

Insufficienza epatica acuta in corso di epatopatia cronica. Inquadramento clinico-terapeutico



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

R. SCAGLIARINI, S. GAMBERINI, P. PAZZI

Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Anna, Ferrara

Aspetti epidemiologici

Le epatopatie croniche sono condizioni patologiche potenzialmente evolutive che, indipendentemente dalla loro eziologia, possono evolvere verso una progressiva alterazione strutturale e funzionale del fegato, il cui solo trattamento efficace, nelle fasi più avanzate, è attualmente rappresentato dal trapianto di fegato.

La prevalenza di epatopatie croniche o cirrosi epatica nella popolazione generale non è nota, in parte perché una percentuale verosimilmente elevata di casi rimane clinicamente silente. Studi autoptici riportano infatti che nel 40% dei casi il riscontro di cirrosi era insospettato, suggerendo che questa condizione rimane frequentemente indagnosticata (1). In Italia il tasso di mortalità per cirrosi epatica è stato stimato fra 30 e 50 ogni 100.000 abitanti per anno. Uno studio multicentrico italiano sulla diagnosi di cirrosi epatica in ambiente ospedaliero ha evidenziato una maggior prevalenza nella sesta decade e nei maschi (2.1/1 rispetto alle femmine). La positività di HBsAg era presente nel 14% dei casi mentre le forme speciali come nell'emocromatosi, nel morbo di Wilson, nel deficit di α_1 -antitripsina, rappresentavano il 5% dei casi; l'abuso alcolico era descritto nel 39% dei pazienti e farmaci potenzialmente epatotossici erano stati assunti nel 9% dei casi (2). Studi francesi riportano una prevalenza stimata di cirrosi di 3.000 casi ogni 1.000.000 abitanti, mentre tassi di incidenza della cirrosi etilica presentano ampia variabilità geografica e risultano più elevati nelle regioni produttrici di vino (1). La cirrosi epatica è di gran lunga la maggior causa di morte fra le patologie digestive non neoplastiche. Nel 1987, negli U.S.A. la cirrosi risultava la nona causa di morte nella popolazione generale (10.7/100.000 abitan-

Riassunto

Le epatopatie croniche sono condizioni patologiche evolutive che, indipendentemente dalla loro eziologia, possono portare ad alterazioni strutturali e funzionali del fegato, il cui solo trattamento efficace, è rappresentato dal trapianto ortotopico di fegato. Le epatopatie croniche e fino al 40% delle cirrosi epatiche, sono inizialmente asintomatiche, mentre queste ultime sono la maggior causa di morte fra le patologie digestive non neoplastiche. Elementi cardine nello sviluppo delle complicanze della cirrosi sono l'ascite, l'encefalopatia epatica, l'emorragia digestiva e l'ittero. L'insufficienza epatica acuta (IEA) è l'espressione del quadro terminale comune a numerose condizioni che determinano gravi danni strutturali o funzionali del fegato. In pazienti con cirrosi epatica scompensata, l'IEA può essere determinata da vari fattori, mentre il decesso è causato da emorragia digestiva, sindrome epato-renale, peritonite batterica spontanea, epatocarcinoma. La diagnosi di IEA nel paziente epatopatico cronico è prevalentemente clinica, basata sul riscontro di ittero, encefalopatia e coagulopatia, progressivamente ingravescenti. Recenti studi clinici hanno valutato l'efficacia di sistemi di supporto epatico extra-corporeo, artificiale o bio-artificiale, in pazienti epatopatici cronici con IEA. I risultati preliminari, pur confermando il potenziale ruolo detossificante di questi sistemi, evidenziano limiti importanti nell'ottenimento di un aumento della sopravvivenza. Parole chiave: Insufficienza epatica acuta, encefalopatia epatica, epatopatie croniche, cirrosi epatica.

Summary

ACUTE HEPATIC FAILURE ON CHRONIC HEPATITIS. CLINICAL THERAPEUTIC EVALUATION

Chronic liver diseases are potentially evolving clinical situations which, independently by the etiology, could proceed towards progressive liver structural and functional impairments. The only efficient treatment is orthotopic liver transplantation. Chronic liver diseases, and up to 40% of liver cirrhosis, are initially asymptomatic, but cirrhosis is the most frequent cause of death among non-neoplastic digestive diseases. Important elements complicating a decompensated liver cirrhosis are ascites, hepatic encephalopathy, digestive bleeding and jaundice. Acute liver failure (ALF) is the expression of a clinical state, that is common to many conditions sharing severe liver structural and functional impairments. In patients affected by decompensated liver cirrhosis, ALF could be triggered by several factors, while the

death is caused by bleeding episodes, hepato-renal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis or hepatocarcinoma. In patients affected by chronic liver diseases, the diagnosis of ALF is based on progressively increasing jaundice, encephalopathy and coagulopathy. Recent clinical trials have evaluated the efficacy of extrahepatic liver support systems, either artificial or bio-artificial, in treating episodes of ALF in chronic liver patients. The preliminary results indicate a potential use of such systems in blood detoxification, but they also showed limits in increasing patient survival.

Key words: Acute liver failure, hepatic encephalopathy, chronic liver diseases, liver cirrhosis.

ti) e la quinta nell'età compresa fra i 35 e i 54 anni (3). L'aspettativa di vita nei paziente con epatopatie croniche è variabile e difficile da definire, ed è generalmente condizionata dal livello di conservazione della funzione epatica: nelle fasi avanzate di malattia, con grave compromissione funzionale, il 25% circa dei pazienti muore entro due mesi dalla diagnosi, ma una simile percentuale di pazienti sopravvive anche oltre un anno.

Epatopatie croniche a diversa eziologia possono scompensarsi acutamente per il sovrapporsi di eventi che determinano una condizione di insufficienza acuta in presenza di una riserva funzionale epatica già compromessa. Oltre a questi quadri, che sono di più frequente osservazione, va ricordato che alcune epatopatie croniche possono occasionalmente esordire con quadri di insufficienza epatica fulminante ed inoltre quadri di insufficienza acuta in epatopatici possono verificarsi dopo overdose di paracetamolo o dopo assunzione di sostanze tossiche, come farmaci o veleni, dopo interventi chirurgici maggiori, in particolare resezioni epatiche estese, posizionamento di transjugular intrahepatic porto-systemic stent shunt (TIPSS), sofferenza epatica ischemica di qualsiasi origine o post-traumatica.

Insufficienza epatica acuta nel paziente epatopatico

Le epatopatie croniche e fino al 40% delle cirrosi epatiche, sono inizialmente asintomatiche. Il progressivo sovertimento strutturale del fegato, secondario a processi di fibrosi e rigenerazione nodulare, può determinare l'insorgenza di insufficienza funzionale ed ipertensione portale. Elementi cardine nello sviluppo delle complicanze che caratterizzano il quadro della cirrosi scompensata sono l'ascite, l'encefalopatia epatica (EE), l'emorragia digestiva e l'ittero. L'insufficienza epatica acuta (IEA) è una condizione complessa, il cui inquadramento nosografico e clinico è però definito con chiarezza almeno rispetto alla sua insorgenza in pazienti senza preesistenti epatopatie (4). La comparsa di EE a distanza variabile di tempo, ma comunque entro le 26 settimane dalla comparsa dell'ittero individua pattern clinici caratteristici con differente eziologia e rilevanti implicazioni prognostiche. La coagulopatia completa il quadro dell'IEA, che può progredire verso le complicanze fre-

quentemente terminali rappresentate da edema cerebrale e insufficienza multiorgano.

In anni recenti sono comparse nella letteratura sull'argomento segnalazioni di quadri di IEA anche in pazienti epatopatici cronici. Questa condizione, ancora non accuratamente definita e nemmeno univocamente accettata, non può essere assimilata alla classica insufficienza epatica fulminante (IEF), con la quale essa ha in comune alcuni aspetti clinici, ma da cui si differenzia verosimilmente per la eziopatogenesi e la prognosi. L'IEA è verosimilmente l'espressione del quadro terminale comune a numerose condizioni che determinano gravi danni strutturali o funzionali del fegato. Occasionalmente alcune epatopatie croniche possono esordire con IEA: soggetti con morbo di Wilson e coinvolgimento epatico rappresentato da cirrosi franca misconosciuta o da epatiti autoimmuni gravi e rapidamente progressive (5, 6), sindrome di Budd-Chiari (7) ed emocromatosi (8). Epatiti virali acute possono presentarsi in pazienti con epatopatie croniche ed il decorso verso forme di IEF gravato da elevati tassi di mortalità è più frequente in questi pazienti rispetto alla popolazione non epatopatica (9, 10).

L'epidemiologia dell'IEA nell'epatopatia cronica sembra abbastanza difficile da definire, in parte perché i programmi di sorveglianza sulle epatiti virali tendono probabilmente a sottostimare prevalenza ed incidenza dei casi più lievi, mentre i programmi di sorveglianza più accurati hanno una più limitata estensione geografica. D'altra parte, le IEA hanno anche eziologie diverse da quella virale, ed in effetti l'International Classification of Disease, 9th Revision (ICD 9) non comprende una codificazione specifica per l'IEA e l'impiego della diagnosi di coma epatico associato ad encefalopatia cronica od alcolismo non consente di ottenere informazioni epidemiologiche adeguate.

L'incidenza di epatopatie iatrogenetiche franche è variabile in relazione ai farmaci utilizzati: è stata stimata nell'1% circa per quanto riguarda l'isoniazide, nello 0.1% circa per allopurinolo, fenitoina e metil-dopa, nello 0.01% per alopurinolo e nello 0.001% per i farmaci antinfiammatori non-steroidi (11). In realtà, i pazienti epatopatici non sono particolarmente a rischio di sviluppare reazioni di epatotossicità da farmaci, anche nelle fasi avanzate della cirrosi, nelle quali i sistemi enzimatici sembrano in generale sufficientemente conservati. L'overdose di paracetamolo è, in Inghilterra, la principale causa di IEF; negli etilisti, non necessariamente epatopatici, la dose tossica è solo di poco superiore a quella terapeutica, circa 5-6 g/die rispetto ai 15 g/die necessari in soggetti non etilisti e non utilizzatori di farmaci induttori degli enzimi epatici, ed espone questi individui ad un elevato rischio di assunzione incongrua inconsapevole del farmaco.

L'IEA è stata recentemente riportata come complicanza di tecniche radiologiche interventive complesse. Pazienti con cirrosi a varia eziologia, hanno infatti presentato ipertensione endocranica e rapido deterioramento della funzione epatica ad esito fatale dopo posizionamento di

TIPSS per emorragia digestiva superiore varicosa incontrollabile (12). Anche l'embolizzazione arteriosa di epatocarcinomi in pazienti affetti da cirrosi epatica ha determinato la comparsa di EE e di ittero (13). Anche resezioni epatiche estese in pazienti epatopatici hanno determinato rapido deterioramento della funzione epatica con esito spesso infausto (14).

In pazienti con cirrosi epatica scompensata in fase avanzata, di qualsiasi eziologia, l'IEA può essere determinata da vari fattori precipitanti. In una recente casistica di 282 pazienti affetti da cirrosi scompensata, la principale causa di morte era rappresentata dall'emorragia digestiva (38%), seguita dall'insufficienza epatica (21%) e dalla sindrome epato-renale (19%), e poi con minor frequenza da peritonite spontanea batterica e da epatocarcinoma. Le complicanze che avevano determinato il ricovero erano costituite da emorragia digestiva superiore (57%), peritonite spontanea batterica (47%) e sindrome epato-renale (9%) (15). Le emorragie digestive superiori e le infezioni rappresentano eventi particolarmente temibili. La marcata suscettibilità in questi pazienti alle infezioni è probabilmente secondaria all'epatopatia cronica, che determina ridotta funzionalità di cellule di Kupffer, degli elementi polimorfonucleati, del complemento, delle opsonine, dei fattori chemiotattici e più in generale del sistema immunitario. Infezioni batteriche sono state osservate nel 40% dei pazienti cirrotici, prevalentemente etilisti; i quadri infettivi più frequentemente riscontrati erano rappresentati da peritonite batterica spontanea e setticemia, a maggior insorgenza in pazienti di grado C di Child-Pugh (48%), rispetto a quelli in grado A (3%), e con mortalità ospedaliera più elevata nei pazienti con infezioni (72%) rispetto a quelli senza infezioni (42%) (16). Le emorragie digestive e le procedure diagnostiche o terapeutiche invasive sono quindi da considerare condizioni predisponenti all'insorgenza delle infezioni.

Aspetti clinici

L'IEA in un paziente affetto da epatopatia cronica si manifesta generalmente con la comparsa di ittero, di coagulopatia, di encefalopatia epatica ed eventualmente di edema cerebrale, condizioni queste che tendono rapidamente a peggiorare.

Ittero. La comparsa di ittero progressivamente ingravescente traduce generalmente un peggioramento globale della funzionalità epatica e costituisce un indice prognostico negativo. All'iperbilirubinemia mista, prevalentemente diretta, possono contribuire anche altre condizioni oltre alla colestasi intraepatica, quali iperemolisi ed insufficienza renale, oppure infezioni urinarie o del liquido ascitico, che peggiorano la colestasi.

Coagulopatia. La marcata alterazione degli indici em-

coagulativi è secondaria al ridotto assorbimento di vitamina K e soprattutto all'incapacità dell'epatocita di svolgere adeguatamente la protidosintesi di numerosi fattori della coagulazione, dell'inibizione naturale della coagulazione e del sistema fibrinolitico (Tab. I). In corso di insufficienza epatica fulminante la riduzione dei fattori della coagulazione nel sangue è superiore al 50%. La scarsa funzionalità epatica determina inoltre una ridotta clearance dei fattori della coagulazione attivati e dei prodotti di degradazione della fibrina e del fibrinogeno. Fra i fattori della coagulazione, il fattore VII, la precallieina ed il fattore V sembrano markers affidabili della funzionalità epatica ed una loro drastica riduzione è un indice prognostico infausto nella insufficienza epatica fulminante e nella cirrosi avanzata (17, 18). Il quadro laboratoristico evidenzia un marcato aumento del tempo di protrombina e dell'APTT, mentre è presente una riduzione dell'antitrombina III. La piastrinopenia è sempre presente, anche di grado severo ($< 50.000/mm^3$) secondaria prevalentemente all'ipersplenismo e ad aumentato turn-over piastrinico, associato ad insufficiente compensazione midollare (Tab. II). L'alterazione dei parametri laboratoristici può essere asintomatica oppure associarsi a porpore ed ecchimosi spontanee, epistassi ed emorragie gengivali. La complicanza più temibile della coagulopatia è rappresentata dalla coagulazione intravasale disseminata (CID), che fa seguito alla ridotta sintesi di fattori antitrombotici ed antifibrinolitici, ed alla persistenza in circolo per ridotta clearance epatica, di fattori attivati della coagulazione, endotossine batteriche e prodotti di degradazione del fibrinogeno. Il consumo dei fattori della coagulazione così determinato non viene compensato dalla sintesi epatica ed è all'origine delle emorragie che possono complicare questa condizione. La diagnosi di CID acuta viene posta in presenza di marcato allungamento di PT ed APTT, di un significativo aumento di prodotti di degradazione di fibrina e fibrinogeno, associati a rapida riduzione di fibrinogenemia, di antitrombina III e piastrine, progressivamente ingravescenti.

Tab. I – FATTORI DEL SISTEMA COAGULATIVO E FIBRINOLITICO IMPLICATI NELLA PATOGENESI DELLA COAGULOPATIA IN CORSO DI EPATOPATIA CRONICA

Protrombina (Fattore II)*	Antitrombina III
Fattore V	Proteina C
Fattore VII*	Proteina S
Fattore IX*	
Fattore X	Plasminogeno
Fattore XI	Inibitore plasmatico del plasminogeno
Fattore XII	Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI)
Precallieina	
Proteina Z*	α_2 macroglobulina, α_1 -antitripsina,
Fibrinogeno	attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA)

* Fattori vitamina K-dipendenti

Tab. II – PRINCIPALI ALTERAZIONI LABORATORISTICHE EMOCOAGULATIVE IN CORSO DI CIRROSI EPATICA, INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA E COAGULAZIONE INTRAVASALE DISSEMINATA (CID)

Parametri	Cirrosi Epatica	Insufficienza Epatica Acuta	CID Acuta
Tempo di protrombina	= / ↑	↑ ↑	↑ ↑
APTT	= / ↑	↑ ↑	↑ ↑
Fibrinogeno	= / ↑/↓	↓(↑)	↓ ↓
Antitrombina III	↓	↓	↓
FDP/D-dimeri	↑ / ↓	= / ↑	↑ ↑
Piastrine	↓	↓	↓ ↓

=: normale; ↑: aumentato; ↑ ↑: molto aumentato; ↓: diminuito; ↓ ↓: molto diminuito

Tab. III – RIASSUNTO DEI FATTORI PRECIPITANTI L'ENCEFALOPATIA EPATICA IN PAZIENTI EPATOPATICI CRONICI

Emorragie digestive superiori	Ipotassiemia
Dieta incongrua (eccesso di proteine)	Ipossia
Infezioni	Ipoglicemia
Stipsi	Insufficienza renale
Disidratazione (eccesso di diuretici e lattulosio)	TIPSS
Benzodiazepine, barbiturici, metoclopramide	

Tab. IV – CRITERI CLINICI PER LA STADIAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA (19)

Grado 0	nessuna anomalia
Grado 1	ansia, euforia, calo dell'attenzione, attenuata consapevolezza di sé e dell'ambiente, ridotta performance cognitiva
Grado 2	letargia, apatia, disorientamento spazio-temporale, modificazioni della personalità, comportamento inappropriato
Grado 3	sonnolenza fino allo stupor, ma con conservazione della risposta agli stimoli, confusione mentale, grave disorientamento
Grado 4	coma

Encefalopatia epatica. L'EE è una sindrome neuropsichiatrica complessa, caratteristica ma non specifica delle fasi avanzate di cirrosi, completamente reversibile, che può manifestarsi in seguito ad un rapido deterioramento della funzione epatica o precipitata da fattori scatenanti (Tab. III). L'EE può essere presente in forma subclinica, evidenziabile per la presenza di flapping e/o iporeflexia, o per l'alterata performance a test psicometrici specifici, ad esempio i tests di connessione numerica. In Tab. IV è schematizzata la stadiazione in quattro gradi che viene generalmente utilizzata per la classificazione dell'EE. La diagnosi di EE è eminentemente clinica, mentre la correlazione dell'ammoniemia con il quadro

clinico è scarsa, e l'EEG ha un ruolo limitato nella diagnosi anche se può essere utile nel monitoraggio della terapia. La patogenesi della EE presenta ancora aspetti non completamente chiariti. Un ruolo di particolare interesse sembra svolto da fattori di produzione intestinale che raggiungono il circolo sistemico senza essere stati metabolizzati a livello epatico. Superata la barriera ematoencefalica, essi sembrano determinare alterazioni della neurotrasmissione per lo più nel senso di una depressione del sistema nervoso centrale. L'ammonio agisce verosimilmente a diversi livelli, inibendo i canali di membrana del cloro, aumentando la captazione del triptofano, dal quale derivano altri mediatori neuroattivi, riducendo la neurotrasmissione mediata dal glutamato (19). Altre sostanze con un possibile, anche se secondario, ruolo patogenetico sono rappresentate da mercaptani, fenoli, acidi grassi a corta catena, manganese ed aminoacidi aromatici. L'alterazione in senso inibitorio della neurotrasmissione fa seguito alla riduzione dei neurotrasmettitori eccitatori, come il glutamato, le catecolamine e la dopamina, all'aumento dei mediatori di tipo inibitorio, come il GABA, i neurosteroidi, la serotonina, all'aumento dei recettori delle benzodiazepine endogene, ai quali verosimilmente, si somma l'azione inibitoria di falsi neurotrasmettitori, la cui sintesi è conseguenza dell'incremento cerebrale di aminoacidi aromatici (19).

Edema cerebrale ed ipertensione endocranica. L'EE è generalmente reversibile, ma la sua progressione, soprattutto se rapida, verso i gradi più elevati si associa frequentemente nei pazienti con IEF all'insorgenza di edema cerebrale ed ipertensione endocranica. L'edema cerebrale è causa diretta di morte nel 35-50% dei pazienti con IEF. Peraltro, si tratta di una condizione potenzialmente reversibile con completo recupero funzionale, anche se sono possibili sequele neurologiche permanenti che sono diventate più frequenti negli ultimi anni, come conseguenza dei più efficaci interventi intensivistici. La regressione delle alterazioni neurologiche è correlata all'eziologia dell'IEF ed alla severità dell'EE. Nei pazienti con epatopatie croniche avanzate, l'insorgenza di edema cerebrale ed ipertensione endocranica è stata descritta da alcuni autori (12, 20, 21) e, sebbene non si osservi frequentemente, ne rappresenta un'evoluzione possibile e forse attualmente sottostimata. Attualmente, si ritiene che l'edema cerebrale determini l'ipertensione endocranica, alla quale si associa generalmente la comparsa della sintomatologia neurologica specifica. L'eziopatogenesi dell'edema cerebrale è probabilmente multifattoriale, condizionata verosimilmente da una aumentata permeabilizzazione della barriera ematoencefalica, cosiddetto meccanismo vasogenetico e, più significativamente, dall'edema cellulare cerebrale che si verifica prevalentemente a carico degli astrociti, cosiddetto meccanismo citotossico, (22). L'edema astrocitario sembra conseguenza dell'accumulo di glutamina, un aminoacido sintetizzato negli astrociti da glutammato ed ammonio per mezzo di una

sintetasi specifica. La glutamina è una sostanza osmoticamente attiva, il cui accumulo intracellulare determina modificazioni adattive che tendono a regolare il volume cellulare attraverso la perdita di ioni o composti organici osmotici. La rapidità con cui si determinano queste modificazioni nelle forme fulminanti potrebbe impedire ai meccanismi regolatori di intervenire efficacemente con l'effetto di determinare la formazione dell'edema cellulare (23). D'altra parte, pazienti con cirrosi epatica presentano frequentemente iponatremia, che a sua volta induce modificazioni cellulari cerebrali di adattamento, caratterizzate dalla riduzione della concentrazione di mioinositolo, glutamina e altre sostanze osmoticamente attive. Studi sperimentali sembrano suggerire che queste alterazioni espongono i pazienti cirrotici che presentano una marcata e rapida iperammoniemia ad un più elevato rischio di edema cerebrale, proprio per l'indisponibilità del pool di sostanza osmotiche che intervengono con funzioni regolatorie (24). Queste ipotesi sottolineano l'importanza dell'iperammoniemia nella patogenesi dell'edema cerebrale. La concentrazione arteriosa di ammonio risulta significativamente elevata in pazienti con IEF ed EE di grado elevato, e l'uptake cerebrale di ammonio sembra correlato alla sua concentrazione arteriosa. Pazienti epatopatici cronici con IEA presentano valori ammoniemi arteriosi più bassi rispetto ai pazienti con forme fulminanti, a documentare una maggior capacità di metabolizzazione epatica dell'ammonio e forse la spiegazione della meno frequente progressione di questi pazienti verso l'ipertensione endocranica rispetto ai pazienti con forme fulminanti (25). Nei pazienti cirrotici, le alterazioni marcate del controllo dell'autoregolazione del tono vascolare potrebbero svolgere un ruolo soprattutto nell'aggravamento dell'edema cerebrale. Le modificazioni emodinamiche nei pazienti con IEF ed ipertensione endocranica sono solo parzialmente conosciute. Il ruolo del flusso ematico cerebrale non è stato definito e gli studi in letteratura riportano risultati contraddittori (23). L'aumento del flusso cerebrale sembra comunque correlarsi ad un esito infausto; non è peraltro stato stabilito se ad esso si associ ipossia, con produzione di acido lattico od iperemia cerebrale, la cosiddetta *luxury perfusion syndrome* in cui l'apporto ematico è superiore alle richieste metaboliche, e che significato rivestano nello sviluppo dell'edema e delle alterazioni cerebrali (26, 27). L'edema cerebrale si sviluppa nelle fasi III e IV dell'EE ed è più grave quanto più è rapida la sua comparsa. La sintomatologia è secondaria alla compressione esercitata dall'ipertensione endocranica sulle strutture cerebrali e non dall'edema in quanto tale, che può essere asintomatico e riscontrato soltanto post-mortem. Nelle fasi precoci, l'insorgenza della ipertensione endocranica si manifesta con ipertensione arteriosa continua o parossistica, vomito, bradicardia, cefalea, papilledema, aumento del tono muscolare e stato di agitazione; nelle fasi più avanzate compare postura da decerebrazione con iperpronazione e adduzione degli arti, iper-

ventilazione, mioclonie focali od episodi convulsivi generalizzati, trisma, anomalie pupillari con assente o ridotta risposta alla luce, opistotono, alterazioni del ritmo del respiro, apnea. Il riconoscimento precoce dell'ipertensione endocranica ha un ruolo centrale nella gestione del paziente con insufficienza epatica acuta. Il quadro clinico non consente una individuazione tempestiva della progressione verso l'ipertensione endocranica, e l'EEG e la TC cerebrale non sono metodiche sufficientemente sensibili nel riconoscimento dell'edema cerebrale, sebbene la TC conservi un ruolo di rilievo nell'esclusione dell'emorragia cerebrale. La metodica più efficace ed accurata per la diagnosi di ipertensione endocranica è rappresentata dal monitoraggio continuo della pressione intracranica (PIC) mediante trasduttori epidurali, durali o parenchimali, che consente inoltre anche una più adeguata valutazione della risposta al trattamento ed il timing per il trapianto di fegato (28). Le complicanze più frequenti del monitoraggio della PIC sono rappresentate da sepsi ed emorragie cerebrali. Il monitoraggio dovrebbe essere effettuato all'instaurarsi dello stadio IV o nell'eventualità di una rapida progressione dagli stadi meno gravi al III stadio (28).

Alterazioni renali. Oliguria ed aumento della creatinemia sono riscontri frequenti nelle fasi avanzate dell'insufficienza epatica acuta. L'insufficienza renale è frequentemente funzionale, conseguenza delle profonde alterazioni circolatorie che si sviluppano, con patogenesi diversa, sia nelle forme fulminanti che nelle forme acute in pazienti epatopatici cronici. L'insufficienza renale può inoltre essere prerenale, o causata da necrosi tubulare acuta o da farmaci nefrotossici. L'insufficienza renale funzionale procede parallelamente al deterioramento della funzione epatica, ed è potenzialmente reversibile con la ripresa della funzione epatica.

Alterazioni cardio-circolatorie. Nei pazienti cirrotici così come nei pazienti con IEF, le resistenze vascolari periferiche sono ridotte e l'output cardiaco è secondariamente aumentato, anche se i fattori che determinano la sindrome ipercinetica sono verosimilmente diversi nelle due condizioni cliniche (28, 29). Nei pazienti cirrotici con IEA, elementi di entrambe potrebbero contribuire a rendere il paziente ancora più emodinamicamente instabile. Infatti, l'ipotensione tende ad aggravarsi con il deterioramento della funzione epatica e con lo sviluppo di edema cerebrale ed ipertensione endocranica. A sua volta l'ipotensione determina un ridotto apporto ematico di ossigeno al distretto renale, cerebrale ed epatico, aggravando gli squilibri acido-base e determinando uno stato finale di insufficienza multiorgano.

Effetti di acidi biliari e bilirubina sul sistema cardio-circolatorio e renale. La maggior parte degli studi sugli effetti sistemici di acidi biliari e bilirubina sono stati condotti in pazienti affetti da ittero ostruttivo e non in cor-

so di epatopatie croniche o di IEA. L'ittero, ed in particolare l'aumento degli acidi biliari, determinano ipotensione arteriosa e bradicardia, con meccanismi fisiopatologici non ancora completamente chiariti. Le alterazioni cardio-circolatorie correlate all'ittero sono probabilmente implicate nell'insorgenza di necrosi tubulare ed insufficienza renale acuta nel decorso post-operatorio di pazienti operati per ittero ostruttivo a varia eziologia. Acidi biliari, bilirubina e metaboliti tossici presenti nella bile possono essere responsabili anche di danno diretto sul parenchima renale.

Alterazioni respiratorie. Esse si manifestano con la comparsa di EE di grado severo e dell'edema cerebrale. All'iperventilazione di origine centrale può fare seguito l'arresto respiratorio. Complicanze frequentemente associate al coma epatico sono rappresentate inoltre da polmoniti ab ingestis, adult respiratory distress syndrome (ARDS) ed edema polmonare ipotensivo.

Diagnosi e prognosi

La diagnosi di IEA nel paziente epatopatico è prevalentemente clinica, basata sul riscontro di ittero, di EE e coagulopatia progressivamente ingravescenti. Per la diagnosi, una particolare attenzione deve essere rivolta ad individuare tempestivamente i fattori precipitanti, quali infezioni ed emorragie digestive, il cui adeguato e precoce trattamento potrebbe modificare la prognosi di una condizione frequentemente infausta. In letteratura, solo poche casistiche numericamente piuttosto esigue forniscono informazioni cliniche e prognostiche su questi pazienti (20, 21, 30). Le cause più frequenti di IEA sembrano rappresentate dalle emorragie digestive superiori, dall'epatite alcolica e dalle infezioni, con esito frequentemente infausto. Il recupero spontaneo della funzione epatica sembra più frequente nelle forme ad eziologia alcolica. Pazienti epatopatici con IEA hanno presentato in alcune casistiche un elevato rischio di mortalità post-trapianto di fegato (30) ed alcuni risultati preliminari sull'impiego del fegato bio-artificiale in pazienti non trapiantabili non hanno evidenziato un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati (34).

Trattamento

L'IEA in pazienti con epatopatia cronica è una condizione clinica drammatica, che richiede un trattamento di tipo intensivistico ed un monitoraggio invasivo dei provvedimenti terapeutici adottati.

Provvedimenti terapeutici generali

Nei pazienti con IEA è necessario il posizionamento di

un catetere venoso centrale, preferibilmente nella vena giugulare per la presenza della coagulopatia, di un catetere vescicale e di un catetere arterioso. L'insufficienza respiratoria e la ventilazione assistita possono rendere necessario anche il posizionamento di un catetere di Swan-Ganz. È opportuno anche il posizionamento di sondino naso-gastrico e l'esecuzione di frequenti monitoraggi del pH gastrico. Il livello di emoglobina deve essere monitorato frequentemente e corretto con emotrasfusioni qualora scenda al di sotto degli 8 gr/100 ml. Anche la glicemia richiede una stretta sorveglianza e tempestivi aggiustamenti terapeutici; si somministra destrosio al 10% in infusione continua ed eventuali boli di destrosio al 50% in 100 ml, qualora i livelli glicemici scendano al di sotto dei 3.5 mMol/100 ml. La misurazione della glicemia va effettuata ogni quattro ore nei pazienti coscienti ed ogni ora nei pazienti comatosi. Controlli almeno quotidiani e tempestive correzioni terapeutiche vanno effettuati su K⁺, Mg⁺⁺, Na⁺, fosfati ed albumina. L'equilibrio acido-base deve essere monitorato frequentemente e devono essere individuate e rimosse le eventuali cause scatenanti. La somministrazione profilattica di sucralfato trans-sondino nasogastrico, oppure la somministrazione parenterale di farmaci antisecretivi gastrici, si è dimostrata efficace nel ridurre i sanguinamenti gastrici da erosioni ed aggravati dalla coagulopatia, mentre la rottura di varici esofago-gastriche rimane in questi pazienti una delle complicanze più temibili e non prevenibili. La profilassi antifungina od antibiotica a largo spettro non sembra attualmente indicata, ma il sospetto clinico o microbiologico di infezione deve spingere ad istituire tempestivamente un adeguato trattamento antimicrobico. Il monitoraggio microbiologico deve essere effettuato di routine su urine, escreato bronchiale, ascite, sangue, su eventuali lesioni cutanee, nei punti di inserzione di cateteri e sui cateteri rimossi. L'insorgenza o l'aggravamento dell'ipotensione arteriosa, una volta che siano state escluse possibili cause quali emorragie digestive o shock settico, può essere corretta con l'infusione di dopamina od adrenalina. L'ipossia richiede l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica assistita.

Provvedimenti terapeutici specifici

Coagulopatia. La marcata alterazione dei parametri emocoagulativi e delle piastrine non richiede la somministrazione profilattica di plasma fresco congelato, di piastrine od antitrombina III, che è invece indicata in presenza di emorragie o prima dell'esecuzione di manovre invasive. La somministrazione di plasma fresco congelato migliora l'assetto emocoagulativo per circa 24 ore. Il frequente monitoraggio della coagulazione consente sia di avere informazioni indirette ma facilmente accessibili ed attendibili sulla funzionalità epatica, sia di cogliere precocemente la possibile insorgenza di CID. La somministrazione di vitamina K ha scarsa efficacia nel migliorare il tempo di protrombina.

Insufficienza renale. L'incremento della creatinemia e oliguria possono essere trattati con diuretici dell'ansa ed eventualmente albumina. La dopamina a dosaggio renale (2,5 µg/kg/min) viene frequentemente impiegata ma studi controllati non ne hanno documentato significativi vantaggi terapeutici. Valori di creatinemia superiori a 400 µMol/l associati ad iperpotassiemia, acidosi e sovraccarico idrico richiedono il trattamento dialitico, soprattutto se il paziente è in trattamento con mannitolo. L'emofiltrazione continua (arteriosa o venosa) presenta alcuni vantaggi non richiedendo eparinizzazione ed associandosi solo raramente ad ipotensione o ad aumento della pressione endocranica.

Encefalopatia ed edema cerebrale. La somministrazione di lattulosio nei pazienti con EE di grado avanzato viene praticata di routine, ma non ci sono dimostrazioni della sua reale efficacia e può inoltre determinare una eccessiva perdita di liquidi. La neomicina è potenzialmente nefrotossica e gli effetti positivi sono soltanto transitori. Il metronidazolo potrebbe forse rivelarsi altrettanto utile e meno dannoso, quando sia indicato il ricorso ad un secondo farmaco. L'agitazione psicomotoria può richiedere l'impiego di basi dosaggi di midazolam o di fentanyl. Il trattamento dell'EE è stabilito per i pazienti con IEF. Il paziente viene generalmente intubato e ventilato alla comparsa del III grado dell'EE, mentre il monitoraggio della PIC deve essere effettuato dal IV grado dell'EE. L'incremento della pressione endocranica al di sopra dei 20 mmHg richiede il trattamento specifico allo scopo di mantenere i valori pressori al di sotto di questo valore e la pressione di perfusione cerebrale al di sopra dei 50 mmHg (28). La persistenza della pressione di perfusione cerebrale al di sotto dei 40 mmHg per più di un'ora è considerato un fattore di rischio elevato per danni neurologici permanenti ed è una controindicazione al trapianto di fegato. I pazienti dovrebbero essere trattati in un ambiente tranquillo, in cui le stimolazioni esterne siano ridotte al minimo, in condizioni di lieve ipotermia. L'elevazione della testiera del letto dovrebbe essere di circa 20°, così da determinare le condizioni che consentano una miglior perfusione cerebrale ed un minor incremento di pressione endocranica; a questo scopo devono anche essere evitati i movimenti estremi della testa. L'iperventilazione non viene attualmente raccomandata di routine, poichè sembra ridurre il flusso cerebrale e la captazione di ossigeno. Il mannitolo è un diuretico osmotico che, riducendo l'acqua presente nel tessuto cerebrale, riduce l'ipertensione cerebrale. Un incremento della pressione endocranica oltre i 20 mmHg o la comparsa dei segni clinici dell'ipertensione endocranica sono le indicazioni all'impiego del mannitolo e.v. alla dose di 0,5-1 g/kg in circa 20 minuti, eventualmente ripetibili, controllando che l'osmolarità sierica rimanga al di sopra dei 320 mOsm (28). La presenza di insufficienza renale rende necessario il trattamento emodialitico associato. La mancata risposta al trattamento con

mannitolo può rendere necessario il trattamento con thiopentale, il cui meccanismo d'azione nel determinare la riduzione della pressione endocranica rimane piuttosto oscuro. La somministrazione di thiopentale può determinare ipotensione anche severa quale effetto collaterale.

Trapianto di fegato. L'elevata mortalità della condizione di IEA rende i pazienti epatopatici potenziali candidati al trapianto, ma l'outcome sembra evidenziare tassi di sopravvivenza post-trapianto piuttosto bassi, soprattutto nei pazienti con coma epatico (30). Probabilmente il timing del trapianto è in questi pazienti ancora più complesso e meno definito rispetto a candidati con altre indicazioni. Di fatto, nei pazienti epatopatici con insufficienza epatica, un rilevante significato terapeutico viene attribuito al trattamento delle condizioni che hanno precipitato l'insufficienza epatica, la cui risoluzione potrebbe consentire il recupero di condizioni compatibili con la sopravvivenza.

Sistemi extracorporei di supporto epatico. Il razionale dell'impiego di questi sistemi nei pazienti epatopatici con insufficienza acuta è in relazione alla possibilità di supplire la funzione epatica fino al trapianto oppure di vicariarla fino a quando il trattamento degli eventi scatenanti non abbia ripristinato un grado di funzionalità epatica compatibile con la vita. Recentemente, la disponibilità di sistemi bio-artificiali in grado non soltanto di detossificare ma addirittura di svolgere funzioni sintetiche di tipo epatico, ha determinato un grande interesse verso questi dispositivi. Studi preliminari *in vitro* hanno documentato la capacità del fegato bio-artificiale di metabolizzare la bilirubina e le sue forme coniugate e di ridurre le concentrazioni nel plasma di pazienti con epatite fulminante (31). Inoltre, il fegato bio-artificiale è in grado di captare e coniugare gli acidi biliari plasmatici (32) e di rendere meno idrofobico e quindi meno lesivo per le membrane cellulari, il pool dei sali biliari (33), con modalità analoghe a quanto avviene fisiologicamente nel fegato. Trials clinici preliminari (34) hanno valutato l'efficacia di questi sistemi sia in pazienti con IEF che in epatopatici cronici con IEA: i risultati sono ancora in parte interlocutori e, pur confermando il potenziale ruolo di questi sistemi di supporto, evidenziano anche una fase ancora precoce di sperimentazione per risultati clinici significativi.

I sistemi di supporto epatico puramente artificiale, non contenenti elementi biologici, consentono la rimozione di sostanze tossiche, implicate anche nello sviluppo dell'insufficienza epatica. Nei pazienti con epatopatie croniche in fase avanzata, in cui il trattamento medico convenzionale risulta inefficace, i sistemi artificiali possono determinare un miglioramento della sintomatologia, in particolare di encefalopatia, ittero e prurito, ed una riduzione dei livelli ematici di bilirubina, colesterolo ed acidi biliari. Dopo gli iniziali entusiasmi, i sistemi artifi-

ciali che impiegano particelle di carbone attivato, un adsorbente efficace e non specifico, testati in trials clinici controllati effettuati in pazienti affetti da IEA non hanno dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza (35). Oltre al charcoal o carbone attivato, recentemente modificato allo scopo di migliorarne la biocompatibilità e ridurre gli effetti indesiderati, sono attualmente in fase di valutazione sperimentale sistemi basati su resine sintetiche o gel-agarosio, che, rispetto al charcoal, rimuovono anche le citochine. La plasmateresi con plasma exchange determina la rimozione di bilirubina, acidi biliari ed endotossine ed il miglioramento dell'assetto emocoagulativo in pazienti con IEA (36). L'associazione della plasmateresi con l'impiego di sostanze adsorbenti sembra rappresentare una strategia promettente per lo sviluppo di sistemi di supporto extracorporeo per il trattamento di pazienti con IEA.

Bibliografia

- 1) Erlinger S., Benhamou J.P.: *Cirrhosis: clinical aspects*. In: *Oxford textbook of clinical hepatology*, McIntyre N., Benhamou J.P., Bircher J., Rizzetto M., Rodhes J. eds., Oxford Medical Publications, Oxford, Vol. I, p. 380-390, 1991.
- 2) Coltorti M., Del Vecchio Blanco C., Caporaso N. and The National Project on Liver Cirrhosis Group: *Liver cirrhosis in Italy. A multicenter study in presenting modality and the impact on health care resources*. *It J Gastroenterol*, 23:42, 1991.
- 3) *Chronic liver diseases and cirrhosis*. In: *Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact*, National Institutes of Health, N. 94-1447, -May 1994.
- 4) O'Grady J.G., Williams R.: *Acute liver failure*. *Baillière's Clin Gastroenterol*, 1:75-79, 1989.
- 5) Davies S.E., Williams R., Portman B.: *Hepatic morphology and histochemistry of Wilson disease presenting as fulminant hepatic failure: a study of 11 cases*. *Histopathology*, 15:385-394, 1989.
- 6) Bernuau C., Benhamou J.-P.: *Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes*. *Sem Liver Dis*, 6:97-106, 1986.
- 7) Langnas A.N., Sorrell M.F.: *The Budd-Chiari syndrome. A therapeutic gordian knot?* *Sem Liver Dis*, 13:352-359, 1993.
- 8) Roldan F.P., Echenagusia A.A., Carro P.G.: *Haemochromatosis presenting as acute liver failure after iron supplementation*. *N Eng J Med*, 339:269-270, 1998.
- 9) Keeffe E.B.: *Is hepatitis A more severe in patients with chronic liver diseases?* *Am J Gastroenterology*, 90:201-205, 1995.
- 10) Feray C., Gigou M., Samuel D., Reyes G., Bernuau J., Reyes M., Bismuth H. et al.: *Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis*. *Gastroenterology*, 104:549-555, 1993.
- 11) Dossing M., Sonne J.: *Drug-induced hepatic disorders*. *Drug Safety*, 9:441-449, 1993.
- 12) Jalan R., Dabos K., Redhead D.N., Lee A., Hayes P.C.: *Elevation of intracranial pressure following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal hemorrhage*. *J Hepatol*, 27:928-933, 1997.
- 13) Ketsushima S., Inokuma T., Oi H., Okamura J., Higashi T., Takeuchi R., Hidaka A., Shigeno C., Iida Y., Konishi J.: *Acute hepatic failure following transcatheter arterial embolisation for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Digestion*, 58:189-95, 1997.
- 14) Shirabe K., Shimada M., Gion T., Hsegawa H., Takenaka K., Utsonomiya T., Sugimachi K.: *Post-operative liver failure after major resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume*. *J Am Coll Surg*, 188:304-309, 1999.
- 15) Butt A.K., Khan A.A., Alam A., Show S.W., Shafiqat F., Naqvi A.B.: *Predicting hospital mortality in cirrhotic patients: comparison of Child-Pugh and Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring system*. *Am J Gastroenterol*, 93:2469-2475, 1998.
- 16) Wyke R.J.: *Bacterial infections complicating liver diseases*. *Baillière's Clin Gastroenterol*, 3:187-210, 1989.
- 17) Ferro D., Saliola M., Quintarelli C., Alessandri C., Basili S., Cordova C., Bonavita M.S., Violi F.: *1-Year survey of patients with advanced liver cirrhosis*. *Scand J Gastroenterol*, 27:852-856, 1992.
- 18) Pereira L.M.M.B., Lanley P.G., Hallar K.M. et al.: *Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic factors*. *Gut*, 33:98-102, 1992.
- 19) Jalan R., Hayes P.C.: *Hepatic encephalopathy and ascites*. *Lancet*, 350:1309-1315, 1997.
- 20) Crippin J.S., Gross J.B., Lindor K.D.: *Increased intracranial pressure and hepatic encephalopathy in chronic liver disease*. *Am J Gastroenterol*, 87:879-882, 1992.
- 21) Donovan J.P., Schafer D.F., Shaw B.W., Sorrell M.F.: *Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease*. *Lancet*, 351:719-721, 1998.
- 22) Kato M., Hughes R.D., Keayes R.T., Williams R.: *Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure*. *Hepatology*, 15:1060-1066, 1992.
- 23) Cordoba J., Gottstein J., Blei A.T.: *Chronic hyponatremia exacerbates ammonia-induced brain edema in rats after portocaval anastomosis*. *J Hepatol*, 29:589-594, 1998.
- 24) Clemmens J.O., Larsen F.S., Kondrup J., Hansen B.A., Ott P.: *Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration*. *Hepatology*, 25:1032-1034, 1999.
- 25) Aggarwal S., Kramer D., Yonas H., Obrist W., Kang Y., Martin M., Policare K.: *Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure: a retrospective study*. *Hepatology*, 19:80-87, 1994.
- 26) Wendon J.A., Harrison P.M., Keayas K., Williams R.: *Cerebral blood flow and metabolism in fulminant hepatic failure*. *Hepatology*, 19:1407-1413, 1994.
- 27) Hoofnagle J.H., Carithers R.L., Shapiro C., Asher O.: *Fulminant hepatic failure: summary of a workshop*. *Hepatology*, 21:240-252, 1995.

- 28) Henderson J.M., Mackay G.J., Hooks M., Chezmar J.L., Galloway J.R., Dodson T.E., Kutner M.H.: *High cardiac output of advanced liver disease persist after orthotopic liver transplantation.* Hepatology, 15: 258-262, 1992.
- 29) Clemmens J.O., Gerbes A.L., Gulberg V., Hansen B.A., Larsen F.S., Skak C., Tygstrup N., Ott P.: *Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in patients with liver failure. Effect of high-volume plasmapheresis.* Hepatology, 29:347-355, 1999.
- 30) Shaw B.W., Wood R.P., Gordon R.D., Iwatsuki S., Gillquist W.P., Starzl T.E.: *Influence of selected patients variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation.* Semin Liver Dis, 5:385-383, 1985.
- 31) Pazzi P., Rotzga J., Muraca M. et al.: *Plasma clearance of bile pigments by a bioartificial liver.* Hepatology, 20:199A, 1994.
- 32) Morsiani E., Pazzi P., Moscioni A.D., Rozga J., Azzena G., Demetriou A.A.: *In vitro morphological and functional characterization of isolated porcine hepatocytes for extracorporeal liver support: bile acid uptake and conjugation.* J Surg Res, 79:54-60, 1998.
- 33) Pazzi P., Moscioni A.D., Morsiani E. et al.: *Cholate handling by a bioartificial liver.* Hepatology, 22:A473, 1995.
- 34) Watanabe F.D., Mullen E.J., Hewitt W.R., Arkadopoulos N., Kahaku E., Eguchi S. et al.: *Clinical experience with bioartificial liver in the treatment of severe liver failure: a phase I clinical trial.* Ann Surg, 225:484-491, 1997.
- 35) O'Grady J.C., Gimson A.E., O'Brien C.J., Pucknell A., Hughes R.D., Williams R.: *Controlled trial of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure.* Gastroenterology, 94:1186-1192, 1988.
- 36) Matsubaras S.: *Combination of plasma exchange as temporary metabolic support for patients with acute liver failure.* Artif Org, 18:363-364, 1994.

Autore corrispondente:

Dott. Paolo PAZZI
Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva, Azienda Ospedaliera Sant'Anna,
Corso Giovecca, 203
44100 FERRARA
Tel.: 0532.236.448