

# Il trattamento dell'epatite acuta fulminante: trattamento intensivo, sostituzione artificiale, trapianto epatico

A. De Gasperi

2° SAR e Trapianti Addominali, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

## Fulminant liver failure: intensive care, extracorporeal treatment and liver transplantation

*Fulminant liver failure is characterized by massive acute hepatocyte dysfunction associated with severe coagulopathy, acute hyperdynamic circulatory failure and hepatic encephalopathy. According to the more recent classification, which takes into account the interval between the onset of jaundice and the hepatic encephalopathy, three are the main forms of ALF: hyperacute, acute or subacute. Despite recent and relevant advances in intensive care management and organ support techniques (both artificial and bioartificial), mortality remains extremely high, early deaths being related to cerebral oedema and circulatory failure, whereas late deaths are associated with sepsis and multiple organ failure. Orthotopic liver transplantation has proven to be the only treatment modality able to change radically the ALF natural course. The experiences with artificial and bioartificial devices, in spite of being interesting and sometimes very promising, are far from giving a real impact on survival and remain, so far, important interim measures for patients eventually candidate to liver transplantation. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S61-8)*

**KEY WORDS:** Acute liver failure, Intensive care, Liver transplantation, Extracorporeal treatment, MARS, Bioartificial liver

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza epatica acuta, Trattamento intensivo, Trapianto epatico, Trattamento extracorporeo, MARS, Fegato bioartificiale

## Introduzione

L'insufficienza epatica acuta fulminante (ALF, *acute liver failure*; FHF, *fulminant hepatic failure*) è caratterizzata dalla grave ed acuta disfunzione di gran parte del parenchima epatico che porta a coagulopatia severa, insufficienza circolatoria ed encefalopatia con quadri che vanno dall'obnubilamento del sensorio al coma. È tuttora gravata da elevata mortalità precoce, per edema cerebrale ed insufficienza circolatoria acuta iperdinamica, tardiva per sepsi ed insufficienza multipla d'organo (1, 2).

Molto è cambiato da quando il trapianto di fegato si è imposto come riconosciuta forma di trattamento per la ALF (3, 4): da trattamenti solo sintomatici e poco o nulla risolutivi, si è arrivati con il trapianto epatico alla completa reversibilità sia del quadro di insufficienza multipla d'organo che delle conseguenze sistemiche da essa derivanti, modificando sostanzialmente la prognosi dell'insufficienza epatica

fulminante sia a breve che a lungo termine.

La insufficienza epatica si distingue in **acuta** senza precedenti di epatopatia (*acute liver failure, ALF*), acuta su patologia cronica (scompenso acuto su epatopatia cronica, *acute on chronic*), cronica terminale (1, 2, 5-7).

La ALF riconosce una eziologia complessa e si sviluppa per danno citotossico o citopatico (1). Effetto citotossico diretto sugli epatociti si associa a patologia virale (epatite A), farmaci (paracetamolo, nimesulide), in qualche caso anche per uso improprio o al di fuori delle indicazioni previste (flutamide, ciproterone), tossici (funghi, tetracloruro di carbonio, *ecstasy*) (8). Nel caso della Epatite B si associa invece ad effetto citopatico per risposta immunomediata da parte di epatociti con anomala espressione di antigeni di superficie. L'epatite C non risulta invece ad oggi da sola correlata a FHF (1). Altre manifestazioni che possono associarsi ad ALF sono patologie metaboliche (morbo di Wilson, sindrome di Reye), condizioni di ipercoagulabilità

**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA SUGGERITA DA O'GRADY (MODIFICATA DA 4)**

Forma	Intervallo ittero-encefalopatia	Rischio di edema cerebrale	Sopravvivenza
Iperacuta	< 7 gg	molto elevato	36%
Acuta	8 - 28 gg	elevato	7%
Subacuta	> 5 settimane	basso	14%

(sindrome di Budd-Chiari), forme di microangiopatia presente in gravidanza (*HELPP syndrome, acute fatty liver of pregnancy*).

La prognosi varia secondo la eziologia: è più favorevole in soggetti di età inferiore a 65 anni, per ALF da epatite A, paracetamolo, associata a gravidanza; è più grave, con mortalità superiore al 70%, in caso di patologia idiosincrasica o per epatite B. Il grado di encefalopatia, infine, condiziona in maniera rilevante l'*outcome* (grado 1-2, sopravvivenza 77% vs grado 3-4, sopravvivenza 54%) (9). L'andamento cosiddetto *fulminante* o *subfulminante* (Epatite fulminante, *Fulminant Hepatic Failure*, FHF) si caratterizza per la presenza di encefalopatia che segue con variabile intervallo di tempo il danno epatico massivo e la comparsa di ittero (1-3, 5, 6) (Tab. I). L'ittero è presente quasi sempre, anche se in rari casi la encefalopatia può precederlo. Associati sono le alterazioni del profilo emodinamico (tendenzialmente iperdinamico) e della coagulazione, il deterioramento della funzione renale, la modificazione degli scambi respiratori, le modificazioni metaboliche (acidosi, ipoglicemia), la tendenza alle infezioni, in particolari batteriche e fungine: in sostanza si configura una sindrome da insufficienza multipla d'organo (1, 2). La mortalità in era precedente il trapianto epatico era assai elevata e compresa tra il 70 ed il 90%. Il trapianto di fegato ha sostanzialmente modificato la storia naturale di questa patologia: mentre la guarigione spontanea è compresa tra il 20 ed il 25%, la sopravvivenza media nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato raggiunge ormai valori anche superiori all'80% (1-3, 9-12).

Criteri prognostici in corso di ALF possono essere quelli attualmente utilizzati per indicare il trapianto urgente in caso di ALF "da paracetamolo" o da "non paracetamolo", considerati in grado di predire una mortalità superiore all'85% in assenza di trapianto epatico (*King's College Criteria*, Tab. II) (1, 2, 10-12). Oltre al pH, al profilo coagulativo, al valore di creatinina ed al grado di encefalopatia, entra oggi nei criteri prognostici il valore del lattato prima o dopo rianimazione volemica (> 3.5-4 mmol/L) (1, 10-13). Tuttavia, alla luce della revisione più recente, il dosaggio del lattato non sembra introdurre rilevanti vantaggi, aumentando la sensibilità, ma abbattendo in maniera rilevante la specificità (14).

**TABELLA II - CRITERI DEL KING'S COLLEGE PER INDICAZIONE A TRAPIANTO EPATICO URGENTE (12)****Criteri per l'indicazione al trapianto epatico per ALF***(King's College Criteria, da Bernal W e Wendon J. J Hepatol 2004; 40: 192-7)*

ALF da eziologia "non paracetamolo"

INR &gt; 6.7

oppure tre dei criteri indicati

Eziologia non favorevole (farmaci, sieronegatività)

Età inferiore a 10 aa oppure superiore a 40 aa

Presentazione acuta/subacuta

Bilirubinemia superiore a 18 mg/dL (300 µmol/L)

INR &gt; 3.5

ALF da paracetamolo

pH arterioso &lt; 7.3 dopo rianimazione volemica

oppure reperti contemporanei di

- Encefalopatia di grado 3 o superiore

- Creatinina superiore a 3.5 mg/dL (300 µmol/L)

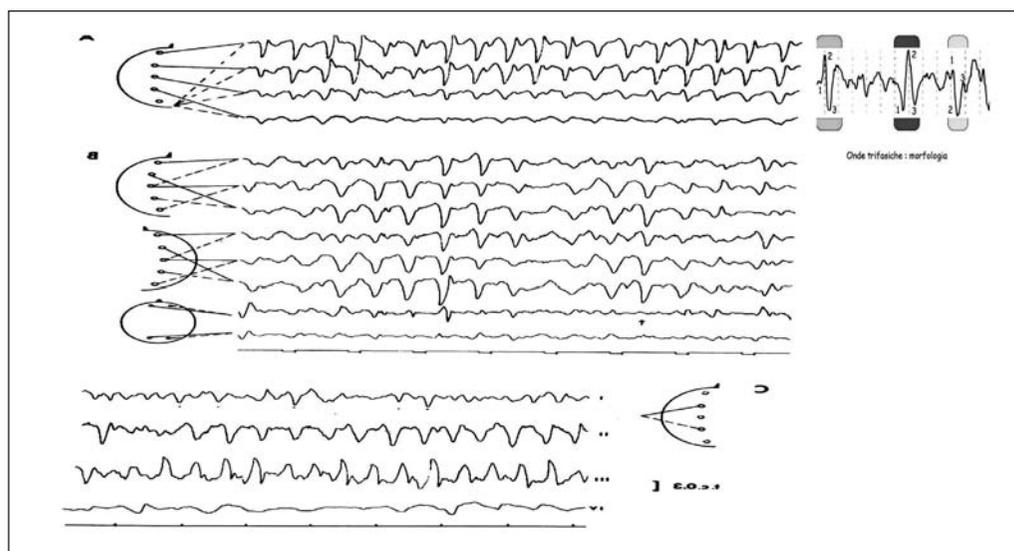
INR &gt; 6.5

I criteri utilizzati in Francia si basano invece sul monitoraggio del livello di Fattore V (indicazione per valori inferiori al 20% nei soggetti di età inferiore ai 30 anni; indicazione per valori inferiori a 30% nei soggetti con età oltre i 30 anni) e sul grado di encefalopatia (encefalopatia di grado 3 o 4) (6, 7). Punto fondamentale della gestione del paziente con ALF in TI è l'ottimizzazione del trattamento medico, in grado di influenzare secondo alcuni, ma non secondo tutti, l'*outcome*, riducendo la mortalità (2, 6, 7). La gestione in ambiente intensivo, meglio se in collegamento con un Centro Trapianti di fegato, è finalizzata all'ottimizzazione delle funzioni vitali (15) sia nella prospettiva di un trapianto epatico (se e quando indicato) che nell'ottica di contrastare o contenere l'insorgere della insufficienza multipla d'organo (MODS) se la necrosi epatica non è stata irreversibile (1, 2, 6). Appare quindi necessario disporre di un monitoraggio esteso e finalizzato alle disfunzioni di organo plurime che la ALF determina (SNC, apparato circolatorio, respiratorio, renale, profilo emostatico, profilo metabolico) (2, 7, 10-12). Il monitoraggio dovrà pertanto prevedere il controllo delle funzioni cerebrale, cardiorespiratoria, renale, metabolica, emostatica. Il monitoraggio della funzione epatica si avvale oggi sia di metodiche di laboratorio (profilo coagulativo; *trend* dei lattati) che strumentali. In particolare l'uso della *clearance* della indocianina verde (*ICG clearance*) appare oggi interessante ed ormai validato da numerosi studi (7, 16-18): nel caso della insufficienza epatica acuta, valori patologici vengono considerati quelli inferiori a 8-10%/minuto, anche se non necessariamente valori estremamente bassi coincidono sempre con prognosi infausta (dati personali non pubblicati).

TABELLA III - STADI DEL COMA EPATICO

Grado	Descrizione	Sindrome clinica
I	sindrome neurastenica	Affaticabilità, depressione, confusione, alterazione del comportamento e dell'umore
II	sonnolenza	<i>Flapping tremor</i> , obnubilamento, comportamento disinibito
III	sopore	Ridotta capacità di risposta, risposta solo ad ordini semplici, eloquio scoordinato, Babinsky, possibile perdita riflessi di protezione, alterazione EEG (onde trifasiche)
IVa	coma	Risposta solo a stimoli dolorosi, decerebrazione
IVb	coma profondo	Non risposta al dolore, EEG con segnale ridotto o anche isoelettrico

Fig. 1 - EEG in quadro di insufficienza epatica acuta con onde trifasiche.



## Sistema nervoso centrale

L'encefalopatia, verosimilmente associata a generazione di glutammina e a produzione di ammonio a livello degli astrociti (19, 20), è classificata in quattro stadi (I rallentamento; II agitazione/disinibizione; III sonnolenza, assenza di contatto; IV coma) (Tab. III) ed è caratterizzata dalla riduzione del livello di coscienza, dall'aumento della pressione endocranica, dallo sviluppo di edema cerebrale (assai frequente nello stadio IV). Il quadro clinico si associa a modificazioni dell'EEG (onde trifasiche). La mortalità è in larga parte associata all'aumento della pressione endocranica ed all'edema cerebrale.

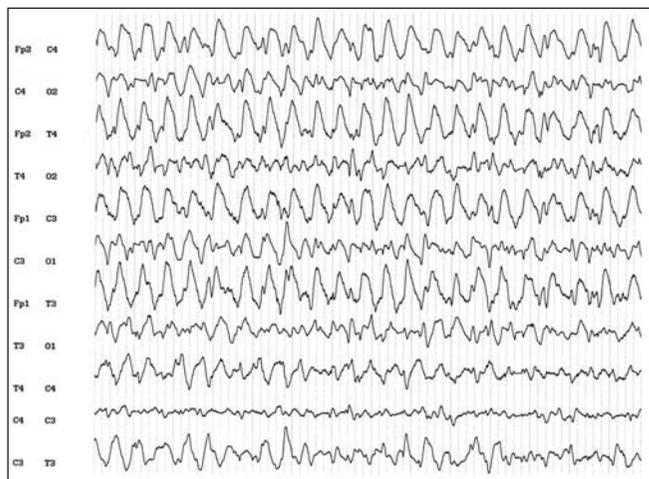
Tra le metodiche di monitoraggio del SNC, l'EEG è utilizzato ma probabilmente manca di specificità; di fatto il quadro di coma epatico nel suo progressivo aggravarsi è caratterizzato da un particolare quadro di attività elettrica cerebrale (rallentamento progressivo, onde trifasiche) (Fig. 1 e 2a-c).

La misura della pressione endocranica (da mantenere entro valori inferiori a 40 mm Hg) consente interventi tera-

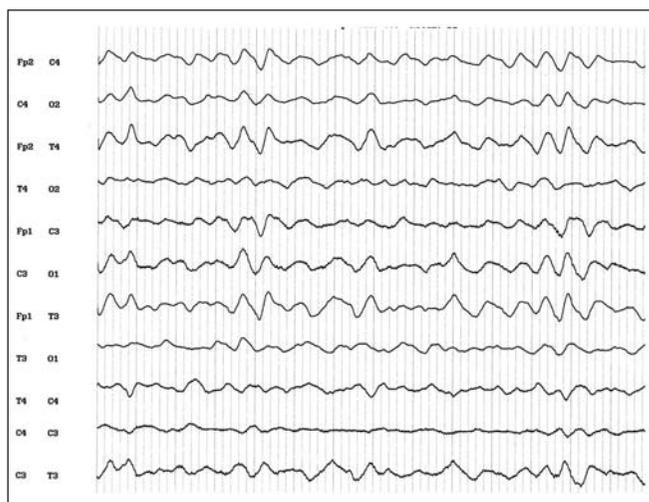
peutici mirati, ma non modifica l'*outcome* ed è associata a rischio di morbidità (10-20%) e di mortalità (1-5%). Il suo uso non ha ancora ricevuto univoca approvazione (2, 7). Metodica meno invasiva, ma probabilmente non altrettanto efficace, è la misurazione della saturazione di O<sub>2</sub> in bulbo giugulare (SjO<sub>2</sub>). Interessante, anche se ancora in fase di definizione, è l'utilizzo del *doppler* transcranico. Il trattamento della condizione di edema cerebrale (di cui la TAC cerebrale non costituisce purtroppo controllo sufficientemente sensibile) si basa su posizione elevata del capo del paziente (testa elevata di 20-30°), utilizzo di mannitolo, sedazione (propofol, 4-5 mg/kg/ora), ventilazione meccanica per assicurare condizioni di normoossia e normocapnia, ipotermia lieve-moderata, normoglicemia (2, 7).

## Profilo cardiovascolare

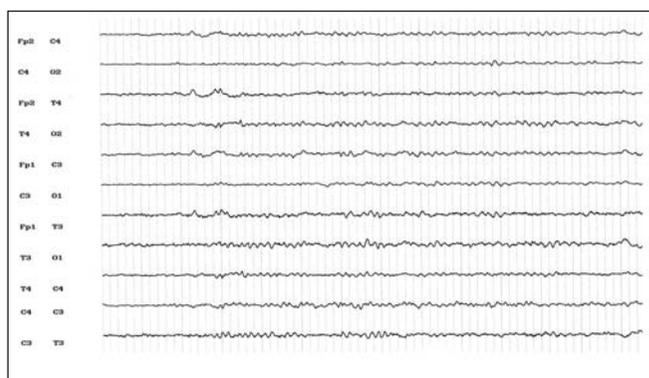
Il profilo cardiocircolatorio del paziente con insufficienza epatica acuta è caratterizzato da sindrome ipercinetica con elevato indice cardiaco (spesso superiore a 5 L min<sup>-1</sup>



**Fig. 2a** - Quadro di EEG in presenza di coma epatico di II grado per insufficienza epatica subacuta da flutamide (femmina, 24 aa).



**Fig. 2b** - EEG in presenza di coma epatico di III-IV grado a 48 ore dall'ingresso, prima di trapianto epatico.



**Fig. 2c** - Normalizzazione del tracciato a 18 ore dal trapianto epatico (con completo ripristino dello stato di coscienza della paziente).

**TABELLA IV - PROFILO CARDIOVASCOLARE NELLA INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA**  
(da Jalan, modificata) (2)

	<b>Insufficienza epatica acuta</b>	<b>Cirrosi avanzata</b>
Resistenze Vascolari Sistemiche	↓ ↓ ↓	↓ ↓
Gittata cardiaca	↑ ↑ ↑	↑ ↑
Pressione arteriosa media	↓ ↓ ↓	↓ / ↓ ↓
Flusso ematico muscolare	↓ ↑ ?	↓
Flusso ematico renale	↓ ↑ ?	↓
Flusso ematico splanchnico	↑	↑ ↑
Ipotensione critica e collasso vascolare	++	+ / -

mq<sup>-1</sup>), pressione arteriosa media ai limiti inferiori della norma, basse resistenze vascolari sistemiche (inferiori a 600-800 dynes sec<sup>-1</sup> cm<sup>-5</sup>) e polmonari, pressioni di riempimento medio-basse. L'aumento della portata cardiaca è sostenuto sia da un aumento del volume sistolico che da un aumento della frequenza cardiaca (non sempre presente) (2, 6, 7). Il quadro di vasodilatazione generalizzata presente nelle fasi iniziali della ALF (e presente anche nei distretti renale e muscolare) determina una rilevante risposta neuroendocrina che porta, nelle fasi tardive, ad una riduzione dei flussi ematici regionali mediati da vasocostrizione (2) (Tab. IV). Mentre nelle fasi successive alla iniziale l'ossido nitrico (NO) ed il cGMP sembrano implicati in modo rilevante, non è ancora chiaro cosa sostenga la imponente vasodilatazione iniziale (2). La funzione di pompa cardiaca è pressoché sempre mantenuta, e segni di insufficienza cardiaca sono osservabili solo nelle fasi terminali e verosimilmente legati a prolungata ipotensione. Modificazioni del ritmo cardiaco (bradiaritmie, blocchi AV di vario grado, battiti ectopici e forme di tachiaritmia sopraventricolare) o alterazioni del tratto ST appaiono essere legate ad ipossia, ipovolemia o edema cerebrale e non a patologia cardiaca intrinseca o all'insufficienza epatica. La imponente vasodilatazione sistemica determina frequentemente ipovolemia e costituisce la causa più frequente della ipotensione osservabile in corso di ALF. Il mantenimento dell'equilibrio di circolo prevede l'uso di fluidi e successivamente di amine (2). Il rimpiazzo volemico viene effettuato con cristalloidi e colloidi e guidato dalle pressioni di riempimento (PVC ed eventualmente ScO<sub>2</sub>) o meglio da metodiche che controllino la portata cardiaca e la SvO<sub>2</sub> possibilmente in continuo (catetere di Swan-Ganz, SG) oppure da metodiche volumetriche (PiCCO, COLD) che consentono il controllo del volume ematico intratoracico (ITBVi) e dell'acqua extravascolare polmonare (EWLi). I parametri di precarico volumetrici si sono dimostrati in alcune esperienze più affidabili dei classici parametri di pressione, che peraltro vengo-

no comunemente proposti ed utilizzati (21, 22). L'uso di vasocostrittori (noradrenalina 0.1-0.7 µg/kg/min; vasopressina in caso di non risposta a noradrenalina) deve essere previsto dopo avere ottimizzato il volume circolante ed in presenza di monitoraggio emodinamico invasivo semplificato (obbligatorie la pressione arteriosa cruenta e la pressione venosa centrale; ScO<sub>2</sub> e DvaCO<sub>2</sub>, oggi sempre più spesso utilizzati) oppure più complesso (SG, PiCCO), specie se in quadri di difficile interpretazione (23). È stato proposto di tendere a riportare la pressione arteriosa media (PAM) tra 55 e 65 mmHg per mantenere comunque una adeguata perfusione cerebrale senza andare incontro al rischio di iperperfusione (2).

Dati recenti depongono per un quadro di insufficienza surrenalica latente che risponde al trattamento con steroidi (dopo documentazione del quadro di insufficienza surrenalica con "short synacthen test") (24).

Il monitoraggio emodinamico invasivo facilita probabilmente l'interpretazione dei quadri di insufficienza respiratoria acuta che spesso si associano alla ALF (Fig. 3 A e B, *dati personali*) e che hanno come carattere comune la presenza di edema polmonare interstiziale; in tale caso il monitoraggio si avvale di controlli emogasanalitici seriati che si aggiungono al monitoraggio emodinamico.

## Insufficienza renale

L'insufficienza renale è presente nella ALF nel 40-50% dei casi (2, 6, 7, 25, 26). Le cause sono molteplici e la fisiopatologia complessa. Alla ipoperfusione renale associata a vasodilatazione sistemica e a vasocostrizione renale selettiva (Tab. III), si aggiunge l'ipovolemia (2, 6). Il monitoraggio, oltre che della diuresi oraria e degli elettroliti urinari, si avvale del monitoraggio emodinamico per l'ottimizzazione della volemia e della pressione di perfusione renale che deve tenere conto anche della pressione cavale inferiore o endoaddominale. La misura di quest'ultima (IAP, *intra-abdominal pressure*) consente di verificare una condizione di ipertensione endoaddominale, patologica se superiore a 16 mmHg (27). Il trattamento farmacologico prevede diuretici (furosemide, mannitolo) e noradrenalina (1, 2) per innalzare la pressione di perfusione glomerulare. L'utilizzo di terlipressina, che riconosce un razionale nella sindrome epatorenale associata alla insufficienza epatica cronica, non appare suffragato a sufficienza nello specifico contesto della ALF (28-30). L'effetto renale della terlipressina è mediato dai recettori V<sub>1</sub> a livello splancnico ed è responsabile della vasocostrizione selettiva dell'arteriola efferente; a livello cerebrale, invece, l'effetto è mediato dai recettori V<sub>2</sub> ed è di vasodilatazione con aumento del flusso ematico cerebrale, della pressione intracranica e quindi dell'edema (2).

La sostituzione extracorporea con tecniche continue (CRRT, *continuous renal replacement therapy*) è preferita a quelle intermittenti per la migliore tolleranza cardiocircola-

toria e per gli effetti più continui e costanti. Deve essere precoce (i criteri sono spesso soggettivi) ed è parte integrante delle misure volte a ridurre l'edema cerebrale (2, 6). In presenza di piastrinopenia e deficit coagulativo severo appare interessante come anticoagulante l'uso di prostaciclina (Flolan, 2-6 ng/kg/min) (25, 26, 31). Recenti esperienze con alti volumi di scambio (HV-HF, 90 mL/kg/h) sembrano promettenti, ma sono assai impegnative e rimangono tuttora a livello sperimentale (7, 23). Non appaiono invece supportati da evidenze né l'uso di dopamina né l'utilizzo di *fenoldopam*.

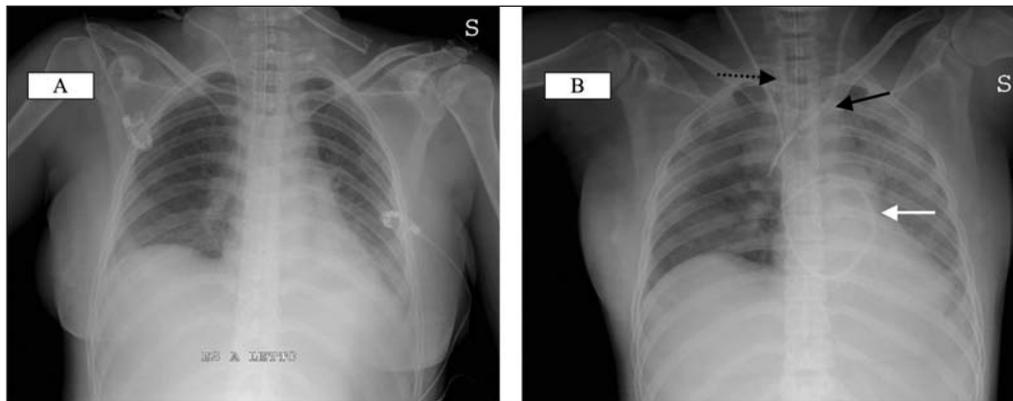
## Infezioni

Il paziente portatore di insufficienza epatica acuta è particolarmente predisposto alle infezioni, in particolare batteriche (>70%) e fungine (>30%, con aumento dell'incidenza delle infezioni aspergillari) (32, 33). Sono, infatti, ridotte sia la capacità di opsonizzazione (ridotti livelli di complemento) che la funzione fagocitica dei macrofagi (paralisi del sistema reticolo istiocitario, fortemente rappresentato nel fegato). In presenza di SIRS e/o infezioni documentate la sopravvivenza diminuisce (1, 33). Appare dunque importante disporre di un protocollo di monitoraggio infettivologico per utilizzare al meglio antibiotici ed antifungini (in tale senso è interessante l'indice di colonizzazione per la *Candida* per valorizzare la colonizzazione a rischio di successive infezioni) (34). Il trattamento sistemico con antibiotici (cefalosporine di terza generazione), eventualmente associato a decontaminazione selettiva del tratto gastroenterico (32, 33), si è dimostrato in grado di ridurre l'incidenza di sepsi e di migliorare il grado di encefalopatia epatica sebbene non sia stato chiaramente dimostrato un effetto sulla mortalità.

## Il supporto epatico artificiale

La ALF determina un'alterazione anche severa di tutte le funzioni epatiche (sintetiche, escretive, depurative, metaboliche). Sono alterate la glicogenolisi e la gluconeogenesi, è ridotta la sintesi di fattori della coagulazione e degli anticoagulanti fisiologici, di proteine tra cui l'albumina (1, 2, 7). Tra le numerose sostanze legate all'albumina e ritenute capaci di concorrere alla determinazione del quadro dell'insufficienza multiorgano della ALF devono essere ricordate bilirubina, aminoacidi aromatici, acidi biliari, benzodiazepine endogene, prostaciclina, triptofano, ossido nitrico (NO), di solito veicolate nel plasma legate alla albumina e per le quali si verifica aumento della quota libera e ridotta eliminazione (4, 35).

Il trattamento intensivo del paziente con ALF dispone oggi di supporti artificiali, tuttora in sviluppo, da utilizzare sia come ponte al trapianto ("*bridge to transplant*") o come



**Fig. 3, A e B** - Quadro di edema interstiziale a rapida evoluzione in paziente con gravissima FHF da epatite virale B ed insufficienza multipla d'organo (A, ingresso; B a 18 ore dall'ingresso, prima di trapianto epatico d'urgenza). Si notino (B) il catetere per emofiltrazione continua (freccia nera) ed il catetere di Swan-Ganz (freccia bianca), oltre al tubo endotracheale (freccia nera tratteggiata).

supporto alla rigenerazione spontanea. Si riconoscono sostanzialmente due tipi di supporto: artificiale e bioartificiale (4, 23, 35).

Il supporto **artificiale** (*acellulare*) prende origine dalla emodialisi, utilizzata nelle prime esperienze, in grado di ridurre il livello di ammonio ma non in maniera significativa e pertanto inadeguata a fornire risultati apprezzabili. Anche l'utilizzo di emoperfusione con adsorbenti (carbone, resine) non ha portato a modificazioni dell'*outcome*, nonostante alcuni studi positivi nel modello animale: in effetti né ammonio né tossici legati ad albumina venivano adeguatamente rimossi ed esistevano inoltre alcuni problemi legati alla aggregazione piastrinica e al rilascio di sostanze vasoattive (35). La plasmaferesi non ha dato risultati univoci, sebbene in qualche caso sia stata risolutiva (36). Un sistema evoluto attraverso vari passaggi è quello che prevede la combinazione di emodiafiltrazione, emoperfusione su carbone ed utilizzo di resine a scambio cationico (sistema capace di rimozione di tossine fino a 5.000 Da e di alcune tossine legate alle proteine). Anche con questo sistema, nonostante le più recenti versioni, non si è ottenuto alcun risultato significativo sull'*outcome*, anche se in alcuni studi è stato riportato un miglioramento del quadro neurologico (4, 35).

La applicazione oggi maggiormente utilizzata è rappresentata da un sistema che utilizza albumina come dialisato (*MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System, Teraklin Gambro*) (4, 35, 37). Il sangue del paziente viene fatto circolare in un modulo dialitico a fibre cave (*hollow fibers*) ricoperte da una membrana in polisulfone impregnata di albumina con *cut-off* inferiore a 50-60 kDa; questo per evitare perdita di albumina endogena, ormoni, fattori rigeneranti e proteine *carrier*. Il dialisato è costituito da flusso continuo di albumina al 20% che circola nel compartimento extracapillare. La capacità di legare molecole veicolate abitualmente dall'albumina, costituisce il razionale per l'uso dell'albumina come dialisato. Vengono rimosse molecole idrosolubili e tossine legate alle proteine, immediatamente legate all'albumina fissata su un lato della membrana filtrante e successivamente rimosse dall'albumina

in controcorrente che bagna l'altro lato della membrana filtrante (dialisato). L'albumina viene poi fatta circolare attraverso un filtro a carbone per essere rigenerata e subisce successivamente un processo dialitico per rimozione di urea e creatinina. Nonostante iniziali *reports* entusiastici sulle potenzialità del sistema MARS nella modificazione del quadro della sindrome da insufficienza multiorgano legata alla ALF (miglioramento del profilo emodinamico, del quadro neurologico, in alcuni casi del profilo coagulativo, oltre alla riduzione di ammonio, bilirubinemica, lattati), non vi è oggi evidenza che il MARS modifichi la mortalità quando utilizzato nel trattamento della ALF (3, 4, 38, 39). Analoghi risultati sono stati recentemente proposti per un altro sistema che utilizza una variante della dialisi ad albumina, plasma separazione ed adsorbimento con dialisi ad alto flusso (*Prometheus System, Fresenius Medical Care AG*) (4). È invece verosimile che nella insufficienza epatica acuta in soggetti con epatopatia cronica (*acute on chronic*) la mortalità sia ridotta dall'uso di queste metodiche (4, 35).

Nel supporto **bioartificiale** o **ibrido** è previsto l'uso di cellule epatiche umane o porcine vitali (prelevate a fresco) oppure conservate attraverso la crioprecipitazione (1, 4, 35, 40). I sistemi bioartificiali (BAL, ELAD) sono composti da un "bioreattore", costituito da un contenitore cavo in cui vengono alloggiati capillari a fibre cave su cui vengono caricati e fissati con differenti matrici epatociti umani o porcini e attraverso cui viene fatto passare il plasma del paziente, precedentemente separato, ossigenato e riscaldato. Lo scambio di molecole avviene attraverso una membrana semipermeabile con pori di dimensioni sufficienti per consentire il movimento di tossine e di proteine *carriers* (albumina, 66 kDa) implicate nella genesi della ALF, ma non di immunoglobuline (100-900 kDa), complemento (200 kDa), virus o cellule (particolare che ha costituito una delle grosse difficoltà nella realizzazione). Gli epatociti, che si ritiene debbano essere in numero compreso tra  $6$  e  $36 \times 10^9$  per essere efficaci, estraggono ossigeno, nutrienti e realizzano una depurazione del plasma dalle tossine. I metaboliti cellulari ritornano nel plasma. Nei sistemi più

evoluto è previsto un sistema a colonne di carbone prima del bireattore per la depurazione da tossine che potrebbero danneggiare le cellule epatiche porcine, oppure un modulo di detossificazione che consente una dialisi ad albumina ed una emodiafiltrazione (MELS, con utilizzo di epatociti umani da fegati prelevati ma considerati non adeguati per il trapianto). Problemi legati al tipo di cellule utilizzate sono la possibilità di zoonosi per l'uso delle cellule porcine (a tutt'oggi mai dimostrata, rivelando quindi una estrema sicurezza della metodica da questo punto di vista) e di inseminazione di cellule tumorali nei prototipi che a fine anni 90 hanno utilizzato cellule da epatoblastoma (4, 35).

I dati derivanti dagli studi randomizzati fino ad ora eseguiti, pur confortanti se presi singolarmente o per "case report" (miglioramento del quadro neurologico, riduzione della pressione intracranica), non consentono di dimostrare una riduzione significativa della mortalità utilizzando il supporto artificiale. Lo studio più recente e completo pubblicato sull'utilizzo di BAL nella ALF, pur confermando la identica sopravvivenza nel gruppo trattato verso il gruppo controllo, sottolinea una sopravvivenza significativamente maggiore (44%,  $p < 0.048$ ) nei soggetti con insufficienza epatica fulminante o subfulminante trattati con il supporto bioartificiale (40).

## Conclusioni

La ALF, nonostante i rilevanti miglioramenti nel trattamento, presenta ancora elevata mortalità, richiede diagnosi precoce, complesso trattamento multidisciplinare e riconosce nel trapianto di fegato l'unica opzione terapeutica in grado di modificare l'outcome (1, 2). Tutte le misure da adottare (trattamento intensivo massimale, utilizzo di metodiche di supporto artificiali o bioartificiali) sono finalizzate a favorire o il recupero spontaneo della funzione del fegato (quando possibile) oppure a consentire un ponte verso il trapianto (*bridge to transplantation*) (2, 35). Esistono criteri codificati per indicare il trapianto di fegato urgente in caso di ALF. Il paziente deve essere avviato con tempestività in ambienti dove sia disponibile una consulenza multidisciplinare ed un contatto diretto con Centri Trapianto di fegato e con l'ambiente intensivo annesso (7, 15). Il deteriorarsi della funzione cerebrale (coma II) deve fare indicare osservazione e trattamento intensivi finalizzati all'ottimizzazione del trattamento medico "massimale". È indispensabile in questo caso il contatto con un Centro Trapianti Fegato e l'eventuale trasferimento protetto. Il passaggio al grado III di coma epatico deve fare indicare intubazione per la protezione delle vie aeree. Il contatto precoce e costante con Intensivisti, Chirurghi ed Epatologi di Centri Trapianto Epatico (15) consente di mettere in atto misure diagnostiche e terapeutiche finalizzate al contenimento della insufficienza multiorgano e porre indicazione tempestiva al trapianto epatico: le metodiche di sostituzio-

ne epatica artificiali e bioartificiali, seppur promettenti nel campo della ALF, costituiscono ancora misure di supporto per consentire di giungere al trapianto (3).

## Riassunto

La insufficienza epatica acuta fulminante (ALF, acute liver failure) è caratterizzata da una grave ed acuta disfunzione di gran parte del parenchima epatico che porta a coagulopatia severa, insufficienza circolatoria ed encefalopatia. Riconosce tre forme: iperacuta, acuta, subacuta. La definizione dipende dall'intervallo tra comparsa dell'ittero e insorgenza della encefalopatia. La ALF è tuttora gravata da elevata mortalità, legata principalmente alla eziologia, all'età del paziente, allo sviluppo di edema cerebrale. La mortalità, precoce per edema cerebrale, nelle fasi tardive è invece legata allo sviluppo di complicanze settiche e ad insufficienza multipla d'organo. Il trattamento intensivo, migliorato negli ultimi anni grazie alla migliore comprensione delle modificazioni del profilo fisiologico ed alla possibilità di trattare specificamente le singole insufficienze d'organo, ha portato notevoli ma non definitivi progressi nell'outcome. Lo sviluppo e l'utilizzo di metodiche extracorporee artificiali (utilizzo di circuiti artificiali senza cellule) o bioartificiali (utilizzo di circuiti su cui sono caricate cellule epatiche umane o porcine), in grado di supportare almeno parzialmente la grave disfunzione epatica, costituiscono uno dei punti in rapido, continuo sviluppo, anche se prove della loro efficacia sull'outcome non appaiono ad oggi ancora disponibili. La vera svolta terapeutica è stata quella introdotta dal trapianto epatico, in grado di modificare radicalmente la prognosi, tanto da essere considerato l'unico trattamento di cui è dimostrata la capacità di modificare la storia naturale della ALF. In questa ottica le metodiche artificiali e bioartificiali devono ancora essere considerate misure temporanee per supportare una guarigione spontanea oppure per "prendere tempo" nei soggetti candidati al trapianto epatico urgente.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Andrea De Gasperi

2° SAR e Trapianti Addominali

Ospedale Niguarda Ca' Granda

Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3

20161 Milano

e-mail: andrea.degaspero@ospedaleniguarda.it

## Bibliografia

1. Silva MA, Ermat E, Mirza DF. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. In: 2005 Year book of Intensive care and Emergency medicine, by Vincent JL edited, Springer, 2005, 695-702.
2. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatol* 2005; 42: S115-23.
3. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003628.
4. Barshes NR, Gay AN, Williams B, Patel AJ, Awad SS. Support for the acutely failing liver: a comprehensive review of historic and contemporary strategies. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 458-76.
5. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndrome. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
6. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-76.
7. Sizer E, Wendon J, Bernal W. Acute liver failure in the ICU. In: 2003 Year book of Intensive care and Emergency medicine, edited by Vincent JL, Springer, 2003, 846-57.
8. De Carlis L, De Gasperi A, Slim AO, et al. Liver transplantation for ecstasy-induced fulminant hepatic failure. *Transpl Proc* 2001; 33: 2743-4.
9. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Sem Liver Dis* 2003; 23: 217-26.
10. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early predictors of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
11. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 358: 558-63.
12. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 2004; 40: 192-7.
13. Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 337-43.
14. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure and prognostic criteria in acute liver failure. *Sem Liver Dis* 2003; 23: 203-15.
15. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *Gut* 1999; 45 (Suppl 6): S1-22.
16. Jalan R, Plevris JN, Jalan QR, Finlayson ND, Hayes PC. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation* 1994; 58: 196-200.
17. Hetz H, Ploechl W, Berlakovich GA, Krenn CG, Stelzer H. Intraoperative indocyanine green kinetics predict postoperative graft function after OLT for chronic hepatic failure. *Am J Transplantation* 2001; (Suppl 1): A708. 313.
18. Hetz H, Faybik P, Baker A, et al. Non invasive detection of indocyanine green kinetics in OLT. *Intensive Care Med* 2002; 28 (Suppl 1): A751.
19. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Sem Liver Dis* 2003; 23: 259-69.
20. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Sem Liver Dis* 2003; 23: 271-82.
21. Sakka SG, Meier-Hellman A. Evaluation of cardiac output and cardiac preload. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine, Vincent JL editors, Springer; 2002. p. 671-9.
22. Goedje O, Hoke K, Goetz AE, et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002; 30: 52-8.
23. Faybik P, Hetz H, Stelzer H. Supportive measures to bridge the gap before transplantation in liver failure. In: Proceeding of Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine, edited by Gullo A, Springer, 2004, 63-72.
24. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36: 395-402.
25. Moore K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 967-75.
26. Sussman NL, Lake JR. Treatment of hepatic failure - 1996: current concepts and progress toward liver dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 605-21.
27. Malbrain MLNG, Cheatham ML. Cardiovascular effects and optimal preload markers in intraabdominal hypertension. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine, edited by Vincent JL, Springer, 2004, 519-43.
28. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, et al. Beneficial effects of 2 day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatology* 1998; 29: 565-70.
29. Uriz J, Gines P, Cardenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatology* 2000; 33: 43-8.
30. Duvoux C, Zanditenas D, Hèzode C, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80.
31. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole antithrombotic agent. *Intensive Care Med* 2002; 28: 586-93.
32. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liv Dis* 1996; 16: 389-402.
33. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-9.
34. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surgery* 1994; 220: 751-8.
35. Sen S, Williams R. New liver support devices in acute liver failure: a critical evaluation. *Sem Liver Dis* 2003; 23: 283-94.
36. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg* 2001; 234: 418-24.
37. Mitzner SR, Williams R. Albumin dialysis MARS 2003: what evidence, how to proceed? *Liver Int* 2003; 23 (Suppl 3): S3-4.
38. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug-induced liver failure. *Liver Int* 2005; 25: 973-7.
39. Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Critical Care* 2006; 10: 118.
40. Demetriou A, Brown RS Jr, Busuttill RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660-70.