

L'addome acuto nel paziente trapiantato renale. Considerazioni epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche in DEA non dedicati

G. COSTA, S.M. TIERNO, F. STELLA, F. TOMASSINI, L. VENTURINI, B. FREZZA,
L. FAZZARI, V. SINIBALDI, C.M. DE MARCO, G. CANCRINI, G. REGINE¹

RIASSUNTO: L'addome acuto nel paziente trapiantato renale. Considerazioni epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche in DEA non dedicati.

G. COSTA, S.M. TIERNO, F. STELLA, F. TOMASSINI, L. VENTURINI, B. FREZZA, L. FAZZARI, V. SINIBALDI, C.M. DE MARCO, G. CANCRINI, G. REGINE

L'incidenza delle complicanze gastrointestinali nei pazienti trapiantati renali è relativamente elevata e tra queste circa il 10% sono rappresentate dall'addome acuto. Gli studi epidemiologici riportati in letteratura provengono quasi esclusivamente da centri specializzati. È stata effettuata un'analisi multicentrica nella regione Lazio al fine di valutare la frequenza di presentazione di addome acuto nei trapiantati renali in DEA non dedicati. Sono stati raccolti i dati clinici e demografici di 14 pazienti che, nel periodo compreso dal febbraio 2005 al dicembre 2008, hanno effettuato l'accesso in pronto soccorso per addome acuto. Sono stati valutati l'eziologia, il percorso diagnostico, la durata dei sintomi, l'intervallo di tempo tra l'accesso in pronto soccorso e l'intervento chirurgico, la morbilità e la mortalità. La gravità del quadro clinico è stata valutata mediante lo score APACHE II calcolato all'ingresso. Le patologie riscontrate sono state 3 casi di pancreatite (23,1%), 3 di colecistite (23,1%), 2 di perforazione di diverticoli del colon (15,4%), 2 di appendicite (15,4%) e 2 casi di occlusione intestinale (15,4%). In 2 pazienti (15,4%) è stata diagnosticata una perforazione ileale e tra questi uno presentava una neoformazione che in seguito ad esame istologico si è rivelata un linfoma non-Hodgkin. La media dell'APACHE II score è stata di 14.0 ± 5.9 . Sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 10 pazienti (71,4%). Le percentuali di mortalità e morbilità complessive sono risultate rispettivamente del 35% e del 42%. L'analisi statistica ha mostrato che l'APACHE II score ($p < 0.01$), il ritardo dei sintomi ($p < 0.05$) e il tempo totale tra l'esordio dei sintomi e l'intervento chirurgico ($p < 0.04$) sono fattori strettamente associati alla mortalità.

SUMMARY: Acute abdomen in renal transplant recipients. Epidemiology and treatment in not referral transplantation centers.

G. COSTA, S.M. TIERNO, F. STELLA, F. TOMASSINI, L. VENTURINI, B. FREZZA, L. FAZZARI, V. SINIBALDI, C.M. DE MARCO, G. CANCRINI, G. REGINE

The incidence of gastrointestinal complications in renal transplant recipients is relatively high while about 10% is related to acute abdomen. Data concerning gastrointestinal (GI) complications were reported in literature mainly from referral center studies. A multicenter retrospective survey was performed in Lazio, Italy, in order to evaluate the incidence of acute abdomen in renal transplant recipients observed to the emergency departments of not referral transplantation centers. Clinical and demographic findings regarding 14 patients who experienced acute abdomen between February 2005 and December 2008 have been collected. The following data was investigated: etiology, diagnostic workup, duration of symptoms, elapsed time between admission and emergency operation if performed, morbidity and mortality. The severity of disease at presentation was assessed by mean of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score (APACHE II). Acute abdomen was due to pancreatitis in three patients (23.1%); to cholecystitis in three (23.1%); to acute diverticulitis with colon perforation in two patients (15.4%); to acute appendicitis in two (15.4%) and to intestinal obstruction in 2 patients (15.4%). Small bowel perforation was observed in two patients (15.4%) which one case, upon pathological examination, showed malignant lymphoma. The mean APACHE II score was 14.0 ± 5.9 . Ten patients (71.4%) were submitted to surgery. Overall mortality and morbidity were 35% and 42% respectively. Statistical analysis showed admission APACHE II score ($p < 0.01$), duration of symptoms ($p < 0.05$), and total time elapsed between the onset of symptoms and treatment ($p < 0.04$) as factors significantly related to mortality.

KEY WORDS: Trapianto renale - Complicanze gastrointestinali - Strutture non dedicate - APACHE II - Ritardo dei sintomi.
Renal transplant - GI complications - Not referral centers - APACHE II - Duration of symptoms.

"Sapienza" Università di Roma
II Facoltà di Medicina e Chirurgia, A.O. Policlinico "Sant'Andrea"
UOC Chirurgia 2 - UOC Direzione Sanitaria - UOC Nefrologia e Dialisi
UOC Medicina d'Urgenza
¹ Azienda Ospedaliera "San Camillo - Forlanini", Roma
UOC Radiologia

Presentato al XXXVII Congresso della Società Italiana
di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma
Palermo, 5 - 7 Novembre 2009

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

L'incidenza delle complicanze gastrointestinali nei pazienti trapiantati renali è elevata rappresentando la seconda causa più frequente di morbilità dopo le infezioni. L'addome acuto, nell'ambito delle complicanze gastrointestinali, è un'evenienza relativamente frequente as-

sociata ad un alto rischio di perdita dell'organo trapiantato e ad elevati ratei di morbilità e mortalità (1-3).

Gli studi epidemiologici riportati in letteratura provengono quasi esclusivamente da centri specializzati (2,4) e l'esperienza clinica dei medici che lavorano in strutture non dedicate risulta episodica. La particolarità dei pazienti trapiantati e la gravità del quadro clinico di presentazione, tuttavia, richiedono una adeguata conoscenza del problema al fine di attuare precocemente corretti percorsi assistenziali (5, 6).

Scopo del presente lavoro è stato quello di valutare la frequenza di addome acuto in pazienti precedentemente sottoposti a trapianto renale e osservati in centri non dedicati analizzandone l'eziologia, le difficoltà diagnostiche e il trattamento.

Pazienti e metodi

È stato effettuato uno studio multicentrico nella Regione Lazio analizzando retrospettivamente i dati riguardanti i pazienti trapiantati renali, con *graft* funzionante, che avevano subito un accesso per addome acuto presso il pronto soccorso di ospedali non sede di centro trapianti. È stato considerato un periodo di tempo compreso tra il 16 febbraio 2005 e il 31 dicembre 2008. È stato appositamente predisposto un questionario inviato a 15 ospedali; hanno risposto 10 centri in 6 dei quali è stato osservato almeno un caso.

È stata valutata l'eziologia dell'addome acuto, la durata dei sintomi, considerando il tempo intercorso tra l'esordio e l'accesso in pronto soccorso e l'intervallo tra quest'ultimo e l'eventuale intervento chirurgico. La gravità del quadro clinico è stata valutata mediante il calcolo dello score APACHE II all'ingresso. I valori sono espressi come media \pm deviazione standard. Sono stati analizzati il percorso diagnostico, il tipo di trattamento eseguito, la morbilità e la mortalità.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante l'impiego della versione 17.0 per MacOSX del programma PASW Statistics (SPSS Italia, Bologna) e ha previsto l'utilizzo del test del X^2 , del *t* di Student e dell'ANOVA quando applicabili. Sono stati ritenuti significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

Nel periodo di tempo oggetto dello studio, nelle strutture che hanno risposto al questionario sono giunti complessivamente 14 pazienti.

L'età media della popolazione è stata di 49.3 ± 10.8 anni con una prevalenza del sesso maschile (8 pazienti, 65.1%) rispetto a quello femminile (5 pazienti, 38.5%). Le patologie riscontrate sono state: 3 casi di pancreatite acuta (23.1%), 3 di colecistite (23.1%), 2 di perforazione di diverticoli del colon (15.4%), 2 casi di appendicite (15.4%) e 2 casi di occlusione intestinale (15.4%). In 2 pazienti (15.4%) è stata diagnosticata una perforazione ileale di cui una in corrispondenza di una neoformazione che all'esame istologico si è rivelata essere un linfoma non-Hodgkin. Un riassunto delle caratteristiche clinico-demografiche di questi pazienti è ri-

portato in Tabella 1. Le indagini strumentali più frequentemente utilizzate sono riportate in Tabella 2. Il tempo medio di insorgenza dei sintomi è stato di 19.5 ± 8.9 ore. La media dell'APACHE II score è risultata essere di 14.0 ± 5.9 . Sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 10 pazienti (71.4%). Il tempo medio tra l'accesso in pronto soccorso e l'intervento chirurgico è stato di 5.6 ± 0.6 ore. Le percentuali di mortalità e morbilità complessive sono risultate rispettivamente del 35% (5 pazienti) e del 42% (6 pazienti). La media dello score APACHE II nei pazienti deceduti è risultata aumentata in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti sopravvissuti ($p < 0.01$). Nei pazienti deceduti la media del tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e l'accesso in pronto soccorso è stata di 25.8 ± 5.1 ore mentre nei pazienti sopravvissuti è stata di 16.0 ± 8.8 ore. La differenza tra le due medie è risultata essere statisticamente significativa ($p < 0.05$). Nei 10 pazienti operati è stata osservata una mortalità del 40%. La media del tempo intercorso tra l'accesso in ospedale e l'intervento chirurgico è stata rispettivamente di 5.1 ± 0.2 ore nei pazienti deceduti e di 5.8 ± 0.6 ore nei pazienti sopravvissuti. La differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0.06$). Il tempo totale intercorso tra l'esordio dei sintomi e l'intervento chirurgico è stato di 32.8 ± 2.9 nei pazienti deceduti e di 22.0 ± 8.2 ore in quelli sopravvissuti. La differenza tra le due medie è risultata statisticamente significativa ($p < 0.04$). I risultati completi dell'analisi statistica sono riportati in Tabella 3.

Discussione

Il trapianto di rene rappresenta oggi la migliore terapia dell'insufficienza renale cronica così detta "end stage" dal momento che comporta una maggiore aspettativa di vita, una minore morbilità rispetto alla dialisi a lungo termine e quindi una migliore qualità di vita complessiva (5). L'incidenza delle malattie renali in stadio terminale, che necessitano di un trattamento dialitico, è in aumento e questo è dovuto sia all'innalzamento della vita media sia alla crescente prevalenza di condizioni predisponenti come l'ipertensione arteriosa e il diabete la cui nefropatia, da sola, rappresenta circa il 40% delle cause che portano al trapianto di rene. Nonostante il globale miglioramento della qualità di vita, il lungo decorso clinico seguente al trapianto è ancora condizionato da un'elevata morbilità che determina numerosi accessi in pronto soccorso effettuati dai pazienti prevalentemente negli ospedali del centro trapianti di riferimento (7-13).

Nell'ambito delle complicanze a cui vanno incontro i trapiantati renali, quelle gastrointestinali si presentano con una frequenza che varia, in letteratura, tra il 20% e il 50% di cui circa il 10% è rappresentato dall'addome

TABELLA 1 - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE CLINICO-DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI.

Diagnosi	Età	Sesso	Trattamento	Esito	Complicanze	APACHE II	Δ t sintomi/PS (ore)	Δ t PS/Chirurgia (ore)	Tempo totale (ore)
Pancreatite 1	43	M	Medico	Vivo	Versamento pleurico	14	12	0	12
Pancreatite 2	56	M	Colecistectomia e drenaggi	Deceduto	-	16	25	5 ½	30½
Pancreatite 3	65	F	Medico	Deceduto	-	23	18	0	0
Colecistite 1	54	M	Colecistectomia	Vivo	Broncopolmonite	8	10	6	16
Colecistite 2	59	M	Colecistectomia	Deceduto	-	18	26	5	31
Colecistite 3	42	M	Medico	Vivo	Nessuna	7	6	0	6
Diverticolite 1	51	M	Resezione colica sec.Hartman	Deceduto	-	22	28	5	33
Diverticolite 2	57	M	Drenaggio percutaneo di ascesso; resezione colica e nefrectomia	Vivo	Perdita del trapianto	20	28	6	34
Appendicite 1	22	F	Appendicectomia	Vivo	Infezione ferita	9	22	6½	28½
Appendicite 2	42	F	Appendicectomia	Vivo	Nessuna	6	8	5½	13
Occlusione 1	51	F	Viscerolisi	Vivo	Nessuna	8	10	6½	16½
Occlusione 2	59	M	Medico	Vivo	Atelettasia polmonare	12	30	0	30
Perforazione 1	47	F	Resezione intestinale	Vivo	Deiscenza anastomosi	13	18	5½	23½
Perforazione 2	54	M	Resezione intestinale	Deceduto	-	20	32	5	37

TABELLA 2 - INDAGINI STRUMENTALI EFFETTUATE.

Indagini strumentali	Numero pazienti (%)
Ecografia	14 (100%)
Rx diretta addome	10 (71.4%)
TC senza m.d.c	8 (57.1%)
TC con m.d.c	4 (28.6%)

TABELLA 3 - RISULTATI DELL'ANALISI STATISTICA.

	Vivi	Morti	p
APACHE II	10.7±4.4	19.8±2.8	< 0.01
Δ t sintomi/PS (ore)	16.0±8.8	25.8±5.1	< 0.05
Δ t PS/Chirurgia (ore)	5.8±0.6	5.1±0.2	n.s.
Tempo totale	22.0±8.0	32.8±2.9	< 0.04

acuto che spesso richiede un trattamento chirurgico d'urgenza (11). Tra le varie cause responsabili di tale quadro clinico si annoverano quelle specifiche legate alla procedura chirurgica di trapianto o alla terapia immunosoppressiva e cause più generiche che vengono osservate pressoché con la stessa incidenza nella popolazione non trapiantata. Di particolare interesse è il meccanismo con cui la terapia immunosoppressiva condiziona il decor-

so del dolore addominale e il quadro di addome acuto. Anche i farmaci antirigetto attualmente usati sebbene abbiano comportato una diminuzione dell'incidenza del rigetto stesso non hanno contribuito, viceversa, alla riduzione dei tassi di complicanze mediche e chirurgiche. L'immunosoppressione maschera i classici segni dell'infiammazione secondari all'infezione, allunga i tempi di diagnosi e determina l'insorgere di un grave stato setti-

co rischioso per la vita del paziente. L'insorgenza subdola della sintomatologia non permette a quest'ultimo di comprendere la reale gravità della sua condizione clinica determinando il più delle volte un ritardo nell'accesso in pronto soccorso. Quando il quadro clinico può essere manifesto in tutta la sua gravità, i pazienti si recano nel pronto soccorso più vicino dove l'équipe medico-chirurgica deve comunque essere in grado di mettere in atto idonei percorsi diagnostici e terapeutici (5,6). Punto di partenza di un corretto iter diagnostico è l'attenta valutazione clinica del paziente unita allo studio laboratoristico soprattutto della funzionalità renale attraverso la clearance della creatinina.

Dal momento che, come già detto in precedenza, la sintomatologia e l'esame obiettivo possono essere poco dirimenti, l'integrazione con gli esami strumentali risulta fondamentale. La radiologia tradizionale e l'ultrasonografia, soprattutto se completata dalle tecniche color e/o power-doppler, sono spesso sufficienti per identificare la causa di addome acuto sia di pertinenza renale, come in caso di litiasi con idronefrosi, urinomi, o trombosi acuta delle anastomosi vascolari, sia propriamente addominali come in caso di pancreatite acuta, colecistite o perforazione intestinale. Talvolta può capitare di trovarsi di fronte ad un quadro strumentale non univoco che rende necessario il ricorso ad altre tecniche, anche contrastografiche, in particolare ad un esame TC con mezzo di contrasto iodato non ionico. Questa tecnica non va esclusa di principio ma può essere impiegata in sicurezza con le stesse indicazioni e accortezze di utilizzo che riguardano i comuni pazienti osservati in urgenza (14-17).

Colecistiti, colangiti e pancreatiti sono tra le più temibili complicanze gastrointestinali che colpiscono i pazienti trapiantati renali perchè gravate da elevati tassi di mortalità e morbilità. Anche in una casistica esigua come la presente, le patologie bilio-pancreatiche sono risultate le complicanze più frequenti. La pancreatite, che può essere secondaria a iperparatiroidismo (ipercalcemia), a calcolosi della colecisti o alla terapia immunosoppressiva, viene riportata in letteratura con una prevalenza del 0.4%-7.0% e con un tasso di mortalità di circa il 20%. I pazienti trapiantati renali, inoltre, presentano un aumentato rischio di sviluppare colecistite acuta che sembra essere legata all'elevata prevalenza di calcolosi della colecisti nei pazienti dializzati o, in caso di colecistite acuta alitiasica, all'uso dei farmaci immunosoppressori. Per tale motivo, alcuni autori raccomandano la colecistectomia preventiva al trapianto, mentre altri autori, viceversa, non ritengono giustificato un intervento al solo scopo profilattico (18-24).

Ancora più rare, ma anch'esse molto gravi e potenzialmente mortali, risultano le complicanze che colpiscono il tubo digerente e che sono soprattutto occlusioni, perforazioni e patologie linfoproliferative. Le perforazioni, sia ileali che coliche, sembrano legate all'utilizzo di farma-

ci steroidei o ad infezioni opportunistiche da *Cytomegalovirus* (CMV), mentre i linfomi, che secondo la letteratura hanno un'incidenza aumentata del 10% nei pazienti trapiantati, si svilupperebbero a causa della lunga terapia immunosoppressiva (3,4,7-9,25).

La gravità del quadro clinico di addome acuto alla presentazione è dovuta da un lato alla riduzione dell'intensità della sintomatologia dolorosa per la terapia immunosoppressiva e dall'altro al fatto che i pazienti tendono spesso a sottovalutare i sintomi gastrointestinali già ampiamente noti in quanto effetto collaterale di alcuni dei farmaci usati (26-28). Nella valutazione iniziale è necessario procedere ad una stratificazione oggettiva della gravità che può essere facilmente effettuata attraverso l'utilizzo di vari indici. Nella presente ricerca è stato utilizzato l'APACHE II score poiché si caratterizza per la facilità di calcolo anche a posteriori, per la riproducibilità e per l'affidabilità dimostrata nell'identificazione del rischio di mortalità (30-31).

I nostri pazienti al momento dell'accesso presentavano nella maggioranza dei casi un APACHE II score elevato con un indice medio di probabilità di decesso di oltre il 30%. Confrontando l'intervallo di tempo esistente tra l'esordio dei sintomi e l'accesso in pronto soccorso abbiamo rilevato che l'intervallo medio nei pazienti deceduti è risultato statisticamente più elevato. Nella nostra ricerca abbiamo valutato, inoltre, l'intervallo di tempo tra l'accesso in ospedale e l'intervento chirurgico come possibile fattore in grado di condizionare la prognosi di questi pazienti. Tale intervallo è risultato minore nei pazienti deceduti rispetto a quelli sopravvissuti. Questo dato, apparentemente contraddittorio, può essere spiegato alla luce del fatto che coloro che si sono presentati in pronto soccorso con un quadro clinico più grave sono stati operati più prontamente. Il tempo totale intercorso tra la comparsa dei sintomi e l'intervento chirurgico, influenzato soprattutto dal ritardo nell'accesso in pronto soccorso, è risultato comunque aumentato in maniera statisticamente significativa nei pazienti deceduti.

Conclusioni

In conclusione, in considerazione della presente ricerca, possiamo affermare che l'addome acuto nel paziente trapiantato renale è una condizione clinica che raramente viene osservata al di fuori dei centri di riferimento dei trapianti, ma che a causa della sua gravità al momento della presentazione è associata ad un elevato rischio di morbilità e mortalità che l'APACHE II score stratifica adeguatamente. Un pronto iter diagnostico che consideri l'intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e l'accesso in pronto soccorso deve consentire di pianificare un adeguato timing chirurgico che rappresenta il fattore essenziale per contenere la mortalità in questi pazienti.

Bibliografia

1. Bardaxoglu E, Maddern G, Ruso L, Siriser F, Campion JP, Le Pogamp P, Catheline LM, Laumois B. Gastrointestinal surgical emergencies following kidney transplantation. *Transplant Int* 1993; 6:148-52.
2. Gil-Vernet S, Amado A, Ortega F, Alarcon A, Bernal G, Capdevila L, Crespo JF, Cruzado JM, De Bonis E, Esforzado N, Fernandez AM, Franco A, Hortal L, Jimenez C. Gastrointestinal Complication in Renal Transplant Recipients: MITOS Study. *Transplant Proc* 2007; 39:2190-93.
3. Gutierrez de la Barbera M, Gonzalez R, Zuniga J, Rojas G, Alberù J, Bordes-Aznar J, Correa-Rotter R. Acute Abdomen Requiring Emergency Surgery in Renal Allograft Recipients During a Single Center Cohort Follow-up. *Transplant Proc* 1996; 28:3333-34.
4. Karakayali H, Moray G, Caliskan K, Basaran O, Haberal M. Gastrointestinal Complication Requiring Surgical Management in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2002; 34:2122-23.
5. Venkat KK, Venkat A. Care of the Renal Transplant Recipient in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2004; 44:330-41.
6. Welberry Smith MP, Baker RJ. Assessment and management of a patient with a renal transplant. *Br J Hosp Med (Lond)* 2007; 68:656-62.
7. Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Bertelli R, Severi S, Coccolini F, Fuga G, Nardo B, D'Alessandro L, Faenza A, Pinna AD. Gastrointestinal perforations following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:1895-6.
8. Coccolini F, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Faenza A, Pinna AD. Colonic perforation after renal transplantation: risk factor analysis. *Transplant Proc* 2009; 41:1189-90.
9. Dalla Valle R, Capocasale E, Mazzoni MP, Busi N, Benozzi L, Sivelli R, Sianesi M. Acute Diverticulitis With Colon Perforation in Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:2507-10.
10. Nagaraj N, Kahan B, Alder DG. Gastrointestinal Complication in Renal Transplant Patient: A large Single-Center Experience. *Dig Dis Sci* 2007; 52:3394-95.
11. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complication in renal transplant recipients. *Transplant Int* 2005; 18:643-50.
12. Tokalk I, Basaran O, Emiroglu R, Karakayali H, Bilgin N, Haberal M. Problems in postoperative renal transplant recipients who present to the emergency unit: experience at one center. *Transplant Proc* 2004; 36:184-6.
13. Soravia C, Baldi A, Kartheuser A, Mourad M, Kestens PJ, Detry R, Squifflet JP. Acute colonic perforation after kidney transplantation. *Acta Chir Belg* 1995; 95:157-61.
14. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005; 25:1335-56.
15. Rajiah P, Lim YY, Taylor P. Renal transplant imaging and complications. *Abdom Imaging* 2006; 31:735-46.
16. Sebastia C, Quiroga S, Boye R, Cantarell C, Fernandez-Planas M, Alvarez A. Helical CT in Renal Transplantation: Normal Findings and Early and Late Complications. *RadioGraphics* 2001; 21:1103-17.
17. Singh AK, Sahani DV. Imaging of the renal donor and transplant recipient. *Radiol Clin North Am* 2008; 46:79-93.
18. Graham SM, Flowers JL, Schweitzer E, Bartlett ST, Imbembo AL. The utility of prophylactic laparoscopic cholecystectomy in transplant candidates. *Am J Surg* 1995; 169:44-8.
19. Jackson T, Treleven D, Arlen D, D'Sa A, Lambert K, Birch DW. Management of asymptomatic cholelithiasis for patients awaiting renal transplantation. *Surg Endosc* 2005; 19:510-3.
20. Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:965-72.
21. Ahsan N, Rao KV. Hepatobiliary diseases after kidney transplantation unrelated to classic hepatitis virus. *Semin Dial* 2002; 15:358-65.
22. Sianesi M, Capocasale E, Ferreri G, Mazzoni MP, Dalla Valle R, Busi N. The role of cholecystectomy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:2129-30.
23. Slakey DP, Johnson CP, Cziperle DJ, Roza AM, Wittmann DH, Gray DW, Roake JA, Britton J, Morris PJ, Adams MB. Management of severe pancreatitis in renal transplant recipients. *Ann Surg.* 1997; 225:217-22.
24. Uchida H, Morioka H, Ogawa N, Tomikawa S, Beck Y, Nomura Y, Aqndoh Y, Meigata K, Ohtsubo O. Biliary tract complication in renal allograft recipients: two case reports. *Transplantation Proc* 2000; 32:1898-900.
25. Opelz G, Dohler B. Lymphoma after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4:222-30.
26. Davies NM, Grinyò J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2440-8.
27. Ekberg H, Kyllonen L, Madsen S, Grave G, Solbu D, Holdaas H. Clinicians underestimate gastrointestinal symptoms and overestimate quality of life in renal transplant recipients: a multinational survey of nephrologists. *Transplantation.* 2007; 84:1052-54.
28. Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, Ribes D, Cointault O, Lavayssiere L, Nogier MB, Esposito L, Durand D, Rostaing L. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2231-36.
29. Goffi L, Saba V, Ghiselli R, Necozone S, Mattei A, Carle F. Preoperative APACHE II and ASA scores in patients having major general surgical operations: prognostic value and potential clinical applications. *Eur J Surg* 1999; 165:730-5.
30. Knaus WA. APACHE 1978-2001: The Development of a Quality Assurance System Based on Prognosis. *Arch Surg* 2002; 137:37-41.
31. Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg* 2001; 136:55-9.