

# Insufficienza epatica fulminante: eziopatogenesi e terapia



Ann. Ital. Chir., LXXI, 3, 2000

L. FOGLI, P. GORINI\*, E. MORSIANI\*\*

Divisione di Chirurgia Generale,  
Ospedale Bellaria, Azienda U.S.L. Città di Bologna,

\*Divisione di Chirurgia Generale,  
Presidio Ospedaliero Cento-Bondeno,  
Azienda U.S.L. di Ferrara,

\*\*Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Ferrara,  
Sezione di Patologia Speciale Chirurgica,  
Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

## Introduzione

L'insufficienza epatica fulminante (IEF) è una sindrome clinica caratterizzata da rapido deterioramento delle funzioni epatiche, con esito spesso fatale, in assenza di preesistente danno epatico. La sindrome fu descritta da Lucke e Mallory nel 1946 come forma particolarmente aggressiva di epatite (1). Nel 1970, Trey e Davidson (2) la descrissero come una condizione potenzialmente reversibile, conseguenza di grave danno epatico, caratterizzata da comparsa di encefalopatia entro 8 settimane dall'inizio dei primi sintomi, in assenza di preesistente malattia epatica. Questa definizione è tuttora in gran parte accettata. Recentemente tuttavia, sulla base di differenze cliniche e prognostiche, è stata proposta una diversa classificazione e nomenclatura, secondo la quale si dovrebbe impiegare il termine di *insufficienza epatica acuta* in tutti i casi in cui si abbia comparsa di encefalopatia fra 8 e 28 giorni dalla comparsa dell'ittero, riservando il termine di *insufficienza epatica iperacuta* a quei casi in cui l'encefalopatia compare entro 7 giorni dall'insorgenza dell'ittero, e quello di *insufficienza epatica subacuta* ai casi in cui l'encefalopatia insorga ad oltre 4 settimane dalla comparsa dell'ittero (3). Le forme iperacute, contrariamente a quanto sarebbe prevedibile, hanno una prognosi migliore delle forme a più lenta evoluzione; in questo gruppo sono compresi tutti i casi indotti da Paracetamolo e varie porzioni di casi ad altra eziologia. Il gruppo più numeroso, secondo l'esperienza del King's College Hospital di Londra, è quello dei pazienti con la forma acuta, mentre in una minoranza di casi si ha la forma subacuta o ad inizio tardivo, caratterizzata da una prognosi particolarmente grave, con un esiguo

## Riassunto

*L'insufficienza epatica fulminante (IEF) è una sindrome clinica caratterizzata dalla comparsa di encefalopatia entro otto settimane dall'insorgenza dei primi sintomi, in assenza di preesistente malattia epatica. Si tratta di una patologia infrequente ma non rara, ad evoluzione spesso fatale ma potenzialmente reversibile. In questo articolo vengono passate in rassegna le diverse eziologie, le caratteristiche cliniche ed i provvedimenti terapeutici attualmente disponibili, incluso il trapianto di fegato ortotopico, od ausiliario ortotopico ed eterotopico, che rappresentano i provvedimenti chirurgici più recentemente introdotti nella pratica clinica. Infine viene riportata l'esperienza clinica preliminare con l'uso dei sistemi di supporto epatico bio-artificiale di due Gruppi di ricerca attivi in questo campo.*

Parole chiave: Insufficienza epatica fulminante, trapianto di fegato, sistemi di supporto epatico bio-artificiale.

## Summary

### *FULMINANT HEPATIC FAILURE: ETIOPATHOGENESIS AND THERAPY*

*Fulminant hepatic failure (FHF) is a clinical syndrome characterized by the development of encephalopathy within eight weeks from the onset of the first symptoms, in the absence of previous hepatic disease. It is an uncommon but not rare disease, often fatal but potentially reversible. This article looks at the diverse aetiologies, clinical features, and current medical management, including orthotopic liver transplantation, and auxiliary orthotopic or heterotopic liver transplantation, that are the most recently adopted surgical procedures. Clinical experience with bio-artificial liver support systems of two of the most active research Groups in this field, concludes the paper.*

Key words: Fulminant hepatic failure, liver transplantation, bio-artificial liver support systems.

14% di sopravvivenza. In questa recente definizione, l'assenza di preesistente malattia epatica non è più considerata un requisito indispensabile, in quanto vengono incluse anche le forme dovute a malattia di Wilson od a riattivazione di epatite B o superinfezione da virus delta, venendo quindi esclusi solamente i casi di preesistente malattia epatica sintomatica. La ragione per l'introdu-

Tab. I – STADI CLINICI DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA ACUTA

<i>Stadio</i>	<i>Stato Mentale</i>	<i>Tremore</i>	<i>Alterazioni EEG</i>
Stadio I, prodromico (spesso diagnosticato retrospettivamente)	Euforia; occasionale depressione; lieve confusione; lentezza di ideazione; disordine; modo di parlare confuso; ritmo del sonno disordinato	Leggero	Di solito assenti
Stadio II, coma imminente	Accentuazione dello stadio I; assopito ma in grado di parlare; comportamento inappropriato; incontinenza	Presente (provocabile facilmente)	Anormale; rallentamento generalizzato
Stadio III, stupore	Addormentato ma risvegliabile; discorsi incoerenti o assenti; marcata confusione	In generale presente (se cooperante)	Sempre anormale
Stadio IV, coma	Reazione agli stimoli dolorosi presente (Stadio IVA) o assente (Stadio IVB)	Di solito assente	Sempre anormale

Adattato da Trey C e Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In Popper H, Schaffner F, eds. Progress in liver disease. New York: Grune and Stratton, 1970: 282-98.

Tab. II – CAUSE PRINCIPALI DI EPATITE ACUTA FULMINANTE, DIVISE PER CATEGORIE

<i>Infezioni</i>	<i>Farmaci/Tossine/Agenti Chimici</i>	<i>Cardiovascolari</i>	<i>Metaboliche</i>
Epatite virale	Alotano	Trombosi V. Porta	Steatosi acuta gravidica
Tipo A	Acetaminofene	Sindrome di Budd-Chiari	Malattia di Wilson
Tipo B	Isoniazide	Insufficienza ventricolare dx	Sindrome di Reye
Tipo C	Valproato di sodio	Tamponamento cardiaco	Galattosemia
Tipo D	Tetraciclina	Shock circolatorio	Intolleranza ereditaria al fruttosio
Tipo E	Pirprofene	Tumori metastatici	Tirosinemia
NonANonB	Ketoconazolo	Colpo di calore	
Altri virus	<i>Amanita phalloides</i>		
Febbre gialla	Fosforo giallo		
Febbre Q			

zione di una diversa terminologia è dettata dal tentativo di rendere meglio confrontabili le diverse casistiche sulla base di criteri facilmente obiettabili, esigenza questa ampiamente condivisa. Non tutti gli Autori però accettano questa proposta ed il termine di IEF è tuttora ampiamente impiegato, così come verrà utilizzato nella presente trattazione.

L'encefalopatia epatica è la condizione base per definire la sindrome da IEF. Essa compare quando la funzionalità epatica residua scende sotto una soglia critica e viene classicamente distinta in quattro stadi clinici (Tab. I), mentre la sua gravità è direttamente correlata alla mortalità.

L'IEF non è comune ma essa non è rara, con una prevalenza in Europa e negli U.S.A. di circa 17 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza e le caratteristiche cliniche sono ampiamente variabili in altre zone del mondo, in genere per una diversa incidenza delle malattie causali (4).

### Eziologia

Le cause di IEF possono essere classificate in quattro categorie generali: infettive, tossiche, cardiovascolari e metaboliche, come riassunto in Tabella II.

*Epatite virale.* L'epatite virale è di gran lunga la causa principale in tutto il mondo, fino al 72% di tutti i casi, anche se vi sono differenze regionali importanti (5). L'epatite virale porta ad IEF solo in una minoranza dei casi, inferiore all'1%, e per cause non chiare. La reattività dell'ospite e la quantità di inoculo virale giocano probabilmente un ruolo importante (6). Raramente l'epatite A è causa di IEF, con un esiguo 0,35% di casi, mentre l'epatite B rappresenta fino al 70% delle cause di IEF nella maggioranza dei Paesi occidentali (7). La coinfezione con l'agente delta (HDV), sebbene nel complesso rappresenti meno del 10% dei casi di epatite negli U.S.A., è presente in circa il 50% dei casi di IEF (8). Il virus dell'epatite E è respon-

sabile di focolai epidemici di epatite, spesso ad evoluzione fulminante, e viene trasmesso tramite l'acqua contaminata nei Paesi in via di sviluppo. Con il termine di epatite non A non B si indicano tutte le epatiti virali di eziologia sconosciuta. Questa categoria continua a restringersi, ma rimane tuttavia la maggior causa di IEF negli Stati Uniti ed in Europa. La malattia è caratterizzata dall'assenza di markers virali e dalla tendenza ad evolvere con una lunga fase pre-encefalopatica, mentre la prognosi è grave. Occasionalmente altri virus, tra cui il Cytomegalovirus, il virus di Epstein-Barr e gli herpesvirus 1, 2 e 6, sono stati implicati come responsabili di IEF.

**Farmaci e tossine.** Numerosi agenti chimici sono associati con la IEF, o per tossicità diretta o per reazione idiosincrasica. Fra questi i principali sono l'Acetaminofene e le tossine da funghi velenosi. Esempi di farmaci responsabili di reazioni idiosincrasiche sono l'Alotano, l'Isoniazide, l'Acido valproico e le Tetracicline. L'Acetaminofene (Paracetamolo) rappresenta il tossico più comunemente usato a scopo suicida in Gran Bretagna, nonostante la disponibilità di un antidoto: l'Acetilcisteina. La deplezione di glutazione aumenta l'effetto tossico dell'Acetaminofene, per cui i donatori di gruppi sulfidrilici, come l'Acetilcisteina, in grado di ripristinare il glutazione ridotto, limitano il danno epatico (9). La tossicità dell'Acetaminofene è dose-dipendente, ma essa è accentuata dalla denutrizione e da farmaci che inducono l'attività del citocromo P-450, in particolare l'alcol. La combinazione di Acetaminofene e alcol rappresenta una delle cause attualmente più frequenti di IEF negli Stati Uniti (5). L'avvelenamento da funghi del tipo *Amanita phalloides* è causa della morte di diverse centinaia di persone all'anno, soprattutto in Europa, ma anche negli Stati Uniti (5). L'insufficienza epatica è preceduta dagli effetti muscarinici, come sudorazione profusa, vomito e diarrea. Una diagnosi precoce è utile, in quanto sono disponibili antidoti, come la Penicillina e la Silibinina.

**Cause vascolari.** L'ischemia epatica determina necrosi centrolobulare ed IEF. Fra le cause vi sono l'infarto del miocardio, l'arresto cardiaco, le cardiomiopatie e l'embolia polmonare (10). Spesso l'ischemia epatica si associa ad insufficienza renale acuta. Anche l'ostruzione al deflusso venoso, come nella sindrome di Budd-Chiari, produce un quadro clinico simile.

**Malattie metaboliche.** L'IEF è una delle modalità di presentazione della malattia di Wilson, ed è quasi sempre fatale senza trapianto di fegato (11). Utili per la diagnosi sono la presenza di anemia emolitica, il basso livello di Ceruloplasmina serica, e la caratteristica presenza degli anelli di Kayser-Fleischer. La steatosi epatica acuta della gravidanza è una malattia poco conosciuta che insorge nel terzo trimestre di gravidanza, determinando steatosi microvescicolare ed IEF associata a pre-eclampsia. È

necessaria una rapida induzione del parto, dopo il quale si ha in genere un progressivo miglioramento. La sindrome HELLP è accompagnata da emolisi e trombocitopenia ed è più frequente. La mortalità materna varia dall'uno al 16%, mentre la prognosi per il feto è in genere buona (12).

### Caratteristiche cliniche e trattamento

Indipendentemente dalla causa, il quadro clinico della IEF ha una serie di caratteristiche comuni. Caratteristicamente, si ha l'insorgenza di sintomi aspecifici, come nausea e malessere, in individui precedentemente sani, seguita dalla comparsa di ittero e alterazioni dello stato mentale, che progrediscono fino al coma; quindi il paziente passa da uno stato di benessere ad uno preagonico nel giro di 2-10 giorni. La condizione clinica viene spesso confusa con un abuso di droghe o con una sepsi da gram-negativi, che ha caratteristiche cliniche simili. I capisaldi per la diagnosi sono l'alterazione dello stato mentale e l'aumento del tempo di protrombina. Dati laboratoristici di supporto includono l'elevazione delle transaminasi, l'abbassamento della glicemia e la comparsa di alcalosi respiratoria.

La prima misura importante per il trattamento è il trasferimento del paziente in una unità specializzata di terapia intensiva, possibilmente collegata ad un Centro in cui sia attivo un programma di trapianto epatico (13). Il paziente deve venire sottoposto a monitoraggio invasivo, utile per il riconoscimento delle complicanze prima dell'evidenza clinica, in una fase in cui esse siano ancora trattabili. È necessario inserire un catetere venoso per il monitoraggio della pressione venosa centrale, una linea arteriosa per il monitoraggio della pressione arteriosa, un catetere urinario per il monitoraggio della diuresi, ed un sondino nasogastrico. È inoltre necessario il monitoraggio continuo della PaO<sub>2</sub> tramite ossimetria transdermica ed una valutazione neurologica frequente, nei pazienti vigili. Nei pazienti in coma di grado 3 o 4, è necessaria l'intubazione endotracheale per prevenire l'aspirazione. In caso di ipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 50 mm Hg) od ipossiemia (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg) è necessaria la ventilazione meccanica. Poiché vi è un alto rischio di infezioni, con possibilità di evoluzione in sepsi, sono necessari prelievi quotidiani di sangue, urina ed escreato per esame colturale con ricerca di batteri e miceti. I cateteri devono essere sostituiti ogni 3-5 giorni, effettuando sempre un esame colturale dell'estremità. È indicata inoltre la profilassi antibiotica ad ampio spettro, che si è dimostrata utile a ridurre il tasso di infezioni in corso di IEF (14). L'ipoglicemia viene trattata con infusione continua di soluzione glucosata al 5 o al 10%, e controlli frequenti della glicemia, ripetuti ogni 2-3 ore nei pazienti in coma. Spesso compare ipotensione, per cui, oltre ad infusione di elettroliti e cristalloidi, può essere necessario utilizzare Dopamina, talvolta associata a

Noradrenalina. L'insufficienza renale, presente nel 75% dei casi di intossicazione da Paracetamolo, e nel 30% degli altri casi, richiede un controllo accurato dell'infusione di liquidi ed elettroliti, con molta attenzione al monitoraggio dei volumi di infusione ed alla correzione degli squilibri idro-elettrolitici ed acido-base di volta in volta presenti. La dialisi o l'ultrafiltrazione arterovenosa sono necessari quando la creatinina supera i 4-5 mg/dl, oppure in presenza di acidosi metabolica grave, iperkaliemia, o sovraccarico idrico. Per l'elevato rischio di emorragia gastrointestinale è inoltre necessaria una terapia antisecretiva gastrica, con l'obiettivo di mantenere il pH gastrico sopra a 5. La coagulopatia generalizzata in corso di IEF è legata sia al consumo che alla mancata sintesi dei fattori della coagulazione e dei loro inibitori, così come alla associata piastrinopenia. Per il suo trattamento si usa plasma fresco congelato, che tuttavia non è risultato utile nella prevenzione del sanguinamento. Utile per la correzione della coagulopatia, sebbene utilizzato in studi clinici non controllati, si è dimostrata la tecnica del plasma exchange.

### *Encefalopatia epatica*

L'encefalopatia è una caratteristica costante della IEF. Quando evolve al grado 3 o 4, c'è un alto rischio di sviluppo di edema cerebrale e di insufficienza multiorgano (MOF). Viene considerata essenziale la eliminazione o la correzione dei fattori potenzialmente aggravanti un'encefalopatia preesistente, come l'ipoglicemia, l'ipossia, la sepsi, la tossicità da farmaci, e gli squilibri idro-elettrolitici ed acido-base. Con l'obiettivo di diminuire l'ammoniemia, tramite riduzione dell'assorbimento di proteine e prodotti azotati dal lume intestinale, è indicato l'uso di lattulosio per os, alla dose di 15-30 ml, 3 volte al giorno, e comunque fino all'insorgenza di diarrea. Nei pazienti in coma il lattulosio va usato sotto forma di clistere. Il meccanismo d'azione è duplice: come lassativo osmotico, e come acidificante del lume intestinale, con conseguente riduzione dell'attività metabolica della flora batterica intestinale, e trasformazione dell'ammoniaca in ione ammonio.

### *Edema cerebrale*

L'edema cerebrale complica gli stadi 3 avanzato e 4 dell'encefalopatia epatica nel 50-85% dei casi, ed è la principale causa di morte in questi pazienti (15). I segni clinici di allarme compaiono per valori di pressione intracranica (PIC) superiori a 30 mm Hg e sono l'ipertensione sistolica e l'aumentato tono muscolare fino alla rigidità da decerebrazione. Il rilevamento precoce di aumentata PIC consente il trattamento in fase reversibile, ed è realizzabile con la registrazione della PIC. Il monitoraggio della PIC può essere eseguito

tramite cateterismo intraventricolare, più accurato e preciso ma con alta percentuale di complicanze di tipo meningitico, cateterismo epidurale, il metodo più sicuro ma meno accurato, o subdurale, con accuratezza e precisione intermedi. Il monitoraggio della PIC è utile per guidare la terapia dell'edema cerebrale e per la selezione dei pazienti da avviare al trapianto ortotopico di fegato e per il trattamento intraoperatorio. La terapia dell'edema cerebrale consiste nell'evitare i fattori che possano incrementare la PIC, come il mantenere il paziente con il capo elevato di 20-30°, attuare l'iperventilazione, fino a ottenere valori di PaCO<sub>2</sub> di 25-30 mm Hg, e utilizzare mannitolo in boli di 0,5-1 mg/Kg se l'osmolarità è < 310 mOsm, con associata ultrafiltrazione in caso di insufficienza renale. In caso di mancata risposta, si passa all'uso di Tiopental alla dose di 1-5 mg/Kg/ora, con l'obiettivo di mantenere la PIC < 20 mm Hg (13). In caso di mancata risposta, è indicato il trapianto di fegato in emergenza, purché non ci sia già in atto un danno cerebrale irreversibile.

In caso di avvelenamento da Paracetamolo, il trattamento della IEF è ben codificato, e consiste nell'uso di N-acetilcisteina, che aumenta le scorte di glutazione ridotto, necessario per l'eliminazione dei metaboliti del Paracetamolo da parte del sistema P-450, essendo già saturato il normale sistema di eliminazione tramite coniugazione con solfato o glucuronato (9). L'Acetilcisteina può venire somministrata per via endovenosa alla dose di 300 mg/Kg in 20 ore, od orale alla dose di 1330 mg/Kg in 72 ore, ed è particolarmente efficace se somministrata entro 10 ore dall'assunzione del Paracetamolo, ma sembra utile anche se somministrata più tardivamente (16).

### **Trapianto di fegato**

Il trapianto di fegato è risultato il maggiore progresso terapeutico nel trattamento della IEF, ed ha portato a sopravvivenze del 60-80% (17). I criteri di scelta dei pazienti da avviare al trapianto (Tab. III), si basano sui criteri prognostici elaborati da analisi retrospettive (18) e, sebbene ampiamente utilizzati nella maggioranza dei Centri di trapianto, non sono però in grado di identificare i pazienti che non necessitano di trapianto. Inoltre, nell'intervallo di 48 ore, tempo medio necessario per ottenere un organo da trapiantare in Europa ed U.S.A., una percentuale consistente di pazienti pari al 15-50% sviluppa complicanze che controindicano l'intervento (19-20). Le principali controindicazioni al trapianto sono l'aumento incontrollato dell'ipertensione endocranica, la sepsi, e la adult respiratory distress syndrome (ARDS). In pratica, ogni paziente con IEF deve venire valutato ed immesso in lista d'attesa non appena possibile, in genere al ricovero, e rivalutato quando un organo si renda effettivamente disponibile.

Tab. III – CRITERI DI SCELTA DEL KING'S COLLEGE HOSPITAL DI LONDRA, PER IL TRAPIANTO DI FEGATO IN CORSO DI INSUFFICIENZA EPATICA FULMINANTE

Da Lee WM, Galbraith RM, Watt GH, et al. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentration. *Hepatology*; 21: 101-105, 1995.

Acetaminofene

- pH < 7.3 (indipendentemente dal grado di encefalopatia)
- o tutti e tre i seguenti:
- Encefalopatia di grado III-IV
- PT > 100 sec (INR > 7.7)
- Creatinina serica > 3.4 mg/dl

Non Acetaminofene

- PT > 100 sec (INR > 7.7) (indipendentemente dal grado di encefalopatia) o tre dei seguenti:
- Età < 10 o > 40 anni
- Eziologia sfavorevole (Non-A-non-B, alotano, reazione idiosincrasica a farmaci, malattia di Wilson)
- Intervallo fra ittero ed encefalopatia > 7 giorni
- PT > 50 sec (INR > 3.85)
- Bilirubina serica > 17 mg/dl

Possibilità chirurgiche alternative sono rappresentate dal trapianto ausiliario di fegato, ortotopico dopo epatectomia parziale, od eterotopico non associato ad epatectomia, e dal trapianto parziale da donatore vivente (21). Il trapianto di fegato ausiliario ha il vantaggio di lasciare *in situ* l'organo del ricevente, che può nel frattempo rigenerare con la conseguente possibilità di sospendere la terapia immunosoppressiva. Esso consente inoltre di usare un organo diviso per due riceventi. Gli svantaggi sono rappresentati dalla maggiore complessità della tecnica chirurgica e dal maggior numero di complicanze postoperatorie riportate. I risultati preliminari sono incoraggianti (22).

**Esperienze cliniche con il fegato bio-artificiale**

Diversi Gruppi di ricerca hanno sviluppato ed utilizzato sperimentalmente vari sistemi di supporto epatico basati sull'uso di epatociti (23-27). Le esperienze cliniche più rilevanti sono state quelle portate avanti rispettivamente dal gruppo del Dr. Achilles Demetriou al Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles (28), e da quello del Dr Roger Williams al King's College Hospital di Londra, che ha utilizzato un sistema sviluppato dal Dr. Norman Sussman & Coll., del Baylor College of Medicine di Houston, in Texas (29).

Il sistema di Demetriou, denominato BAL (Bio-Artificial Liver), prevede l'utilizzo di un plasmaseparatore per dividere il plasma dalle cellule ematiche. Il plasma viene poi fatto passare attraverso una colonna di carbone attivato allo scopo di ridurre la tossicità, prima di passare attraverso il bioreattore a fibre cave, contenente  $5 \times 10^9$  epatociti di maiale criopreservati, ancorati a microcarrier di destrano ricoperti di collagene. Il sangue viene rimosso dal paziente tramite un catetere a doppio lume inserito

nella vena femorale superficiale, viene separato in plasma e cellule ematiche e fatto quindi ricircolare nel sistema ad un flusso ad alta velocità di 400 ml/min, per garantire un maggiore scambio di  $O_2$  e soluti a livello del bioreattore. Il bioreattore è formato da fibre cave di acetato di cellulosa, con pori di  $0,2 \mu m$ , e più recentemente di polisulfone biocompatibile. Le cellule attaccate a microcarrier di destrano, al fine di garantirne una maggiore attività funzionale (30), vengono alloggiare all'interno del bioreattore nello spazio esterno al fascio di fibre cave, mentre il plasma scorre all'interno del lume delle fibre cave. Lo scambio avviene per convezione del fluido, dovuta al gradiente di pressione attraverso la fibra, secondo la legge di Starling: maggiore è la velocità di flusso, maggiore il flusso trans-membrana. Le dimensioni dei pori consentono il passaggio di macromolecole ed albumina, ma non delle immunoglobuline e delle cellule. Come anticoagulante, per prevenire la trombosi all'interno del circuito e delle fibre cave, viene usato il citrato di sodio. Dopo essere passato attraverso il circuito, il plasma viene riunito alle cellule ematiche e reinfuso nel paziente attraverso lo stesso catetere venoso. Elementi caratterizzanti di questo sistema di supporto sono:

1. l'utilizzo di microcarrier di destrano rivestiti di collagene, che aumentano la superficie di ancoraggio degli epatociti e permettono il contatto delle cellule fra di loro e con la matrice cellulare, il ripristino ed il mantenimento della polarità cellulare e quindi l'espressione delle funzioni epatocellulari differenziate;
2. l'utilizzo del solo plasma, che evita il rischio di emolisi e di trombocitopenia e la necessità di eparinizzazione del paziente;
3. l'uso del carbone attivato in serie prima del bioreattore, per proteggere gli epatociti dall'effetto del plasma tossico del paziente;
4. l'utilizzo di epatociti di maiale purificati, criopreservati, scongelati immediatamente prima del loro utilizzo, risultati equivalenti a quelli freschi in termini di efficacia fisiologica e clinica (28), sebbene con una vitalità iniziale inferiore (70% contro 90%, rispettivamente).

Questo sistema è stato utilizzato in un trial clinico di fase I, su pazienti appartenenti a tre categorie: pazienti con insufficienza epatica fulminante in attesa di trapianto di fegato (gruppo 1), pazienti con primary nonfunction dopo trapianto di fegato (gruppo 2), e pazienti con esacerbazione acuta di una malattia epatica cronica, non candidati al trapianto di fegato (gruppo 3). I pazienti sono stati trattati con il BAL per periodi di sette ore, eventualmente ripetuti più volte. Non ci sono state significative reazioni avverse. I pazienti sono rimasti emodinamicamente stabili e non hanno avuto reazioni di ipersensibilità. Tutti i pazienti del gruppo 1 sono stati mantenuti in vita fino al trapianto ( $n = 17$ ), con un intervallo medio di 39 ore dall'inizio del primo trattamento con BAL al trapianto. Durante il trattamento con il BAL, essi hanno mostrato

segni di miglioramento del quadro neurologico e riduzione significativa della PIC e nessuno ha avuto sequele neurologiche dopo il trapianto di fegato. Un paziente è stato trattato per cinque volte ed ha avuto un ristabilimento clinico completo senza trapianto. Nel gruppo 2, tutti i pazienti (n = 3) con primary nonfunction sono stati "traghetta-ti" con successo al ritrapianto di fegato. I pazienti del gruppo 3 (n = 10), con insufficienza epatica cronica ri-cutizzata, hanno mostrato un temporaneo miglioramento, ma sono poi tutti deceduti per complicanze della malattia epatica dopo 1-21 giorni dall'ultimo trattamento con BAL, tranne due pazienti, rientrati nei criteri per il trapianto di fegato dopo il ciclo di trattamenti con BAL (28). Dopo questa iniziale esperienza clinica, il gruppo di Demetriou ha intrapreso un trial multicentrico di fase II e III tuttora in corso, deputato a stabilire il grado di efficacia del sistema precedentemente descritto in confronto al trattamento standard.

Il sistema sviluppato da Sussman & Coll., denominato ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device), differisce da quello utilizzato da Demetriou in molteplici aspetti (31). Anche in questo caso si utilizza un bioreattore a fibre cave contenente epatociti nello spazio extra-fibre. Vengono tuttavia utilizzate cellule di una linea cellulare di origine umana, denominate C3A, derivate da un tumore epatico di un bambino, con la caratteristica di rimanere stabili e vitali per mesi in coltura (32). Queste cellule, dimostratesi in grado di svolgere tutte le principali funzioni degli epatociti in vitro per lunghi periodi di tempo, sebbene con minore efficacia (26), sono fatte crescere ad alta densità all'interno dei bioreattori, dove raggiungono i 200 g di tessuto epatico in tre-quattro settimane, partendo da una quantità iniziale di 10 g, e rimangono poi funzionali per periodi prolungati fino a 4-8 mesi. Il sistema di perfusione consiste di una doppia pompa dialitica e di un'unità accessoria di monitoraggio. Il bioreattore viene perfuso con sangue intero, previa eparinizzazione del paziente, ad un flusso di 150-200 ml/min, per periodi prolungati. Prima della reimmissione in circolo, il sangue viene fatto passare attraverso un filtro, per prevenire l'immissione accidentale di cellule nel torrente circolatorio. Elementi caratterizzanti di questo sistema sono:

1. L'utilizzo di una notevole quantità di cellule (200 g) fresche e coltivate all'interno dei bioreattori, provenienti da una linea cellulare di origine da un fegato umano;
2. L'utilizzo del sangue intero per la perfusione del sistema, che richiede l'eparinizzazione del paziente e garantisce una buona ossigenazione;
3. Il trattamento continuativo e prolungato, per un massimo di 10 giorni, o fino all'ottenimento di un risultato, positivo o negativo.

L'esperienza clinica preliminare, eseguita presso il Baylor College of Medicine di Houston, in Texas, ha riguardato 11 pazienti, tutti affetti da insufficienza epatica fulminante, tranne uno, sottoposto ad epatectomia dopo primary nonfunction di un fegato trapiantato. I pazienti non hanno mostrato reazioni avverse al trattamento.

Le cartucce hanno dimostrato di funzionare normalmente fino a 58 ore continuative; il limite principale era rappresentato dalla coagulazione del sistema. Si è avuto un miglioramento dello stato mentale in 8 pazienti su 11, con conservazione di stabilità emodinamica. Inoltre, la capacità di eliminazione del galattosio, considerata l'unico test specifico di funzionalità epatica, è migliorata in quasi tutti i pazienti (32). In seguito a questi incoraggianti risultati preliminari, è stato intrapreso uno studio prospettico controllato, condotto presso il King's College Hospital di Londra. In questo caso i pazienti, tutti con insufficienza epatica fulminante, sono stati divisi in 2 gruppi; nel gruppo I (n = 17) erano compresi i pazienti con significativa chance di sopravvivenza (> 50%), secondo i criteri prognostici sviluppati al King's College Hospital; nel gruppo II (n = 7) erano compresi i pazienti che rientravano nei criteri per il trapianto di fegato urgente. In entrambi i casi i pazienti venivano randomizzati per ricevere il trattamento con l'ELAD o solo quello convenzionale (controlli). L'emoperfusione è stata eseguita per un periodo medio di 72 ore (range 3-168 ore). Si è confermata la buona tollerabilità del trattamento, anche se in due occasioni è stato necessario sospenderlo, in un caso per reazione da ipersensibilità e nell'altro per l'insorgenza di coagulazione intravascolare disseminata. Durante i trattamenti è stata riscontrata una maggiore frequenza di deterioramento delle condizioni neurologiche nei controlli rispetto ai pazienti trattati con l'ELAD (58% contro 25%). Nel gruppo I, dove la sopravvivenza con l'uso dell'ELAD era del 78%, si è avuta una sopravvivenza più alta dell'atteso anche nei controlli (75%). Nei casi del gruppo II, si è avuta una sopravvivenza del 33% nei pazienti trattati con l'ELAD e del 25% nei controlli. In entrambi i casi, i sopravvissuti sono stati sottoposti a trapianto di fegato. Il test di eliminazione del galattosio ha confermato una funzione epatica additiva attribuibile all'ELAD. Questo studio pilota ha dimostrato che sono necessari migliori indici prognostici per poter valutare con maggiore attendibilità l'effetto di nuovi trattamenti nei pazienti con insufficienza epatica fulminante (29).

In conclusione, i risultati degli studi clinici finora pubblicati hanno dimostrato la sicurezza del trattamento con gli attuali sistemi di supporto epatico bio-artificiale, ma anche la difficoltà di una valutazione obiettiva della loro efficacia. Sono necessari ulteriori studi clinici controllati, condotti con rigore, tenendo conto della maggiore accuratezza prognostica ottenibile stratificando i pazienti in base a parametri clinici multipli, per poter valutare con sicurezza l'efficacia dei sistemi attualmente disponibili, e di quelli in via di perfezionamento in diversi laboratori di ricerca.

## Bibliografia

- 1) Lucke B., Mallory T.: *Fulminant form of epidemic hepatitis*. Am J Pathol, 22:867-945, 1946.

- 2) Trey C., Davidson L.S.: *The management of fulminant hepatic failure*. In: *Progress in liver disease*, Popper H., Schaffner F., eds. New York: Grune and Stratton, 1970, p. 282-98.
- 3) O'Grady J.G., Schalm S.W., Williams R.: *Acute liver failure: redefining the syndromes*. *Lancet*, 342:273-75, 1993.
- 4) Lee W.M., Sorrell M.F.: *Developing a World view towards acute liver failure*. *Hepatology*, 24:270-1, 1996.
- 5) Lee W.M.: *Medical progress: acute liver failure*. *N Engl J Med*, 329:1862-72, 1993.
- 6) Benhamou J.P.: *Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes*. In: *Acute liver failure: improved understanding and better therapy*. William R., Hughes R.D., eds., London, Miter Press, p. 6-10, 1991.
- 7) Fagan E.A., William R.: *Fulminant viral hepatitis*. *Br Med Bull*, 46:62-80, 1990.
- 8) Smedile A., Farci P., Verme G. et al.: *Influence of delta infection on severity of hepatitis B*. *Lancet*, 2:945-7, 1982.
- 9) Prescott L.T., Illingworth R.N., Critchley J.A.J.H., Stewart M.J., Adam R.D., Proudfoot A.T.: *Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning*. *Br Med J*, 2:1097-100, 1979.
- 10) Nouel O., Henrion J., Bernuau J., Degott C., Rueff B., Benhamou J.P.: *Fulminant hepatic failure due to transient circulatory failure in patients with chronic heart disease*. *Dig Dis Sci*, 25:49-52, 1980.
- 11) McCullough A.J., Fleming C.R., Thistle J.L. et al.: *Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure*. *Gastroenterology*, 84:161-7, 1983.
- 12) Weinstein L.: *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 142:159-67, 1982.
- 13) Caraceni P., Van Thiel D.H.: *Acute liver failure*. *Lancet*, 345:163-169, 1995.
- 14) Rolando N., Gimson A., Wade J. et al.: *Prospective study comparing prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure*. *Hepatology*, 20:125A, 1994.
- 15) Munoz S.J., Robinson M., Northrup B. et al.: *Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure*. *Hepatology*, 13:209-12, 1990.
- 16) Harrison P.M., Keays R., Bray G.P., Alexander G.J.M., Williams R.: *Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine*. *Lancet*, 335:1572-73, 1990.
- 17) Vickers C., Neuberger J., Buckels J., McMaster P., Elias E.: *Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure*. *J Hepatol*, 7:143-50, 1988.
- 18) Lee W.M., Galbraith R.M., Watt G.H. et al.: *Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentration*. *Hepatology*, 21:101-105, 1995.
- 19) Castells A., Salmeron J.M., Navasa M. et al.: *Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability*. *Gastroenterology*, 105:532-38, 1993.
- 20) Hattori H., Higuchi Y., Tsuji M. et al.: *Living-related liver transplantation and neurological outcome in children with fulminant hepatic failure*. *Transplantation*, 65:686-692, 1998.
- 21) Chenard-Neu M.P., Boudiema K., Bernuau J. et al.: *Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure - A multicenter european study*. *Hepatology*, 23:1119-27, 1996.
- 22) Olumide F., Eliashiv A., Kralios N. et al.: *Hepatic support with hepatocyte suspensions in a permeable membrane dialyzer*. *Surgery*, 82:599-606, 1977.
- 23) Matsumura K.N., Guevara G.R., Houston H. et al.: *Hybrid bioartificial liver in hepatic failure: preliminary clinical report*. *Surgery*, 101:99-103, 1987.
- 24) Saito S., Sakagami K., Orita K.: *A new hybrid artificial liver using a combination of hepatocytes and biomatrix*. *Trans Am Soc Artif Organs*, 33:459-462, 1987.
- 25) Jaregui H.O., Naik S., Driscoll J. et al.: *Adult rat hepatocyte cultures as the cellular component of an artificial hybrid liver*. In: Paul J.P., Galor J.D.S., Courtney J.M., Gilchrist T., eds., *Biomaterials in Artificial Organs*, London, Macmillan, p. 130-140, 1984.
- 26) Nyberg S.L., Rimmel P.R., Mann H.J. et al.: *Primary hepatocytes outperform HepG2 cells as the source of biotransformation functions in a bioartificial liver*. *Ann Surg*, 220:59-67, 1994.
- 27) Watanabe F.D., Mullon C.J.P., Hewitt W.R. et al.: *Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure - A phase I clinical trial*. *Ann Surg*, 225:484-494, 1997.
- 28) Demetriou A.A., Whiting J.F., Feldman D. et al.: *Replacement of liver function in rats by transplantation of microcarrier-attached hepatocytes*. *Science*, 23:1190-1192, 1986.
- 29) Ellis A.J., Hughes R.D., Wendon J.A. et al.: *Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure*. *Hepatology*, 24:1446-1451, 1996.
- 30) Rozga J., Williams F., Ro M.-S. et al.: *Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells*. *Hepatology*, 17:258-265, 1993.
- 31) Sussman N.L., Chong M.G., Koussayer T. et al.: *Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device*. *Hepatology*, 16:60-65, 1992.
- 32) Sussman N.L., Gislason G.T., Conlin C.A., Kelly J.A.: *The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience*. *Artif Organs*, 18:390-396, 1994.

*Autore corrispondente:*

Dott. Luciano FOGLI  
 Divisione di Chirurgia Generale,  
 Ospedale Bellaria, Azienda U.S.L. Città di Bologna,  
 Via Altura, 3  
 40139 BOLOGNA