

# Insufficienza epatica acuta, un'evenienza rara... ma non troppo

CARLO RIPOLI, ANNA PAOLA PINNA, MARIA FURNO, DANIELA CONGIU, SARA PUSCEDDU, MARIA LAURA FENU  
Clinica Pediatrica I, Ospedale San Giovanni di Dio, Cagliari

Per il pediatra ospedaliero, ma anche di famiglia, poche semplici regole per riconoscere questa condizione, capirne la gravità e, se necessario, allertare rapidamente il Centro trapianti.

L'insufficienza epatica acuta (*Acute Liver Failure, ALF*) è rappresentata dall'improvvisa perdita delle funzioni del fegato senza pregressa storia di malattia epatica<sup>1</sup>. È una condizione rara, ma può condurre a morte o trapianto epatico fino al 45% dei pazienti<sup>2</sup>.

Il *Pediatric Acute Liver Failure Study Group* (PALFSG) ha proposto la seguente definizione<sup>3</sup>:

1. Assenza di preesistente malattia epatica cronica;
2. Evidenza biochimica di danno epatico;
3. Presenza di coagulopatia, non correggibile con la somministrazione di vitamina K, definita come:
  - INR  $\geq 1,5$  o tempo di protrombina (PT)  $\geq 15$  sec in presenza di encefalopatia epatica oppure
  - INR  $\geq 2,0$  o PT  $\geq 20$  sec se l'encefalopatia è assente.

Le cause di ALF nel bambino differiscono in base all'età e nelle diverse aree geografiche, ma sono inquadrabili in alcuni gruppi principali: infettive, metaboliche, farmacologiche/tossiche, au-

## ACUTE LIVER FAILURE, A RARE OCCURRENCE... BUT NOT TOO RARE (*Medico e Bambino* 2012;31:515-517)

### Key words

*Acute liver failure, Encephalopathy, Coagulopathy*

### Summary

*Acute liver failure is a rare and complex disease that may present with a worsening course and needs a rational diagnostic and therapeutic intervention, in order to avoid most dangerous complications such as encephalopathy and metabolic changes, which may quickly lead to exitus. Often the only treatment is liver transplantation that can be performed if negative prognosis signs are recognised with appropriate timing and if the patient is promptly sent to an appropriate centre. The paper presents two cases that had similar diagnosis, but different treatment and prognosis.*

toimmuni, vascolari/ischemiche. Quasi la metà dei casi di ALF resta di eziologia indeterminata (*Figure 1 e 2*).

### QUANDO SOSPETTARE UNA INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA?

L'identificazione tempestiva del fattore eziologico dell'ALF è indispensabile per quelle forme che possono gio-

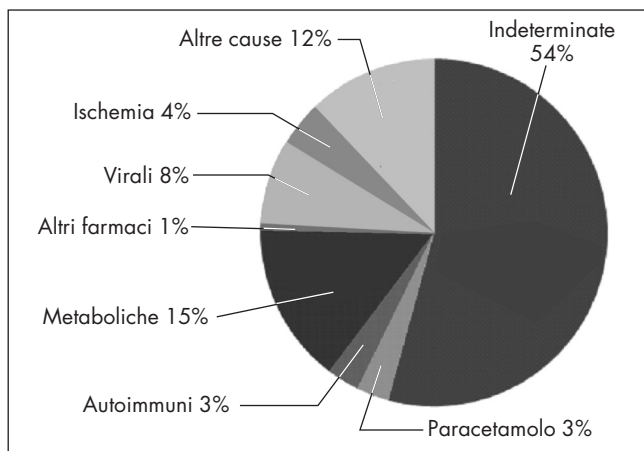
varsì di una terapia specifica (avvelenamento da paracetamolo, malattie metaboliche congenite, epatiti autoimmuni ecc.) e per decidere il tempestivo trasferimento del paziente presso un centro trapianti di fegato (malattia di Wilson fulminante).

L'anamnesi deve indagare sull'esordio dell'ittero e degli altri sintomi, sull'assunzione di farmaci (primo fra tutti il paracetamolo) e tossine. La storia fa-

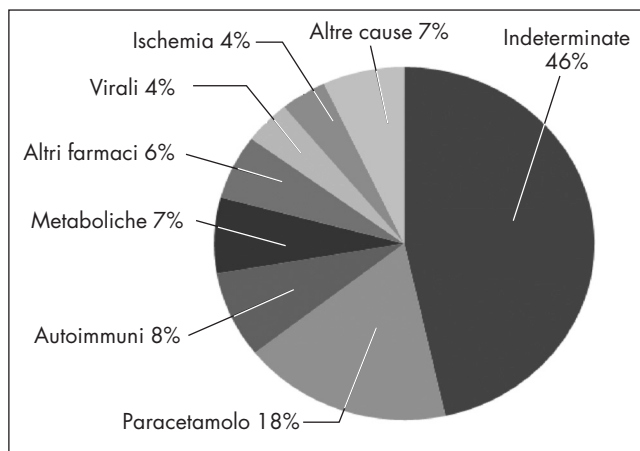
### VALUTAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA NEL BAMBINO SOTTO I 3 ANNI DI ETÀ

Grado	Clinica	Riflessi	Segni neurologici	Modifiche elettroencefalografiche
Precoce (I e II)	Pianto inconsolabile, alterazioni del ritmo sonno-veglia, ridotta risposta agli stimoli	Normali o iperreflessia	Assenti	Normale o con rallentamento generalizzato/onde trifasiche
Moderato (III)	Sonnolenza, stato soporoso, irritabilità	Iperreflessia	Generalmente assenti	Anormale, rallentamento generalizzato, onde trifasiche
Tardivo (IV)	Comatoso, alterata risposta agli stimoli dolorosi (IVa), nessuna risposta (IVb)	Assenti	Decerebrazione/decorticazione	Anormale, molto lento, attività $\delta$

Tabella 1. Da voce bibliografica 4, modificato.



**Figura 1.** Eziologia dell'insufficienza epatica acuta nei bambini da 0 a 3 anni. Da voce bibliografica 1, modificato.



**Figura 2.** Eziologia dell'insufficienza epatica acuta nei bambini da 3 a 18 anni. Da voce bibliografica 1, modificato.

miliare può rivelare la presenza di malattia di Wilson o di altre malattie metaboliche, epatiti virali, patologie autoimmunitarie o presenza di consanguineità.

Il quadro clinico è molto vario. L'ittero è il sintomo più frequente all'esordio, essendo presente nel 68% dei bambini. Altri segni includono l'epatomegalia, l'ascite e le manifestazioni iniziali di encefalopatia epatica: pianto inconsolabile, alterazioni del sonno, difficoltà di attenzione, seguiti da sonnolenza, stupore e infine stato comatoso (Tabella I)<sup>4</sup>.

Gli esami di laboratorio urgenti necessari per l'inquadramento iniziale del bambino comprendono, oltre agli indici di danno epatico (AST, ALT, LDH,  $\gamma$ GT, ALP), i test che valutano l'attività sintetica epatica (INR, glicemia, ammoniemia, albumina, bilirubina coniugata), l'emogasanalisi, gli elettroliti (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), l'azotemia, la creatinemia.

Gli esami utili all'identificazione delle cause di ALF, orientati in base all'età del paziente, comprendono la ricerca dei marker virali (virus A, B, C, D, E, EBV, CMV, adenovirus, HSV 1, HSV 6), la misurazione dei livelli plasmatici di paracetamolo e lo screening tossicologico urinario, la ricerca di autoanticorpi (ANA, ASMA, LKM) nel sospetto di un'epatite autoimmune.

Le indagini metaboliche includono la determinazione dei livelli di lattato, piruvato e corpi chetonici nel plasma, il succinilacetone nelle urine, l'aminoacidemia, gli acidi organici urinari

(compreso l'acido orotico) e il profilo delle acilcarnitine plasmatiche. Inoltre sono importanti la ceruloplasmina e la cupruria delle 24 ore nei bambini più grandi per escludere la malattia di Wilson, i livelli di sideremia e ferritinemia per i neonati con sospetta emocromatosi neonatale. Infine la ricerca di sostanze riducenti nelle urine può essere utile nel sospetto di intolleranza ereditaria al fruttosio o galattosemia.

Tra le indagini strumentali ha un ruolo importante il monitoraggio ecografico delle dimensioni epatiche. La risonanza magnetica e la TC con mezzo di contrasto possono fornire elementi indicativi di complicanze cerebrali. La biopsia epatica consente la tipizzazione istopatologica<sup>5</sup>.

### QUANDO PENSARE A UN TRASFERIMENTO TEMPESTIVO DEL PAZIENTE?

Le principali cause di morte da ALF sono l'edema cerebrale, la sepsi e la MOF (*multiorgan-failure*). Sono comuni le complicanze metaboliche come l'ipoglicemia, le alterazioni dell'equilibrio acido-base (principalmente alcalosi respiratoria) ed elettrolitiche (iponatriemia, ipopotassiemia, ipofosfatemia). Tra le complicanze d'organo sono frequenti l'insufficienza respiratoria (che richiede ventilazione meccanica assistita) e l'insufficienza renale (sindrome epato-renale). La coagulopatia si manifesta prevalentemente con sanguina-

mento gastrointestinale e può rappresentare una possibile causa di morte.

Il trattamento dell'ALF si avvale di terapie specifiche e di terapie di supporto non specifiche, ma il trapianto di fegato rappresenta la più importante terapia salva-vita in questi bambini. L'inserimento tempestivo in lista d'attesa deve essere fatto appena sussistono le condizioni<sup>6</sup>.

I dati del PALFSG hanno evidenziato che un livello di bilirubina  $\geq 5$  mg/dl associato a un INR  $\geq 2,55$  e a segni di encefalopatia epatica (Tabella I) sono fattori di rischio predittivi di morte o di necessità di trapianto epatico<sup>3</sup>.

Più recentemente è stato elaborato un sistema di *Liver Injury Unit Score* che prende in considerazione i valori di bilirubina totale, INR e ammoniemia, sia basali che all'acme, che sembra essere efficace nel predire l'outcome dopo il trapianto, ma sono necessari altri studi per confermare questi dati<sup>7</sup>.

In realtà, si ritiene importante prevenire l'*end-stage* della patologia epatica acuta avviando un rapido *management* iniziale del paziente e predisponendo con l'appropriato tempismo il trasferimento rapido del paziente presso centri di riferimento per il trapianto di fegato.

### CASI CLINICI

Presentiamo due casi di ALF significativi, giunti alla nostra osservazione in tempi differenti, accomunati dal de-

corso rapido e imprevisto della patologia, ma distinti per la gestione iniziale del paziente e per l'evoluzione del quadro clinico e prognostico.

#### Primo caso

CM è un bambino di 11 anni che giunge alla nostra osservazione per iperpiressia (acme a 40 °C), linfoadenopatia sotto-angolo-mandibolare e ascellare, epatosplenomegalia importante con ittero cutaneo e mucoso. La sintomatologia è iniziata sei giorni prima del ricovero e a domicilio ha assunto antibioticotierapia e paracetamolo. Gli esami praticati all'ingresso documentano ipertransaminasemia, aumento delle  $\gamma$ GT, ipergammaglobulinemia e una coagulazione nella norma.

Lo screening infettivologico è nega-

tivo per i virus epatotropi, ma si rileva la presenza di anticorpi VCA IgM positivi per mononucleosi infettiva con VCA IgG e Ab EBNA IgG negativi. È presente anche una marcata riduzione del complemento, in particolare del C3. Si avvia una terapia di supporto e antivirale ma nei giorni successivi si assiste al progressivo decadimento delle condizioni generali e a un importante aumento degli indici di citolisi epatica, del PT-INR e del PTT. Si inizia il trattamento con fattori della coagulazione e plasma fresco congelato e si contatta un centro trapianti della penisola per organizzare il trasferimento del paziente. Ma nel giro di pochissime ore la situazione, apparentemente sotto controllo fino ad allora, evolve repentinamente con comparsa di edemi, vomito caffeeano, obnubilamento del sensorio, dispnea e convulsioni generalizzate di tipo tonico-clonico, ipoglicemia e acidosi metabolica. Il bambino viene trasferito in un reparto di Terapia Intensiva dove, dopo poche ore andrà incontro ad exitus. Sono trascorsi 15 giorni dall'inizio dei sintomi e 9 dopo il ricovero.

#### Secondo caso

SV, di 11 anni, viene ricoverata per riscontro occasionale di una colorazione itterica muco-cutanea.

La paziente e i genitori negano l'assunzione di sostanze e/o farmaci capaci di determinare i sintomi. Il fratello di 20 anni risulta affetto da talassemia major ed epatite tossica non meglio precisata.

Al momento del ricovero la bambina si presenta apiretica e in condizioni generali discrete. La cute è pallida e itterica come anche le sclere. Gli esami ematochimici mostrano un aumento della bilirubinemia diretta, delle transaminasi e delle  $\gamma$ GT. La coagulazione mostra un lieve allungamento del PT e del PTT.

Si avviano le indagini virali, immunologiche e metaboliche per escludere le altre cause più comuni di epatite acuta. I marker virali risultano tutti negativi, come anche l'autoimmunità epatica, eccetto una debole positività degli anticorpi ANA e lieve positività degli ASMA a basso titolo, di significato to-

talmente aspecifico. L' $\alpha$ -fetoproteina e la ceruloplasmina ematiche sono nella norma. Anche l'ammoniemia e l'amilase sono nei range.

A una prima indagine ecografica il fegato appare di dimensioni regolari, con ecostruttura conservata e assenza di lesioni focali, mentre con l'andare dei giorni si osserva la comparsa di una banda iperecogena in sede pericolistica dello spessore di circa 15 mm.

Durante il ricovero si verifica un costante peggioramento delle condizioni cliniche, dello stato coagulativo, oltre a una riduzione importante delle transaminasi e delle colinesterasi e a un aumento dell'ammoniemia.

Si dispone l'immediato trasferimento con il soccorso aereo presso un Presidio Ospedaliero con Centro-Trapianti dove la paziente è inserita in lista attiva per trapianto di fegato urgente e viene eseguita biopsia epatica che documenta un quadro di epatite acuta con necrosi submassiva, e senza segni di fibrosi pregressa. Il trapianto di fegato viene eseguito 11 giorni dopo l'esordio della sintomatologia e 5 giorni dopo il trasferimento dalla nostra clinica.

#### Indirizzo per corrispondenza:

Anna Paola Pinna

e-mail: [annapaola\\_pinna@yahoo.it](mailto:annapaola_pinna@yahoo.it)

#### Bibliografia

1. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute Liver Failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401-15.
2. Narkewicz MR, Dell'Olio D, Karpen SJ, et al.; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr* 2009;155:801-6.
3. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
4. Mousaki M, Ng VL. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Med* 2010;11:198-206.
5. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-6.
6. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:584-8.
7. Lu BR, Gralla J, Liu E, Dobyns EL, Narkewicz MR, Sokol RJ. Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1140-5.

#### MESSAGGI CHIAVE

- L'ALF in età pediatrica si caratterizza per la presenza di un danno acuto del fegato, in assenza di malattia epatica cronica, associato a coagulopatia resistente al trattamento con vitamina K (INR  $\geq 1,5$  in presenza di encefalopatia epatica o  $\geq 2,0$  indipendentemente dalla presenza di encefalopatia).
- Il quadro clinico variabile si presenta più spesso con ittero, epatomegalia, ascite, encefalopatia epatica. Le manifestazioni iniziali di encefalopatia (grado I-II) sono difficilmente valutabili nel bambino, mentre i segni eclatanti (grado III-IV) sono infrequenti e tardivi.
- L'inquadramento diagnostico necessita di esami ematochimici iniziali volti a valutare la funzionalità epatica e altri specificamente indirizzati a individuare l'eziologia del danno epatocitario. Una parte considerevole (30-50%) dei casi di ALF in età pediatrica risulta però di origine indeterminata.
- La gestione del bambino con ALF prevede l'avvio tempestivo di una terapia specifica quando disponibile (overdose di paracetamolo, malattie metaboliche) e un monitoraggio intensivo volto alla prevenzione e trattamento precoce delle complicanze, soprattutto edema cerebrale e sepsi. È fondamentale una precoce individuazione dei pazienti che devono essere avviati al trapianto epatico.