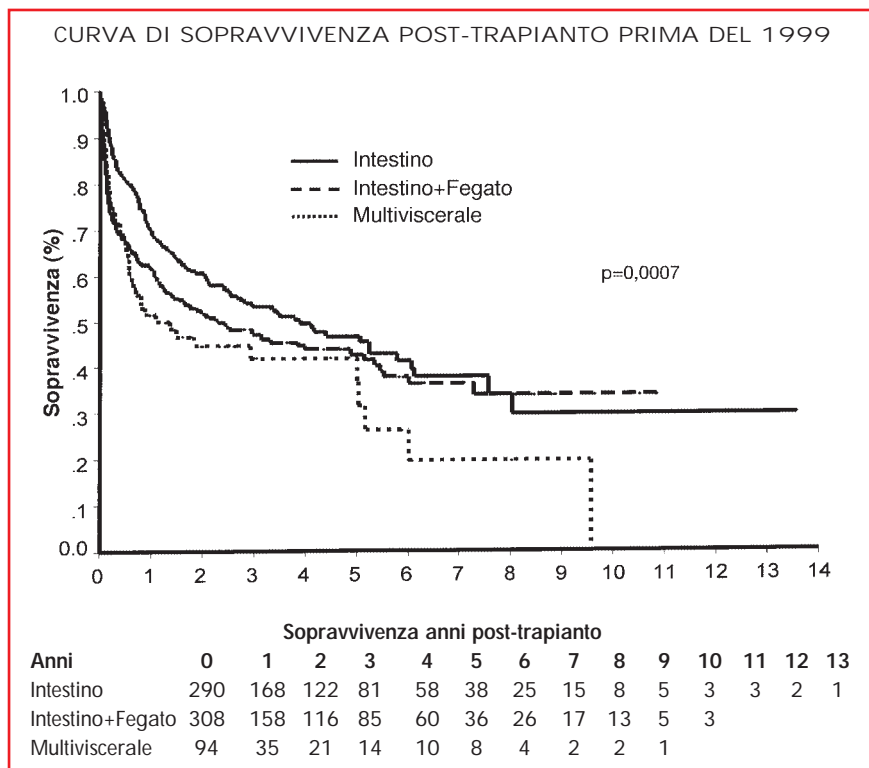


Figura 1. Sopravvivenza dei pazienti. La curva di sopravvivenza tende ad appiattirsi dopo circa 2,5 anni; tuttavia il numero di pazienti con follow-up a lungo termine è ancora limitato.

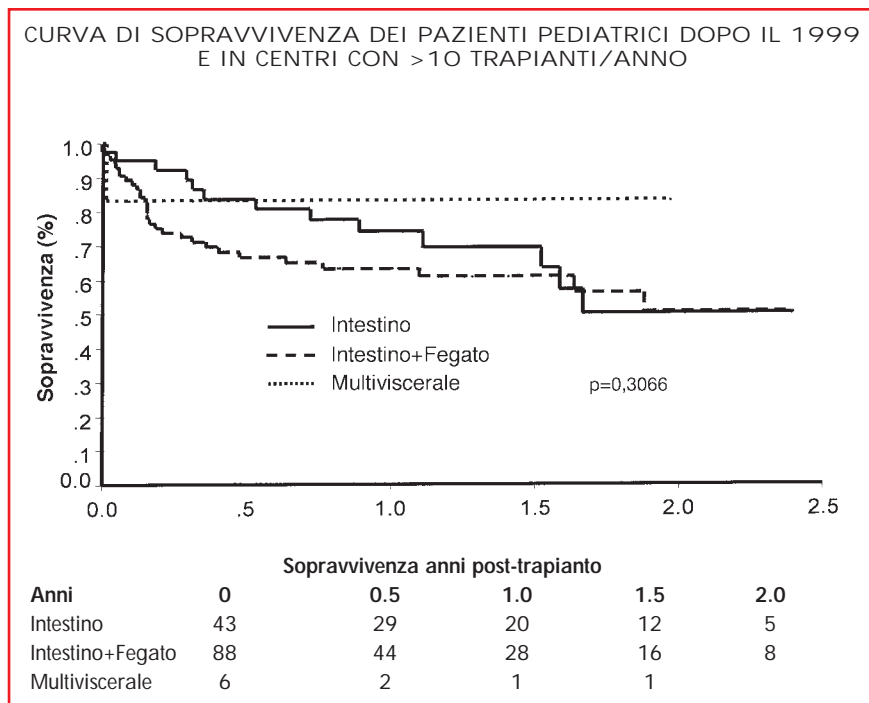


Figura 2. Sopravvivenza dei pazienti pediatrici dopo il 1999 e nei centri con più di 10 trapianti eseguiti per anno.

tre su sei (accessi superiori + vene femorali) > 2 anni di vita;

- sepsi ricorrenti che pongono a rischio la vita del paziente;
- disturbi idro-elettrolitici non controllabili.

Tra queste indicazioni alla valutazione per TI, la perdita di accessi venosi è quella maggiormente criticata: alcuni Centri di terapia parenterale giudicano eccessivo il riferimento ai soli sei accessi principali, e ritengono che, applicando correttamente la NP, queste condizioni raramente siano la vera causa di invio al TI. Tuttavia questo rimane il principale problema, che poi segna il destino di molti pazienti trapiantati: gli accessi venosi devono essere facilmente reperibili e utilizzabili durante l'intervento e nei mesi successivi al TI per il necessario supporto nutrizionale, per la terapia e una complessa assistenza clinica.

La qualità di vita dei soggetti che eseguono NP totale e di quelli che vanno incontro al trapianto è difficilmente misurabile in entrambi i casi. Infatti i pazienti in NP che hanno poche o nulle complicanze non sono assimilabili ai pazienti con gravi patologie in NP, e quindi possibili candidati al TI. Nessuno studio è disponibile con paragoni tra quest'ultimo gruppo di pazienti prima e dopo il TI. Il TI è ancora gravato da una serie di complicanze che peggiorano la qualità di vita dei bambini trapiantati. Un recentissimo lavoro di revisione degli outcome nutrizionali di 24 pazienti afferenti al Centro di Pittsburgh ha mostrato che tutti i bambini meno uno riuscivano a svezzarsi dalla NP a tre mesi di distanza dall'intervento, utilizzando formule enterali a base di aminoacidi o peptidi. In questo gruppo di pazienti la percentuale di sopravvivenza era del 91% a un anno e dell'86% a due anni. Tuttavia una crescita positiva misurata come Z-score (deviazione standard dalla media) per il peso e peso/altezza è stata trovata solo nel 30% e 26% rispettivamente. Un'altra recente analisi della qualità di vita nei soggetti trapiantati nello stesso Centro in età pediatrica descrive il TI come una situazione gravata da una folta serie di problemi. In un gruppo di 10 pazienti trapiantati è stato somministrato

un questionario a 50 item (*Child Health Questionnaire*) al terzo anno dall'intervento, e i risultati sono stati paragonati con soggetti con altre patologie croniche gravi e invalidanti, come l'artrite reumatoide. Effetti negativi sono stati trovati nel vissuto delle funzioni corporee, salute generale, salute mentale, autostima, coesione e attività sociali della famiglia e impatto emozionale sui genitori. Quando paragonati ai pazienti con artrite reumatoide, le differenze statisticamente significative sono state ritrovate nelle risposte riguardanti la percezione di salute generale, i vissuti emozionali e la funzionalità corporea.

CONSIDERAZIONI ORGANIZZATIVE

Il secondo quesito riguarda l'organizzazione sanitaria: il TI è lo stereotipo dell'ospedale DRG-dipendente a cui molti amministratori ambiscono? Il trapianto di intestino è infatti considerato, penso giustamente, il massimo di complessità organizzativa, con alti costi dovuti per un gesto chirurgico-medico di "pesantezza" tale da avere un altissimo riconoscimento DRG. Nella regione dove chi scrive lavora, un ricovero per TI vale tanto quanto 491 "neonati ospitati nel nido della struttura dove sono nati", oppure circa 60 ricoveri per patologie come bronchite asmatica cronica, convulsioni febbrili e retto-colite ulcerosa. Il TI rappresenta quindi una potenziale attrazione per l'amministratore di azienda ospedaliera che voglia portare presso il proprio istituto un remunerante programma di eccellenza. D'altro canto un programma di trapiantologia intestinale consuma molte energie, e richiede un'attenta gestione e coordinamento dei servizi condivisi con le altre attività presenti in quell'ospedale. Non penso che alla fine il TI sia il tipo di "affare" che ogni ospedale dovrebbe cercare, il fabbisogno non è così alto da giustificare la proliferazione di questi programmi. Se esiste la necessità di TI e se esiste la convinzione che si tratti di una procedura efficace per i pazienti che presentano gravi complicanze alla NP, allora penso che la società civile e medica debba organizzarsi per avere tale strumento in

qualche parte del nostro Paese. Il prof. Ventura forse vede il TI come una occupazione che distoglie attenzione e risorse all'assistenza primaria, a cui tutti teniamo. La storia del TI è ancora all'inizio, e i dubbi al riguardo sono gli stessi che alcuni mostravano decenni orsono per il trapianto di fegato, e ancora prima di rene; anche allora i trapianti di organi solidi consumavano i budget, ma hanno dato buoni esiti. Non penso insomma possa esistere questo secondo dubbio, se si accetta l'indicazione al trapianto.

CONCLUSIONI

Direi che esiste sufficiente consenso nella comunità scientifica internazionale per ritenere che la dipendenza permanente da NP sia più probabile nelle seguenti condizioni: soggetti con < 10 cm intestino; 10-15% di soggetti con 30-40 cm intestino, senza valvola ileocecale, resezioni coliche, interventi chirurgici resettivi multipli, difficoltà alla rialimentazione nei primi mesi di vita; alterazioni primitive dell'enterocita; 20-25% di casi di pseudostruzione intestinale cronica; Hirschsprung esteso ai tratti prossimali dell'intestino tenue (< 60 cm con normale innervazione). Una quota non irrilevante di questi soggetti (dai dati nazionali è stimabile in circa il 10% del totale di soggetti in NP) andrà incontro a complicanze potenzialmente fatali. Ritengo che quest'ultimo gruppo sia quello in cui l'indicazione al TI vada considerato. Se nessuno si deve sognare di proporre il TI ai soggetti che conducono un'accettabile vita biologica e sociale, esistono tuttavia pazienti che sviluppano complicanze potenzialmente fatali e in grado di ridurre a un grado molto basso la qualità di vita. Non penso che si possa escludere il TI come opzione terapeutica in un selezionato gruppo di pazienti. I risultati a disposizione non ci aiutano a decidere in scioltezza; è evidente l'enorme difficoltà a scegliere il corretto "timing" per proporre un trapianto. Questo potrà essere considerato come ultima spiaggia, come è ora nella maggioranza dei casi, un intervento "salvavita", che però avrà minori

probabilità di successo rispetto a un intervento più programmabile, come può essere il TI isolato.

In un Paese come il nostro il programma di TI riguarda poche decine di pazienti all'anno, includendo adulti e bambini, ed è giusto che sia un programma nazionale, attualmente coordinato con professionalità e saggezza dal Centro Nazionale Trapianti. L'auspicio è che, nel rispetto di indicazioni il più possibile rigorose, si possano inviare pazienti al trapianto condividendo con gli esistenti Centri di eccellenza la decisione definitiva.

Quanto alla domanda iniziale, la verità è che non riesco a dare risposta, non riesco a vederci un colore politico nel TI. Questo, come tutti i trapianti, può essere erogato con politiche di destra e di sinistra, ma si tratta di altra cosa.

Bibliografia

1. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-32.
2. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplantation* 2001;5:80-7.
3. Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, et al. Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1998;33:243-54.
4. Nucci AM, Barksdale EM, Beserock N, et al. Long-term nutritional outcome after pediatric intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 2002;37:460-3.
5. Kosmach-Park B, et al. Physical and psychosocial functioning of as indicators of quality of life following pediatric intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2002. In press.