

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale

Dipartimento di Scienze Chirurgiche

## EPATECTOMIA TOTALE CON SHUNT PORTO-CAVA IN EMERGENZA COME STRATEGIA PONTE IN ATTESA DI TRAPIANTO DI FEGATO. L'ESPERIENZA VENTENNALE DEL KING'S COLLEGE HOSPITAL DI LONDRA.

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. FRANCO MOSCA*

**Tutor:**

*Chiar.mo Dott. TOM CHERIAN*

**Specializzando:**

*Dott. NICOLA de'ANGELIS*

**ANNO ACCADEMICO 2010 – 2011**

*a Maria Clotilde, Merina, Giovanna e Gian Luigi*

# INDICE

RIASSUNTO	Pag. 4
ABSTRACT	Pag. 5
INTRODUZIONE	Pag. 6
1.1 ACUTE LIVER FAILURE	Pag. 6
1.2 PRIMARY NON FUNCTION	Pag. 8
1.3 “TLS” ED INSUFFICIENZA MULTI-ORGANO	Pag. 10
1.4 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO EPATICO SUPER-URGENTE	Pag. 14
1.5 ALTERNATIVE TERAPEUTICHE AL TRAPIANTO DI FEGATO	Pag. 17
1.6 L’ANHEPATIC TIME	Pag. 18
MATERIALI e METODI	Pag. 20
RISULTATI	Pag. 21
DISCUSSIONE	Pag. 24
CONCLUSIONI	Pag. 27
TABELLE	Pag. 29
FIGURE	Pag. 37
BIBLIOGRAFIA	Pag. 41

## RIASSUNTO

Il trapianto epatico (Liver Transplantation, LT) è il gold standard nel trattamento di pazienti affetti da malattia epatica acuta e cronica allo stadio terminale. Inoltre, il trapianto epatico super-urgente rappresenta l'unica procedura salva vita nel malato affetto da insufficienza epatica acuta (Acute Liver Failure, ALF). A causa dell'attuale scarsità di donatori, non sempre è possibile, a fronte dell'esigenza, una pronta disponibilità di un organo da trapiantare. La necrosi epatica massiva che si sviluppa in corso di ALF comporta l'esacerbarsi di gravi sintomi sistemici, noti come Toxic Liver Syndrome (TLS), che includono: instabilità emodinamica, acidosi metabolica, insufficienza renale e respiratoria, scompenso multi-organo fino all'exitus del paziente. In pazienti in attesa di LT ed affetti da ALF, o rigetto acuto di organo trapiantato (Primary Non Function, PNF) o trauma epatico maggiore, l'epatectomia totale con derivazione venosa Porto-Cava (Total Hepatectomy and Porto-Caval Shunt, HpcS) può essere considerata come l'ultima risorsa disponibile per stabilizzare il loro quadro clinico. La HpcS permette di creare una finestra temporale, chiamata *anhepatic time* (AT), in attesa che un organo si renda disponibile per eseguire un LT mediante una procedura chirurgica "two-stage". In letteratura però non sono ancora chiari e definiti i parametri entro i quali si può decidere di intraprendere questa difficile strada terapeutica ed inoltre rimane aperto l'interrogativo su quale sia la durata temporale massima a cui un uomo può sopravvivere in assenza di fegato. Questo lavoro di tesi descrive una delle prime e più numerose serie mondiali comprendente 17 pazienti trapiantati in seguito ad un periodo di AT (fino a un massimo di 72 h) presso la "Liver Unit" del King's College Hospital di Londra tra il 1989 ed il 2011. Di questi, 14 pazienti hanno potuto beneficiare del trapianto di fegato e 9 sono sopravvissuti alla procedura completa. La nostra esperienza clinica e gli importantissimi progressi fatti nel campo della terapia rianimatoria attribuiscono alla HpcS un ruolo salva vita pur rimanendo una procedura chirurgica "estrema" in cui è imprescindibile la multidisciplinarietà tra le parti chirurgiche e mediche del team di specialisti che prende in carico il paziente affetto da ALF.

## ABSTRACT[1]

**BACKGROUND:** Patients with acute liver failure (ALF), recipients of liver allografts with primary non-function (PNF), and severe liver trauma patients are accepted candidates for urgent liver transplantation (LT). When no allograft is available, total hepatectomy with portocaval shunt (HpcS) can be performed as a bridge procedure between two-stages LT, in order to avoid the often-fatal toxic liver syndrome (TLS), caused by toxic cytokines released from the necrotic liver. This technique was first described in 1988. However, it remains rarely performed. The present study reports the clinical evolution of a group of patients who, awaiting for LT, underwent HpcS followed by a period of anhepatic time (AT).

**METHODS:** We carried out a retrospective analysis on 17 patients (12 Females 5 Males, mean age 27.9 years, mean BMI 22.4 Kg/m<sup>2</sup>) who had a HpcS and subsequent AT between November 1989 and August 2011. The indications for urgent hepatectomy were the PNF in 4 patients, the ALF in 12 patients, hepatic artery thrombosis in 1 patient. In all procedures, as a first step, the recipient hepatectomy was performed; then an end-to-side portocaval shunt was achieved (HpcS) to have temporarily restoration and decompression of venous blood and avoid reduction of cardiac output. After the period of AT, the liver transplantation was performed in a separate operation (second step).

**RESULTS:** During the AT period (mean time 19h, range 4-72h), the more frequent complications to be managed were the oliguric renal failure and a rise in intracranic pressure. Three patients died before the liver transplantation because of combined cerebral oedema, acute renal failure and bleeding in condition of severe coagulopathy. In the remaining 14 patients, it was possible to perform liver transplantation (12 orthotopic whole liver, and 2 left lateral liver split) after the AT. Six of liver recipients died in the first 90 days after LT for general sepsis or cardiovascular instability. The remaining 8 patients survived the procedure.

**CONCLUSIONS:** In our experience, HpcS can be considered as the last possibility to bridge urgent LT when allografts are not available. In selected patients, this procedure is the only way to avoid the development of TLS. A careful intensive care management, and the minimization of the AT period are extremely important to reduce the morbidity and mortality related to this procedure.

## INTRODUZIONE

L'insufficienza epatica acuta (*Acute Liver Failure*, ALF) è una patologia rara ma che rappresenta una delle emergenze in campo gastroenterologico di più difficile gestione medico-chirurgica. La necrosi epatica acuta che si sviluppa in corso di ALF comporta il rilascio di citochine e mediatori vasoattivi che determinano l'instaurarsi di una *Toxic Liver Sindrome* (TLS), caratterizzata da gravi disturbi extra-epatici che possono degenerare irreversibilmente in uno scompenso multiorgano. La mortalità in corso di ALF veniva stimata tra l'80 ed il 90% dei casi nelle prime serie descrittive riportate in letteratura [2-4]. Nell'ultimo decennio questi dati sono profondamente cambiati grazie all'introduzione del trapianto di fegato (*Liver Transplantation*, LT) ed alla possibilità di diagnosi eziologiche più tempestive e precise. La sopravvivenza post-LT si assesta oggi tra il 65 e l'80% di tutti i pazienti trattati [5-7]. Il fattore che quindi condiziona la prognosi del malato è la disponibilità in tempo reale di un donatore di organo.

### 1.1 ACUTE LIVER FAILURE

*Acute liver failure* (ALF) è un'entità clinica, definita per la prima volta alla fine degli anni sessanta da Trey e Davidson [8] come un alterato stato mentale protratto per almeno 8 settimane dal manifestarsi del primo sintomo neurologico, in pazienti con una storia clinica silente per malattie epatiche acute e/o croniche [9]. Nel corso degli anni si sono susseguite una serie di nuove definizioni improntate ad una più precisa classificazione dei sintomi, ma tutt'ora non esiste una nomenclatura universalmente accettata. Per Bernuau [10] l'ALF può essere sotto-classificata in tre principali tipi: *fulminant*, in cui l'encefalopatia si stabilisce entro 2 settimane dal

manifestarsi dell'ittero, *sub-fulminant*, con un corteo sintomatologico di encefalopatia dopo 2 settimane ed entro 3 mesi dalla comparsa dell'ittero, e *late onset*, definito come il manifestarsi di alterati stati mentali tra le 8 e le 24 settimane dall'instaurarsi dello stato itterico. Attualmente, una delle classificazioni maggiormente in uso nella pratica clinica, specie anglosassone, è quella riportata da O'Grady [11], che individua tre principali sottoclassi di ALF basate sulla durata dell'intervallo tra la comparsa di ittero e lo sviluppo di sintomi encefalopatici: *hyperacute* (entro una settimana), *acute* (tra l'ottavo ed il ventottesimo giorno) e *subacute* (tra il ventinovesimo giorno ed e la dodicesima settimana).

Negli ultimi quarant'anni di ricerca non è stato possibile raccogliere cifre certe sull'incidenza annua dell'ALF, perché in nessuna organizzazione sanitaria mondiale esistono registri dedicati o programmi di sorveglianza specifici. Si è quindi dovuto ricorrere ad eseguire stime partendo dai singoli programmi di trapianto epatico e dalle segnalazioni di ospedali o presidi sanitari. Durante uno dei più importanti workshop dedicati all'ALF nel 1995, fu possibile stimare un'incidenza annua negli USA tra i 2.300 ed i 2.800 nuovi casi per anno [12], rappresentanti circa il 6% di tutte le indicazioni al LT urgente. Si stimò che l'ALF rappresentasse lo 0.1% di tutte le morti annue [13]. L'Acute Liver Study Group (ALSG) a partire dal 1998 riconsiderò queste stime mediante uno studio prospettico multicentrico eseguito su 17 Tertiary Care Centre negli USA che definirono e monitorarono le diagnosi di ALF stimandone un'incidenza di circa 2.000 casi annui (1000 adulti e circa 600 pediatrici) [7].

Una classificazione delle cause di ALF può essere riassunta nello schema ABCDEF (Tabella 1). Le differenti eziopatogenesi hanno un'incidenza strettamente correlata al periodo della diagnosi, al profilo del paziente ed all'area geografica di appartenenza [14]. Negli USA, le prime serie descrittive individuavano le epatiti,

specie quella B, tra le cause della quasi totalità delle ALF. Gli studi retrospettivi dell'ultimo decennio mostrano invece un cambiamento nella diagnosi eziologica delle ALF, e individuano come principali fattori scatenanti i sovradosaggi di Paracetamolo (responsabili di circa il 39% dei casi), e le reazioni idiosincrasiche a farmaci e/o tossine esogene (circa il 13%). Il 17% dei casi rimane però indeterminato [7, 15]. Rare cause di ALF possono inoltre ricondursi a manifestazioni acute del Morbo di Wilson o cause di origine vascolare. Tra queste si possono annoverare la Sindrome di Budd-Chiari, la Trombosi delle Vene Sovra-Epatiche e più raramente la Trombosi Portale [16, 17]. Un esempio della correlazione tra la causa di ALF e l'area socio-geoeconomica indagata può essere meglio compresa se si analizza il dato relativo all'overdose da Paracetamolo, che sfiora il 70% di tutte le cause in UK ed è praticamente assente nei paesi in via di sviluppo, dove invece si trova una maggiore incidenza di Epatiti acute A/E come cause di ALF [18]. L'individuazione del fattore eziologico e della conseguente velocità evolutiva della malattia sono fondamentali per la scelta del corretto percorso terapeutico oltre ad essere i principali fattori predittivi della prognosi del malato. Generalmente, i fattori eziologici che implicano una lenta velocità evolutiva sono quelli correlati alla peggiore prognosi per la sopravvivenza del paziente [14, 19].

## 1.2 PRIMARY NON FUNCTION

*Primary Non-Function* (PNF) è una delle condizioni in cui è necessario un re-trapianto di fegato super-urgente [20]. La PNF venne descritta per la prima volta da Shaw come la più importante causa di rigetto acuto di un organo trapiantato, associato ad un'altissima morbilità e mortalità [21]. Una reale stima sull'entità clinica della



PNF non è possibile per la mancanza di una chiara definizione eziopatogenica, per l'assenza di criteri diagnostici universali e per una forte discrepanza tra i dati in letteratura. Diverse definizioni di PNF si sono rincorse negli anni, come “rigetto epatico acuto con elevazione degli indici di citolisi epatica, assenza o scarsa produzione epatica di bile, encefalopatia e coagulopatia” [22], “ridotta funzionalità epatica precoce” [23], o “insufficienza epatica post-trapianto con evidenza istopatologica di necrosi tissutale epatica di cui non è possibile indentificare una precisa causa tecnica” [24]. La United Network for Organ Sharing (UNOS) definisce la PNF come il rigetto di un organo trapiantato entro 7 giorni dalla sua rivascularizzazione, condizione che comporta o il re-trapianto o la morte del paziente. Un recente report dell'European Liver Trasplant Registry ha proposto di considerare fino a 30 giorni il limite temporale massimo per definire il rigetto acuto dell'organo trapiantato.

A questa difficile e non univoca definizione della PNF corrisponde una grande eterogeneità di dati in letteratura. I lavori pubblicati di tipo descrittivo-retrospettivo si basano su diagnosi per esclusione ed assestano l'incidenza clinica della PNF tra il 0.6% ed il 24% di tutti i LT eseguiti [22, 23, 25]. Per alcuni autori, l'incidenza della PNF è un dato da considerarsi in aumento nell'ultimo decennio, compatibilmente con la carenza di organi trapiantabili che ha comportato l'ampliamento dei criteri per la donazione degli stessi. L'espansione dei criteri ha riguardato l'aumento del range di età del donatore, la possibilità di espianto a cuore non battente, la donazione da vivente e lo split epatico [26, 27]. Sembrano invece essere stati universalmente individuati i fattori di rischio predisponenti la PNF (Tabella 2), che si basano su variabili cliniche e biologiche donatore/ricevente correlate [28-30]. Nonostante esistano trials clinici che riportano un successo terapeutico in corso di PNF mediante

l'utilizzo di prostaglandine, l'unica opzione terapeutica salva vita comunemente accettata rimane il re-trapianto di fegato [23, 29, 31].

### 1.3 TOXIC LIVER SYNDROME E SCOMPENSO MULTI-ORGANO

I sintomi prodromici di ALF possono essere non correlati tra loro ed aspecifici come affaticamento, nausea, iperpiressia, dolore addominale ed ittero [32]. Questi primi segni di malattia, secondo l'entità del danno tissutale, possono precipitare ed aggravarsi fino a un'encefalopatia epatica severa ed un deficit epatico di sintesi proteica. Alla base di questa funesta evoluzione clinica sembra esserci la *Toxic Liver Syndrome* (TLS) [3], che mediante la liberazione di citochine ed agenti vasomotori può causare una serie di sintomi extraepatici, tutti potenzialmente mortali, quali: coagulopatia intravascolare disseminata, disordini dell'equilibrio acido-base, aumentata suscettibilità alle infezioni, scompenso renale acuto ed insufficienza respiratoria. Se la capacità rigenerativa epatica non riesce a fare fronte al danno necrotico tissutale, la TLS conduce inevitabilmente allo scompenso multiorgano e quindi al decesso del paziente.

L'*encefalopatia* che si sviluppa in corso di ALF comprende 4 differenti stadi di gravità (Tabella 3), da disturbi aspecifici dello stato di veglia fino al coma irreversibile [9]. L'esperienza clinica ha insegnato come sia fondamentale una corretta stadiazione dell'encefalopatia al momento del ricovero del paziente poiché direttamente correlata con la gravità dell'ALF e quindi alla prognosi del malato. L'edema cerebrale sembra essere presente nella quasi totalità dei pazienti affetti da ALF ed inoltre, come emerso dagli studi autoptici realizzati in questi malati, può essere al tempo stesso la causa della morte [33]. Le basi fisiopatologiche di questo

fenomeno sembrano essere riconducibili a meccanismi vasomotori e citotossici che però rimangono ancora poco chiari [34]. L'ipotesi più probabile è stata fornita dalle biopsie encefaliche eseguite in pazienti deceduti per edema cerebrale in corso di ALF. Queste mostrano un rigonfiamento degli astrociti causato dall'accumularsi di glutamina all'interno del citoplasma cellulare. La glutamina è il prodotto della detossificazione dell'ammonio che aumenta in corso di ALF [35-37]. Clinicamente il paziente affetto da edema cerebrale mostra una rigidità muscolare generalizzata, perdita del riflesso pupillare ed ipertensione sistemica con bradicardia (Riflesso di Cushing). Per eseguire una corretta stadiazione e quindi trattare al meglio l'encefalopatia, occorre monitorare la pressione intra-cranica (ICP) [38]. Questa misura si ottiene posizionando un catetere epidurale e/o sub-durale capace di registrare la variazione della pressione liquorale. E' inoltre raccomandato nella pratica clinica l'utilizzo di un catetere all'interno del bulbo giugulare per calcolare la differenza di pressione di ossigeno tra sistema arterioso e venoso, parametro indiretto del consumo cerebrale di ossigeno e del flusso ematico cerebrale [39]. La Pressione di Perfusion Cerebrale (CPP) si ottiene sottraendo la ICP alla pressione arteriosa media. Questo parametro diventa fondamentale nelle indicazioni al trapianto super-urgente. Due ore o più con una CPP  $\leq$  60 mmHg diventano di fatto una controindicazione al trapianto di fegato, in quanto una compromissione irreversibile della funzione cerebrale è altamente probabile [12]. Gli accorgimenti terapeutici che possono essere utilizzati contro lo sviluppo e l'accrescersi di edema cerebrale includono il posizionamento nucale in flessione di 20°-30°, l'assenza di stimoli uditivi/cinetici e l'uso di soluzioni iperosmotiche come il mannitolo. Controverso invece rimane l'utilizzo dell'ipotermia (a 32-33°C) che sembra fermare, nel modello sperimentale animale ed in alcune mini-serie pubblicate, l'incremento della ICP [40, 41]. I

maggiori rischi associati a questa procedura sono aritmie cardiache, infezioni e sanguinamenti gastrointestinali causati dall'aggravarsi della concomitante coagulopatia in seguito a ipotermia [42].

La *coagulopatia* è un'altra conseguenza funesta della TLS. Il fegato infatti è il fisiologico produttore di numerose proteine implicate nel corretto funzionamento della coagulazione e della fibrinolisi. L'ALF provoca un'insufficienza di sintesi proteica epatica da cui origina una disfunzione dell'aggregazione piastrinica ed una diminuzione plasmatica del fibrinogeno e dei i fattori della coagulazione II, V, VII, IX e X [43]. Tale carenza provoca un'errata attivazione della cascata coagulativa con relativo aumento del tempo di protrombina (*Prothrombine Time*, PT), che può manifestarsi clinicamente con una coagulazione intravascolare disseminata [44, 45]. Il PT è uno dei valori più importanti per valutare l'indice di funzionalità epatica residua ed è fondamentale per il monitoraggio dell'evoluzione clinica dell'ALF. Per non alterare i valori del PT, si sconsiglia quindi di somministrare al paziente plasma fresco se non in caso di strettissima necessità come nei sanguinamenti intestinali massivi. Lo stesso principio può valere per quanto riguarda le trasfusioni di piastrine, da raccomandarsi solo in caso di valori minori a  $50 \times 10^9/L$  [46]. Attualmente sono in corso numerosi trials clinici sul razionale dell'utilizzo del fattore VII ricombinante e sulla sua corretta posologia in caso di uso terapeutico [47, 48].

La vulnerabilità alle *infezioni* a cui sono soggetti i pazienti affetti da ALF, può rappresentare un fattore determinante la prognosi del malato. Circa l'80% dei pazienti con ALF sviluppano infezioni dell'apparato respiratorio o delle vie urinarie. Inoltre, una setticemia generalizzata può manifestarsi nel 20-25% dei casi [49, 50]. La suscettibilità immunologica sembra essere ricondotta ad una disfunzione reticolo-endoteliale combinata con una ridotta capacità di opsonizzazione [51]. Le specie

batteriche Stafilo e Streptococciche ed in genere i gram negativi sono i principali patogeni sostenitori delle infezioni [49]. Nella gestione clinica del paziente si consiglia sempre il monitoraggio colturale con antibiogramma sierico e liquorale in caso di peggioramento clinico del malato. Oltre a misure preventive come la detersione cutanea prima di punture/incanulazioni venose ed il lavaggio con saponi antisettici delle mani degli operatori sanitari, sembra anche essere vantaggioso l'uso di una profilassi antibiotico-terapeutica a largo spettro con durata di 24-48 ore (per es. con cefalosporine di terza generazione e vancomicina) [52]. Nel lungo periodo possono inoltre manifestarsi infezioni fungine, spesso sostenute da *Candida Albicans*, specie nei pazienti con scompenso renale e terapia antibiotica di lunga durata [53].

*L'instabilità emodinamica e l'insufficienza cardio-respiratoria* possono essere complicanze mortali di TLS, caratterizzate da vasodilatazione sistemica, ipotensione ed aumento compensatorio della gittata cardiaca. Inoltre sembra coesistere anche una diminuzione dell'utilizzo di ossigeno da parte dei tessuti, che causerebbe una severa ipossia ed acidosi cellulare [54]. La progressiva diminuzione delle resistenze vascolari periferiche ed il conseguente determinarsi di edema polmonare, può causare una sindrome da distress respiratorio acuto, che oltre a rappresentare una controindicazione al trapianto di fegato, può essere causa del decesso del paziente [55]. Data l'importanza fondamentale della corretta terapia infusiva, è consigliato l'utilizzo di un catetere di Swan-Ganz ed un monitoraggio completo emodinamico per supportare in tempo reale gli scompensi del sistema cardio-vascolare. Generalmente la rianimazione polmonare a cui sono soggetti i pazienti affetti da TLS, si avvale di ventilazione a pressione espiratoria positiva per incrementare la  $FiO_2$  tissutale. Questo meccanismo ventilatorio sembra però facilitare una diminuzione della gittata cardiaca e un aumento dell'ICP [46].

Diversi *disordini metabolici* si instaurano in corso di TLS: insufficienza renale acuta, ipoglicemia, squilibri idro-elettrolitici e pancreatite acuta. L'insufficienza renale acuta è presente nel 40-50% dei casi (fino al 70% nei casi da intossicazione da paracetamolo), assumendo un carattere predittivo negativo in termini di sopravvivenza [56, 57]. In genere è sostenuta da molteplici quadri fisiopatologici quali necrosi tubulare acuta, sindrome epato-renale, necrosi da tossine esogene e reazione ad antibiotici o mezzo di contrasto [58]. Per monitorare l'andamento della funzione renale si consiglia l'utilizzo della creatininemia, in quanto rappresenta l'indicatore sierico più sensibile dell'urea plasmatica aumentata dall'ALF. Vitale per il paziente è una diagnosi precoce e una cura tempestiva dell'insufficienza renale mediante un adeguato supporto di liquidi, un corretto equilibrio idro-elettrolitico e/o l'utilizzo della dialisi, preferibilmente mediante filtrazione continua [59]. Il 45% dei pazienti affetti da TLS mostra stati ipoglicemici protratti direttamente proporzionali con l'entità della necrosi epatica tissutale. Tale danno provoca uno sconvolgimento dei meccanismi di glicogenolisi, gluconeogenesi e deficit della risposta insulinica [60]. Una rara complicanza che può intercorrere in corso di TLS è la pancreatite acuta necrotizzante che sembra essere sostenuta da ipossia tissutale ed è correlata ad un'altissima mortalità [61].

#### 1.4 INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO EPATICO SUPER-URGENTE

Il *trapianto epatico* super urgente rappresenta l'unica possibilità terapeutica per aumentare la sopravvivenza del paziente in caso di all'ALF, PNF o trauma epatico [2, 6, 14, 62, 63]. La prognosi di questi malati dipende da molti fattori tra cui l'agente

eziologico in causa, l'età del paziente ed il grado di encefalopatia sottostante. La corretta stadiazione e la successiva terapia medico-chirurgica deve essere eseguita in centri dedicati con alto grado di specializzazione e sufficiente casistica [57, 64]. In pazienti affetti da ALF, la decisione di ricorrere al LT deve confrontarsi con la possibilità della spontanea guarigione mediante rigenerazione epatocitaria. Considerando la mortalità in corso di ALF, che interessa l'80-90% di tutti i pazienti non trapiantati, il punto critico terapeutico è la corretta individuazione del candidato a LT. Data la scarsità attuale del patrimonio di donatori d'organo, diventa fondamentale evitare sprechi e quindi utilizzare organi soltanto nei casi in cui un nuovo fegato sia in grado di rendere reversibile la patologia di base [46].

A partire dagli anni '80, la ricerca scientifica si è concentrata sul cercare di stabilire criteri certi e sostenuti da evidenza statistica da potere usare come indicatori sensibili nella scelta del candidato al LT. Nel 1989, O'Grady et al. [18] pubblicarono "The King's College Criteria for Liver Trasplantation" (Tabella 4), uno studio retrospettivo con analisi multivariata dei dati che individuava come variabili significative prognostiche l'eziologia della ALF, l'età del paziente, la durata dell'ittero, la bilirubina totale, il PH arterioso, il PT e la creatininemia. Questi criteri permettono al medico che riceve per primo un paziente affetto da ALF di orientare in pochi minuti la scelta terapeutica, così da rendere più tempestivo l'eventuale trasferimento in un centro trapianti e l'immediato inserimento nella lista dei pazienti in attesa di LT [65]. I criteri del King's College riconoscono due separati gruppi di ALF: *paracetamolo indotte* e *paracetamolo non indotte*. Nelle ALF paracetamolo indotte esistono due criteri principali per l'indicazione al LT: un PH arterioso minore di 7.3, indipendentemente dal grado di encefalopatia, oppure un PT maggiore di 100 secondi ed una creatininemia maggiore di 3.4 mg/dL in pazienti con Grado III o IV di

encefalopatia. In tutte le altre cause di ALF, il LT è indicato in caso di un PT maggiore di 100 secondi, indipendentemente dal grado di encefalopatia, oppure in presenza di tre delle seguenti condizioni: età minore di 10 anni o maggiore di 40, epatiti non A e non B, reazione idiosincrasica a farmaci, ittero presente da più di 7 giorni prima della comparsa di encefalopatia, PT maggiore di 50 secondi o bilirubina sierica maggiore di 18 mg/dL. Attualmente non ci sono criteri che sembrano essere migliori di quelli forniti dal King's College [32, 66].

Nell'ultima decade si sono ricercati ulteriori fattori predittivi sierici, radiologici o istologici cercando di rendere sempre più sensibili gli strumenti per la scelta terapeutica in caso di ALF. La biopsia epatica è stata proposta e poi scartata per la bassa sensibilità della procedura e la pericolosità della manovra stessa, che è associata ad un elevato rischio di sanguinamento. La prova istologica, che rappresenta un'importante fonte sull'eziologia ed il grading della necrosi cellulare, può però celare numerosi falsi negativi in quanto è lasciato puramente al caso l'area in cui si effettua la biopsia epatica, sia essa un'area necrotica o rigenerativa [67]. Alcune equipe hanno provato ad introdurre un follow-up morfo-volumetrico epatico con Tomografia Assiale Computerizzata (TAC). Questo procedimento, oltre a non fornire informazioni dirette e precise sull'entità del danno epatico, è stato ritenuto pericoloso per l'esposizione a variazioni pressorie e cardiovascolari dovute all'esigenza di trasporto e di mobilitazione del paziente per eseguire l'esame radiologico [68, 69]. Nelle ALF paracetamolo dipendenti un utile marker sierico può essere l'alfa-feto-proteina ( $\alpha$ FP), che sembra esprimere un valore prognostico positivo se superiore a 3.9  $\mu$ g/L durante il primo giorno dopo il picco dell'alanina aminotransferasi [70, 71].

Le controindicazioni al LT super-urgente in corso di ALF sono sostanzialmente in linea con quelle riportate per LT in patologie epatiche degenerative croniche. Queste



comprendono: neoplasie extra-epatiche, setticemie extra-epatiche non controllate, compromissione irreversibile della funzione cerebrale ed edema cerebrale non responsivo a terapia farmacologica con ICP  $\geq 50$  mmHg o CPP  $\leq 40$  mmHg [46].

## 1.5 ALTERNATIVE TERAPEUTICHE AL TRAPIANTO DI FEGATO

Nonostante il trapianto di fegato sia l'unica terapia riconosciuta e validata in corso di ALF, la carenza di donatori ha spinto la ricerca verso alternative tutt'ora in corso di sperimentazione. Il LT ausiliario consiste nell'utilizzare un organo posizionato in maniera orto o etero topica lasciando in situ il fegato nativo. Questa opzione consente un supporto di sintesi proteica in fase di necrosi tissutale acuta ed evita gli effetti di una terapia immunosoppressiva a lungo termine. Una volta risolta l'insufficienza epatica, infatti, il fegato ausiliario trapiantato viene rimosso. Questa tecnica, seppur descritta in rarissimi casi, sembra essere maggiormente efficace nelle ALF causate da epatiti autoimmuni o virali e in pazienti sotto i 30 anni d'età. Bisogna però specificare che questo sottogruppo di malati corrisponde a quello con migliore prognosi in generale [72, 73]. L'utilizzo di device ibridi meccanico-biologici volti a riprodurre "un fegato artificiale", è stato applicato sotto forma di meccanismi di supporto per emofiltrazione, emodialisi, plasmferesi e filtri antitossine. Nessuno studio ha però dimostrato un reale ed evidente impatto prognostico positivo in termini di sopravvivenza nella ALF [74-76]. La possibilità di trapianto epatico cellulare tramite insemensazione portale come stimolo per una più veloce rigenerazione sembra essere un'affascinante strada per il futuro ma non ancora percorribile per gli attuali deficit laboratoristici [77]. Da ultimo, considerando i progressi dell'ingegneria genetica,

potrebbe essere preso in considerazione anche lo xenotrapianto da maiale nonostante i difficili problemi in termini di rigetto acuto trans-specie [78].

## 1.6 L'ANAHEPATIC TIME

*Anahepatic Time* (AT) può essere definito come un'opzione terapeutica alternativa e/o una procedura "ponte" in assenza di un fegato trapiantabile [14]. L'AT consiste nella realizzazione di un'epatectomia totale con derivazione venosa Porto-Cava (*Total Hepatectomy and Porto-Caval Shunt*, HpcS) in attesa di LT (Figura 1). Questa strategia estrema definita anche come LT in due tempi ("Two-stage Procedure") venne descritta per la prima volta nel 1988 da Ringe [3] e realizzata su un paziente affetto da PNF. L'aspetto rivoluzionario di tale opzione terapeutica consisteva nello stravolgere il principio, che fino a quell'epoca aveva guidato la standardizzazione della tecnica di LT, ovvero l'essenziale disponibilità di un organo prima di procedere ad un'epatectomia totale [79]. Il trapianto epatico in due tempi sottolinea di fatto un argomento molto attuale: in certi casi l'esigenza di trapianto non è correlata all'immediata disponibilità di organo trapiantabile. Questi concetti diventano clinicamente incalzanti quando ci si trova in corso di TLS con scompenso multiorgano. Empiricamente, Ringe propose l'HpcS come procedimento estremo per interrompere il precipitare di una TLS. Il razionale si basava sull'avulsione del fegato nativo, produttore di fattori citotossici, per allungare la sopravvivenza del paziente e stabilizzarne l'andamento clinico. Negli anni che seguirono la prima HpcS, la letteratura si espresse dapprima definendola come un'opzione terapeutica puramente aneddotica [46], per poi riconoscerne il ruolo "salva vita" in condizioni urgenti [80, 81]. I pazienti che possono beneficiare di una HpcS sono in genere affetti da ALF,

PNF o trauma epatico [2, 81-86]. Nelle prime serie e nei case report pubblicati, l'AT sembra correggere o quantomeno attenuare gli effetti della TLS farmaco-resistente in più della metà dei pazienti sottoposti ad HpcS [2, 87]. Rimangono tuttora aperti molti interrogativi evidenziati dagli stessi interpreti di questa scelta terapeutica. Ad esempio, non si conoscono ancora le cause della variabilità individuale nella risposta all'AT nei pazienti trattati. Nonostante la mancanza di conoscenze certe, si possono però considerare alcune osservazioni cliniche che individuano come fattore prognostico predittivo negativo la presenza di insufficienza renale acuta in corso di AT [88]. Rimane ancora non chiaro se esista o meno un periodo temporale oltre il quale non è possibile spingersi nella rianimazione del paziente in AT. Attualmente, esistono case report che mostrano una sopravvivenza fino a 67 ore in pazienti adulti in AT, che hanno potuto in seguito beneficiare di trapianto epatico sopravvivendo alla procedura completa [84].

Negli ultimi anni lo sforzo di riprodurre l'AT sul modello animale ha certamente contribuito a stabilire un protocollo terapeutico medico standardizzato oltre a testare l'efficacia di meccanismi extracorporei di supporto, come l'emodialisi e la plasmaferesi [89, 90]. Lo studio del modello animale, a distanza di anni, sembra avere sufficientemente suffragato l'intuizione clinica di Ringe su cui era stata eseguita la prima HpcS. La lacuna conoscitiva e statistica che non siamo ancora in grado di colmare attribuisce, di fatto, all'esperienza del singolo chirurgo trapiantologo la responsabilità di intraprendere l'AT su basi principalmente empiriche.

## MATERIALI E METODI

Sono stati raccolti ed analizzati retrospettivamente i dati riguardanti una serie consecutiva di 17 pazienti (12 donne e 5 uomini; età media 27.9 anni; range di età 1-62 anni; indice di massa corporea medio di 24.4 Kg/m<sup>2</sup>) operati presso la “Liver Unit” del King’s College Hospital di Londra (Direttore Prof. N.Heaton) tra Novembre 1989 e Agosto 2011 (Tabella 5). Il principale criterio di inclusione per questa serie di pazienti è stato l’indicazione urgente a un LT “two-stage”, comprendente l’esecuzione di HpcS con un prolungato AT, seguita da trapianto epatico, non appena un organo fosse stato disponibile. Questa tecnica prevede un primo stage (HpcS) in cui si rimuove il fegato nativo in necrosi in seguito alla legatura e sezione del peduncolo epatico (arteria epatica, vena porta e via biliare principale) e alla preservazione della vena cava su cui si anastomizza la vena porta mediante anastomosi termino-laterale (Figura 1). Durante l’AT il paziente viene trattato e monitorato in terapia intensiva. Non appena un organo è disponibile, il paziente viene sottoposto al trapianto eseguito mediante tecnica ortotopica o split liver (second stage). Tra i criteri di inclusione nella presente serie, non vi sono limiti di età, e sono considerati sia casi pediatrici che adulti. In accordo con i criteri di Ringe et al. [2], le indicazioni al LT super-urgente nelle serie descritte, comprendono: 10 casi di ALF, 4 casi di PNF, 1 caso di trauma epatico, 1 caso di lesione iatrogena delle vie biliari e del peduncolo vascolare epatico, ed 1 caso di trombosi acuta dell’arteria epatica post-trapianto. In tutti i pazienti era clinicamente presente un quadro attivo di TLS. Dei 17 pazienti trattati, 5 erano stati precedentemente sottoposti a LT ortotopico mentre 12 presentavano la patologia sul fegato nativo (10 ALF, 1 trauma, 1 lesione iatrogena delle vie biliari).

## RISULTATI

L'eziologia dell'ALF nei 17 pazienti osservati è risultata riconducibile a overdose di paracetamolo (8 casi), epatite sieronegativa non A, non B (2 casi), trauma epatico maggiore (1 caso), lesione iatrogena delle vie biliari e del peduncolo vascolare epatico (1 caso), epatite B fulminante (1 caso), epatite A fulminante (1 caso), trombosi dell'arteria epatica comune post-LT (1 caso), epatite autoimmune (1 caso) ed atresia biliare primitiva (1 caso). Tutti i pazienti manifestavano un quadro preoperatorio di TLS. I fattori clinici precipitanti che hanno indotto a scegliere l'HpcS associata ad AT come opzione terapeutica in assenza di disponibilità di un fegato trapiantabile, sono stati: edema cerebrale, acidosi metabolica, ipossiemia refrattaria, scompenso multiorgano ed emorragia massiva gastroenterica (Tabella 5).

Del totale dei 17 pazienti sottoposti a HpcS, 14 (82%) hanno terminato la procedura two-stage con conseguente LT. Di questi, 12 pazienti hanno beneficiato di un fegato intero impiantato in posizione ortotopica e 2 pazienti pediatrici hanno beneficiato di un impianto di lobo sinistro derivante da split cadaverico. Tre pazienti (17,6%) non hanno completato la procedura two-stage poiché il decesso è avvenuto durante l'AT (Tabella 5, Figura 2). Nei 14 pazienti sopravvissuti ad HpcS, la mediana dell'AT è risultata essere di 10 ore (media 19 ore, range 4-72 ore) (Tabella 6).

***Sopravvivenza e Mortalità.*** Dei 14 pazienti che hanno beneficiato della two-stage LT, 8 pazienti sono sopravvissuti all'intervento (sopravvivenza a 90 giorni). Del totale dei sopravvissuti, 1 paziente è vivente a 4 mesi dall'intervento (caso # 17 della serie eseguito nel 2011), mentre i rimanenti 7 sono tutti viventi a 5 anni ed hanno una sopravvivenza mediana di 154 mesi. La mortalità peri-operatoria si è attestata sul

17.6% (3 pazienti su 17), e la mortalità post LT sul 43% (6 pazienti deceduti entro 90 giorni dal LT su 14). La sopravvivenza totale dell'intera serie relativa al trattamento completo (HpcS + LT two-stage) è stata del 47 % (8 pazienti su 17). Quest'ultimo dato tiene conto di un paziente operato nel mese di maggio 2011 che attualmente è in buone condizioni di salute.

***Due decenni di LT: una serie storica.*** Se si divide la serie in termini cronologici, si può evitare di incorrere in bias correlati alle tecniche chirurgiche e rianimatorie ampiamente evolute nel corso degli ultimi 20 anni. I dati relativi all'outcome dei pazienti possono essere riconsiderati dividendo la serie in due coorti in ordine temporale e comparando i primi 10 casi eseguiti tra il 1989 e il 1994 con gli ultimi 7 casi, eseguiti dal 1995 a oggi. Nei primi 5 anni, dei 10 pazienti sottoposti ad HpcS, 2 sono morti in AT e 5 nel post LT. Tre pazienti hanno mostrato una sopravvivenza a lungo termine (30% del totale delle procedure eseguite tra 1989 e 1994). Nei successivi 15 anni, dei 7 pazienti sottoposti ad HpcS 6 hanno potuto beneficiare di LT two-stage e 5 hanno mostrato una sopravvivenza a lungo termine (72% del totale delle procedure) (Figura 2).

***Catetere Arterioso Polmonare.*** Durante il ricovero, è stato utilizzato, quando possibile, un catetere arterioso polmonare per registrare le variazioni emodinamiche ed i parametri relativi al trasporto di ossigeno 2 ore prima e 2 ore dopo l'HpcS. Questi dati sono stati correttamente registrati in 8 dei 17 pazienti. L'emodinamica è apparsa stabilizzarsi nell'immediato post HpcS in 5 pazienti su 8, con una diminuzione dell'utilizzo anestesilogico di inotropi positivi di supporto. Il trasporto ed il consumo

di ossigeno è rimasto stabile a bassi livelli probabilmente per una migliore estrazione di ossigeno tissutale. Tale fenomeno ha permesso anche il miglioramento dell'acidosi metabolica sottostante. Cinque dei 7 pazienti con edema cerebrale hanno mostrato una riduzione dell'ICP dopo HpcS (Tabella 7).

*Appunti di Tecnica Chirurgica.* La tecnica chirurgica in tutti i 17 pazienti sottoposti ad HpcS si è avvalsa della medesima anastomosi temporanea termino-laterale portocava, senza mai intercorrere in problemi di realizzazione e/o necessità di sue varianti. Uno shunt veno-venoso sistemico totale si è rivelato necessario in 3 casi durante HpcS ed in ulteriori 6 casi durante LT. In 11 casi di LT l'anastomosi tra vena cava del ricevente e dell'organo del donatore è stata confezionata mediante tecnica "piggy-back", mentre in 3 casi si è optato per un "caval replacement". Al momento dell'impianto epatico sono state realizzate 9 anastomosi biliari termino-terminali sul coledoco del ricevente e 5 anastomosi biliari termino-laterali su ansa intestinale alla Roux. Tutte le anastomosi venose porto-porta sono state eseguite in modalità termino-terminali senza l'uso di graft interposti. Le anastomosi dell'arteria epatica in corso di LT sono state 13 termino-terminali sull'arteria epatica del ricevente ed 1 termino-laterale sul tronco celiaco. Dopo HpcS sono state eseguite 15 chiusure addominali mediante punti cutanei, 1 laparostomia con mesh ed una sintesi fasciale addominale a strati. Dei 14 pazienti sottoposti a LT, 5 hanno beneficiato di una chiusura fasciale addominale a strati ed i rimanenti 9 di una chiusura addominale soltanto del piano cutaneo (delayed abdominal closure).

## DISCUSSIONE

L'ALF, il PNF ed i traumi epatici maggiori sono patologie che espongono il paziente ad un grave pericolo di vita. La necrosi epatica massiva che è alla base di questi differenti stati clinici può precipitosamente condurre ad uno scompenso multiorgano, interessante il sistema cardio-polmonare, vascolare e renale. Questa evoluzione è stata definita come TLS [2]. La base fisiopatologica della TLS può essere attribuita alla liberazione di citochine, agenti vasomotori e mediatori dell'inflammazione da parte delle cellule epatiche del Kupfer [91]. Mediante HpcS o con procedure di devascularizzazione epatica si promuove la rimozione dal circolo ematico di tali mediatori provenienti dal fegato in necrosi, determinando quindi un miglioramento del quadro clinico di scompenso multiorgano [2, 87, 92, 93]. La sopravvivenza del paziente rimane comunque legata alla pronta disponibilità di un fegato da trapiantare.

La possibilità per il paziente di completare LT come procedura "two-stage" appare strettamente correlata all'impatto dell'AT in termini di stabilizzazione del quadro clinico in seguito alla rimozione del fegato nativo necrotico. La letteratura, limitata a piccole serie di pazienti, fornisce esperienze cliniche contraddittorie. Se l'AT non ha rappresentato un beneficio in termini di sopravvivenza per Fernández et al. [91], al contrario, l'HpcS ha determinato in altre serie un evidente miglioramento del quadro clinico in più della metà dei pazienti trattati, rivelandosi un'ottima terapia "ponte" verso LT [2, 82, 87]. All'interno del nostro studio, dei 17 pazienti con TLS ed iniziale scompenso multiorgano, 14 (82%) hanno potuto realmente beneficiare dell'HpcS come terapia "ponte" verso un LT. In corso di AT, più della metà dei pazienti trattati hanno mostrato una risposta positiva alla rimozione dell'organo nativo, con un migliore controllo rianimatorio della ventilazione e dell'emodinamica.



Tale cambiamento ha ridotto o addirittura azzerato l'uso di inotropi positivi. Inoltre, è stato evidente l'impatto sull'ICP, parametro che ha mostrato una tendenza a stabilizzarsi ed in alcuni casi a diminuire. Confrontando la mortalità in corso di AT della nostra serie con quelle descritte in letteratura, il dato appare in linea con le altre esperienze. Dei 3 pazienti deceduti in corso di AT, bisogna evidenziare che 2 arrivavano all'HpcS con i valori più alti di ICP ed il terzo presentava uno scompenso renale acuto farmaco resistente.

Sicuramente nella sopravvivenza in corso di AT svolgono un ruolo fondamentale le condizioni cliniche di partenza del paziente, la durata dello stesso AT, ed altri fattori individuali non ancora identificati. Dei 14 pazienti che hanno completato la two-stage procedure, 8 hanno beneficiato di una sopravvivenza a lungo termine (dopo 5 anni dalla procedura). La sopravvivenza della serie si è quindi attestata al 47%, contro un dato in letteratura che si assesta nelle migliori esperienze >60% [94]. Se però si considera la nostra serie di pazienti divisa in due coorti temporali, quella degli ultimi 15 anni, comprendente 7 pazienti, evidenzia una sopravvivenza del 72%. Sul dato della sopravvivenza gioca sicuramente un fattore temporale legato al management rianimatorio del paziente con l'utilizzo di devices sempre più moderni ed efficaci che permettono migliori plasmaferesi ed emodialisi continue. Parallelamente, anche il fattore empirico legato all'esperienza clinica del singolo centro trapianti potrebbe avere un ruolo determinante sulla prognosi del malato, in quanto su questa si basano ancora i criteri di scelta del candidato all'HpcS.

Considerando i pazienti della nostra serie sopravvissuti a lungo termine (7 casi), l'AT più lungo è stato di 40 ore nel gruppo di pazienti con indicazione a l'HpcS traumatica/iatrogenica, e di 18 ore nel gruppo di pazienti con patologia non traumatica. Questo dato rafforza quanto già è emerso in letteratura, in cui le casistiche

di HpcS e two-stage LT in pazienti affetti da traumi epatici maggiori mostrano una migliore sopravvivenza rispetto alle serie che prendono in esame pazienti affetti da ALF o PNF [95, 96].

Tecnicamente, la HpcS seguita da LT sembra essere una procedura di facile standardizzazione che non implica un'expertise maggiore rispetto alla tecnica classica di trapianto ortotopico. L'anastomosi portocava termino-laterale che viene temporaneamente confezionata in caso di HpcS è la medesima che viene sfruttata da diverse equipe in corso di LT [97, 98]. Nella nostra casistica, questa manovra tesa a ridurre l'ipertensione venosa portale non ha mai causato problemi in corso di confezionamento. Ciò nonostante, in letteratura sono stati proposti recentemente shunt venosi alternativi, come "porta-vena sovraepatica media" per una similitudine di calibro e la possibilità di creare questa anastomosi senza interrompere il flusso ematico cavale [83].

L'utilizzo di laparostomie o chiusure addominali del solo strato cutaneo dopo HpcS o LT, appaiono nella maggior parte dei casi come ottime strategie per permettere in caso di bisogno una veloce ispezione addominale. Inoltre, evitare una chiusura addominale a strati permette una migliore perfusione degli organi addominali per il conseguente abbassamento della pressione intraperitoneale [99]. L'uso della laparostomia in LT è riconosciuta dal 1987 [100, 101].

## CONCLUSIONI

L'HpcS può essere considerata come l'ultima risorsa disponibile per rendere possibile un LT two-stage in casi selezionati in cui, in assenza di un'immediata disponibilità di un organo trapiantabile, persiste una TLS rapidamente deteriorante lo stato clinico generale del paziente. La nostra casistica mostra una sopravvivenza generale a lungo termine all'intera procedura two-stage del 47%, contro una mortalità quasi certa se gli stessi pazienti fossero trattati solo con terapia medica conservativa [2, 3, 94]. In termini di sopravvivenza, l'eziologia della TLS sembra essere un fattore prognostico predittivo. Nello specifico, le cause traumatiche sembrano essere correlate a un migliore outcome della procedura rispetto ad ALF o PNF [2, 86, 96]. Se attuata con un corretto timing, prima delle funeste conseguenze di una TLS conclamata, l'HpcS ha mostrato un impatto positivo sulla stabilizzazione del quadro clinico in più della metà dei pazienti da noi trattati (14 su 17). Questo miglioramento, evidente in termini di diminuzione dell'ICP e di corretta ventilazione del paziente, sembra confermare l'ipotesi che il fegato necrotico, mediante la liberazione di citochine ed agenti vasomotori, sia la causa scatenante di TLS [1, 2, 84]. In termini di sopravvivenza del malato, sono di estrema importanza una terapia intensiva mirata a controllare l'emodinamica e una corretta terapia di supporto mediante l'uso di macchinari per emodialisi e plasmaferesi veno-venosa continua. Inoltre, sono obbligatorie l'attuazione di tutte le norme di precauzione e profilassi antisettiche, oltre ad un corretto e mirato uso della terapia antibiotica [2, 81, 82, 94, 102]. Sicuramente, la variabile che influenza maggiormente la prognosi del malato è la durata dell'AT. Questo parametro è però esclusivamente legato alla disponibilità di organi e perciò non controllabile [2, 94]. Nonostante la procedura di LT two-stage sia stata descritta da più di trent'anni, questa tecnica è raramente eseguita, molto probabilmente a causa

degli interrogativi fisiopatologici che rimangono tuttora insoluti e all'elevata specializzazione richiesta all'equipe operante. Questi fattori sono altresì responsabili della paucità nella casistica riportata in letteratura. A questo si aggiunge l'impossibilità di realizzare, soprattutto per ragioni etiche, trials clinici randomizzati caso-controllo in grado di comparare il trattamento chirurgico di LT two-stage con quello medico conservativo in caso di TLS conclamata. Per rendere in futuro questa estrema opzione chirurgica una tecnica più "prevedibile" e standardizzata, bisognerà attraverso le singole esperienze chirurgiche cercare di individuare i cut-off clinici e biologici per delineare più accuratamente le indicazioni, il corretto timing, i vantaggi ed i limiti del LT two-stage.

## TABELLE

**Tabella 1.**

### **Cause di Epatite Acuta Fulminante**

#### **A. Virali**

HAV, HBV ± HDV, HEV, HSV, CMV, EBV, HVZ,  
Adenovirus, Febbre Emorragica Virale

#### **B. Farmaci e Tossine**

- *Dose Dipendente*: Paracetamolo, Tetracloruro di Carbonio, Fosforo Giallo,  
Amanita Falloide, Tossina del Bacillo Cereus, Sulfonamidi, Tetracicline,  
Ecstasy

- *Idiosincrasica*: Rifampicina, Acido Valproico, Disulfiram, Alotano, Isoniazide,  
NSAID<sub>s</sub>

#### **C. Vascolari**

Insufficienza Cardiaca Destra, Sindrome di Budd-Chiari, Epatite Ischemica,  
Ipertermia Maligna, Malattia Occlusiva Sovraepatica

#### **D. Metaboliche**

Steatosi Epatica Acuta durante la gravidanza, Malattia di Wilson, Sindrome di  
Reye, Galattosemia, Intolleranza Ereditaria al Fruttosio, Tirosinemia

#### **E. Miscellanea**

Setticemia, Epatite Autoimmune, Metastasi Epatiche

#### **F. Indeterminate**

Include Rigetto Epatico Acuto (Primary Non Function, PNF) in paziente  
trapiantato

*Abbreviazioni: HAV, Epatite A; HBV, Epatite B; HCV, Epatite C; HDV, Epatite D; HSV, Herpes Simplex Virus; CMV, Citomegalovirus; EBV, Epstein Barr Virus; HZV, Herpes Varicella Zooster Virus, NSAID<sub>s</sub> Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs.*

**Tabella 2.**

<b>Primary Non Function (PNF): Fattori di Rischio</b>	
<i>Donatore Dipendente</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Età &gt; 50 anni</li><li>• Steatosi epatica macrovescicolare &gt; 30%</li><li>• Sodiemia &gt; 160 mmol/L</li><li>• Tempo di ischemia fredda &gt; 12 ore</li><li>• Metodo di conservazione dell'organo espantato</li><li>• Espianto da cadavere a cuore non battente</li><li>• Sieropositività ad Epatite B e C</li><li>• Split Liver</li></ul>
<i>Ricevente Dipendente</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Condizione clinica generale scadente</li><li>• Presenza di insufficienza renale</li></ul>

**Tabella 3.**

<b>Stadi dell'Encefalopatia Epatica</b>			
<b>Stadio</b>	<b>Stato Mentale</b>	<b>Tremore</b>	<b>EEG</b>
<i>I</i>	Euforia con tendenza a stati depressivi, moderata confusione mentale, deficit cognitivi e disordini del sonno	Assente	Normale
<i>II</i>	Accentuazione dello stadio I con incontinenza degli sfinteri e comportamento inadeguato	Presente	Anormale contraddistinto da onde lente
<i>III</i>	Predominanza di sonnolenza, delirio e confusione mentale	Presente nel paziente cooperante	Sempre Anormale
<i>IV</i>	Non risvegliabile, possibile risposta allo stimolo doloroso	Assente	Sempre Anormale

*EEG: elettroencefalogramma*

**Tabella 4.**

<b>The King's College Criteria for Liver Transplant [18]</b>	
<b>Paracetamolo Indotte</b>	<b>Paracetamolo non Indotte</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- pH &lt; 7.3 (indipendentemente dal grado di encefalopatia epatica)</li> </ul> <p><i>Oppure i 3 seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grado III-IV di encefalopatia epatica</li> <li>- PT &gt; 100 secondi (INR &gt; 6.5)</li> <li>- Creatininemia &gt; 300 µmol/L (3.4 mg/dL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PT &gt; 100 secondi (INR &gt; 6.5) (indipendentemente dal grado di encefalopatia epatica)</li> </ul> <p><i>Oppure 3 dei seguenti criteri:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Età &lt; 10 o &gt; 40 anni</li> <li>- Eziologia (epatite non A-non B, alotano, malattia di Wilson, reazione idiosincrasica a farmaci)</li> <li>- Periodo di ittero prima della comparsa di encefalopatia &gt; 7 giorni</li> <li>- PT &gt; 50 secondi (INR &gt; 3.5)</li> <li>- Bilirubinemia &gt; 300 µmol/L (17.5 mg/dL)</li> </ul>
<p><b>Abbreviazioni:</b> INR, International Normalized Ratio; PT, Prothrombine Time</p>	



**Tabella 5.**

CASO	ETÀ (anni)	SESSO	DIAGNOSI	INDICAZIONE AL TRAPIANTO DI FEGATO
1	42	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, edema cerebrale, acidosi metabolica e coagulopatia severa
2	32	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, edema cerebrale
3	31	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, incremento ICP
4	40	F	Trombosi arteria epatica	Trombosi arteria epatica in 4 <sup>a</sup> giornata post trapianto epatico ed edema cerebrale
5	32	F	Epatite A Fulminante	ALF, instabilità cardiovascolare ed elevazione ICP
6	12	F	Epatite Non A Non B	PNF 6 <sup>a</sup> giornata post trapianto epatico
7	20	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, edema cerebrale e coagulopatia severa
8	16	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, edema cerebrale, insufficienza renale acuta ed acidosi metabolica
9	24	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, aumento ICP e coagulopatia severa
10	38	F	Overdose da Paracetamolo	ALF, aumento ICP ed insufficienza renale acuta
11	23	F	Epatite B fulminante	ALF, edema cerebrale ed instabilità cardiovascolare
12	55	M	Epatite Autoimmune	PNF 4 <sup>a</sup> giornata post trapianto epatico, acidosi severa
13	39	M	Overdose da Paracetamolo	ALF, incremento ICP ed insufficienza renale acuta
14	14	M	Sindrome da ri-perfusione Post-Trauma	ALF, dopo de-packing epatico, instabilità cardiovascolare ed insufficienza polmonare
15	28	M	Epatite Non A Non B	PNF 4 <sup>a</sup> giornata post trapianto epatico, con instabilità cardiovascolare ed insufficienza polmonare acuta



<b>CASO</b>	<b>ETÀ (anni)</b>	<b>SESSO</b>	<b>DIAGNOSI</b>	<b>INDICAZIONE AL TRAPIANTO DI FEGATO</b>
16	0.8	F	Atresia biliare	PNF 3 <sup>a</sup> giornata post trapianto epatico incremento ICP ed acidosi metabolica
17	26	M	Lesione iatrogena vie biliari e del peduncolo epatico	ALF, Incremento ICP e coagulopatia severa

**Abbreviazioni:** ALF, Acute Liver Failure; PNF, Primary non Fuction; ICP, Intracranic Pressure; HCC, Hepato-Cellular Carcinome;

**Tabella 6.**

CASO	AT (h)	Sopravvivenza e/o Causa del decesso
1	72 h	Deceduto in 14 <sup>a</sup> giornata post-LT per sepsi fungina intra-addominale
2	36 h	Deceduto in attesa di LT per EC
3	18 h	Vivente a 19 anni da LT
4	6 h	Deceduto a 18 anni e 7 mesi da LT per rigetto cronico
5	7 h	Deceduto in 1 <sup>a</sup> giornata post-LT per setticemia fungina ed SM
6	24 h	Deceduto a 3 mesi da LT per setticemia multi-batterica
7	22 h	Deceduto in attesa di LT per EC e AM
8	28 h	Deceduto in 15 <sup>a</sup> giornata post-LT per EC e SM
9	8 h	Vivente a 17 anni e 10 mesi da LT
10	8 h	Deceduto in 2 <sup>a</sup> giornata post-LT per instabilità emodinamica e setticemia
11	10 h	Deceduto in attesa di LT per scompenso renale acuto e sanguinamento gastrointestinale
12	6 h	Deceduto in 3 <sup>a</sup> giornata post-LT per setticemia
13	4 h	Deceduto dopo 5 anni e 6 mesi da LT per rigetto cronico
14	40 h	Vivente a 11 anni ed 1 mese da LT
15	12 h	Vivente a 9 anni ed 1 mese da LT
16	4 h	Vivente a 12 anni e 10 mesi da LT
17	6 h	Vivente a 4 mesi da LT

*Abbreviazioni: LT, Liver Transplantation; AT, Anhepatic Time; h, Ora; EC, Edema Cerebrale; SM, Scompenso Multi Organo; AM, Acidosi Metabolica;*

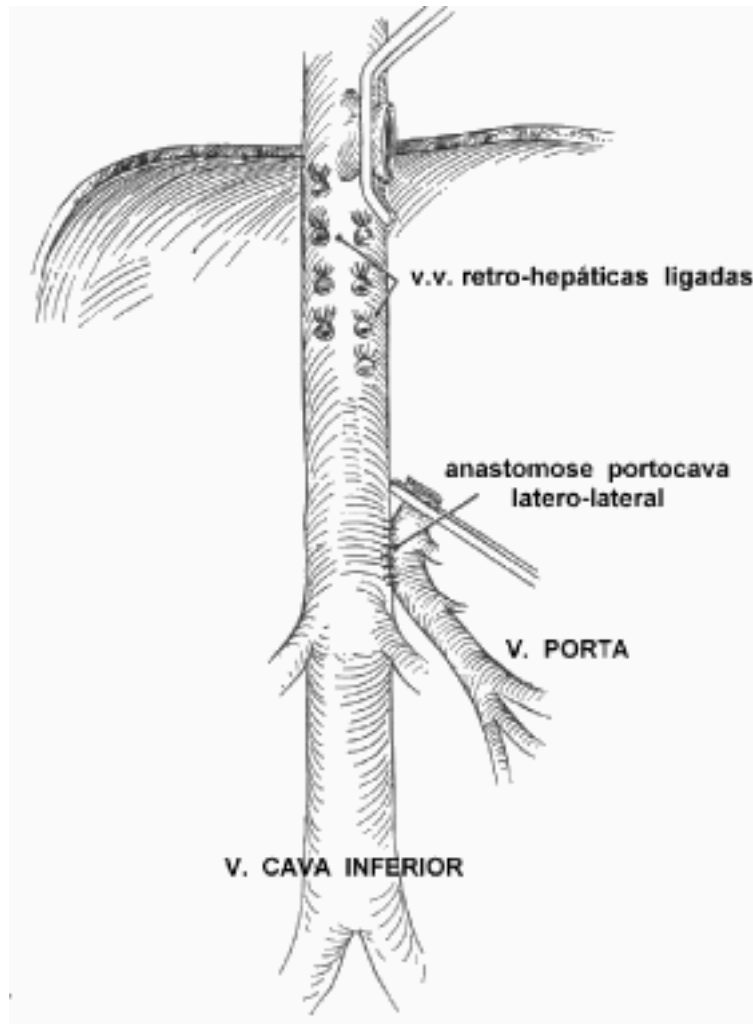
**Tabella 7.**

<b>Registrazione con catetere arterioso polmonare</b>			
	<b>Pre HpcS</b>	<b>Post HpcS</b>	<b>Valore p</b>
<b>Map</b>	67 (40-113)	85 (63-106)	0.11
<b>SVRI</b>	634	1127 (853-2666)	0.01*
<b>Ci</b>	6.6 (4.2-8.2)	4.5 (1.8-6.7)	0.03*
<b>DO<sub>2</sub>I</b>	925 (630-1580)	655 (295-840)	0.01*
<b>VO<sub>2</sub>I</b>	111 (995-161)	124 (932-168)	0.67
<b>OER (%)</b>	14.5 (10-19)	20 (16.5-23.8)	0.02*
<b>Ph</b>	7.15 (7.0-7.5)	7.3 (7.05-7.35)	0.025*
<b>ICP</b>	36 (5-72)	20 (6-68)	0.14

*Abbreviazioni: Map, Mean Artery Pressure; SVRI, Sistemic Vascular Reistance Index; CI, Caridiac Index; DO<sub>2</sub>I, Oxygen Transport Index; VO<sub>2</sub>I, Oxigen Uptake Index; OER, Oxygen Extraction Ratio; ICP, Intracranic Pressure;*

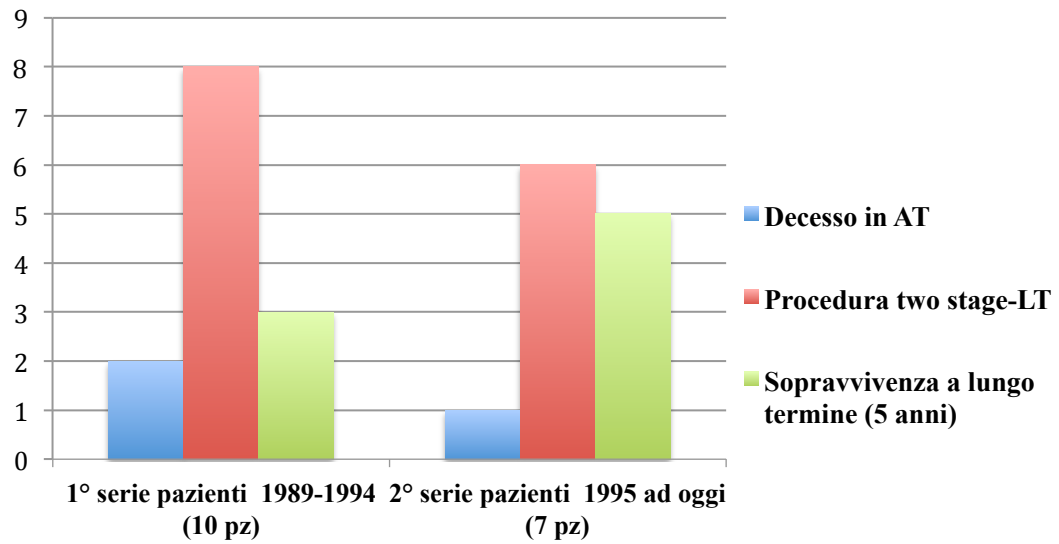
FIGURE

**Figura 1. Disegno dell'anastomosi porto-cava dopo epatectomia totale.**

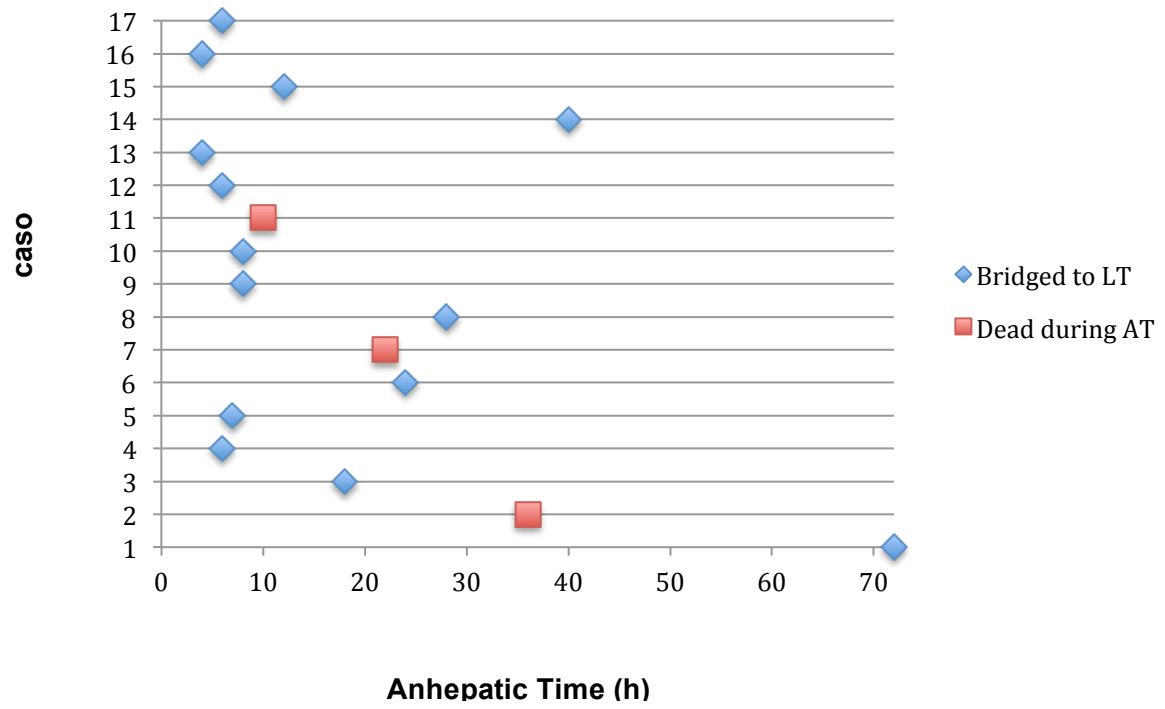


*Portocaval Shunt, Fonkalsrud, 1967*

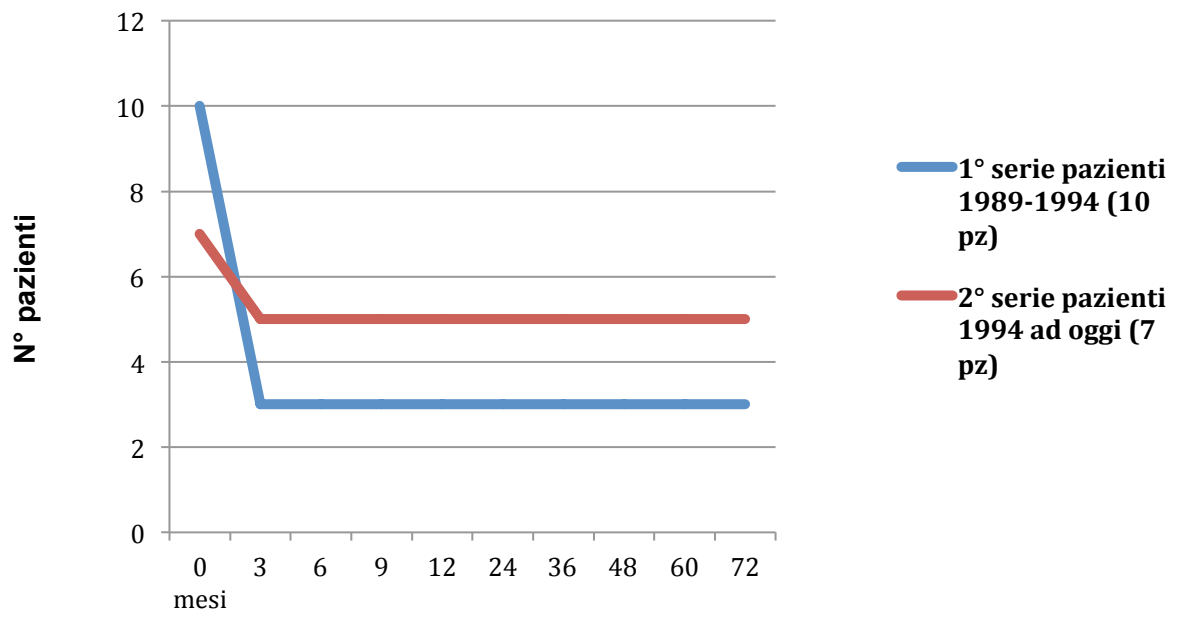
**Figura 2. Sopravvivenza generale suddivisa in 2 coorti temporali dal 1989 al 1994, e dal 1995 ad oggi.**



**Figura 3. Sopravvivenza e Mortalità in corso di Anhepatic Time (AT).**



**Figura 5. Sopravvivenza a lungo termine (oltre i 60 mesi post-LT)**





## Bibliografia:

1. de'Angelis, N., P.T. Cherian, G. Auzinger, W. Bernal, J. Wendon, and N.D. Heaton, *Total temporary hepatectomy as a bridge to super urgent transplantation*. 2011(AASLD Abstract Congress, 3-4 November 2011, San Francisco).
2. Ringe, B., N. Lubbe, E. Kuse, U. Frei, and R. Pichlmayr, *Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure*. *Ann Surg*, 1993. **218**(1): p. 3-9.
3. Ringe, B., R. Pichlmayr, N. Lubbe, A. Bornscheuer, and E. Kuse, *Total hepatectomy as temporary approach to acute hepatic or primary graft failure*. *Transplant Proc*, 1988. **20**(1 Suppl 1): p. 552-7.
4. Rakela, J., S.M. Lange, J. Ludwig, and W.P. Baldus, *Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases*. *Mayo Clin Proc*, 1985. **60**(5): p. 289-92.
5. Ascher, N.L., J.R. Lake, J.C. Emond, and J.P. Roberts, *Liver transplantation for fulminant hepatic failure*. *Archives of surgery*, 1993. **128**(6): p. 677-82.
6. Starzl, T.E., S. Iwatsuki, D.H. Van Thiel, J.C. Gartner, B.J. Zitelli, J.J. Malatack, R.R. Schade, B.W. Shaw, Jr., T.R. Hakala, J.T. Rosenthal, and K.A. Porter, *Evolution of liver transplantation*. *Hepatology*, 1982. **2**(5): p. 614-36.
7. Ostapowicz, G., R.J. Fontana, F.V. Schiodt, A. Larson, T.J. Davern, S.H. Han, T.M. McCashland, A.O. Shakil, J.E. Hay, L. Hynan, J.S. Crippin, A.T. Blei, G. Samuel, J. Reisch, and W.M. Lee, *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(12): p. 947-54.
8. Trey, C., L. Lipworth, T.C. Chalmers, C.S. Davidson, L.S. Gottlieb, H. Popper, and S.J. Saunders, *Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane*. *N Engl J Med*, 1968. **279**(15): p. 798-801.
9. Trey, C. and C.S. Davidson, *The management of fulminant hepatic failure*. *Prog Liver Dis*, 1970. **3**: p. 282-98.
10. Bernuau, J., B. Rueff, and J.P. Benhamou, *Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes*. *Semin Liver Dis*, 1986. **6**(2): p. 97-106.
11. O'Grady, J.G., S.W. Schalm, and R. Williams, *Acute liver failure: redefining the syndromes*. *Lancet*, 1993. **342**(8866): p. 273-5.
12. Hoofnagle, J.H., R.L. Carithers, Jr., C. Shapiro, and N. Ascher, *Fulminant hepatic failure: summary of a workshop*. *Hepatology*, 1995. **21**(1): p. 240-52.
13. Seaberg, E.C., S.H. Belle, K.C. Beringer, J.L. Schivins, and K.M. Detre, *Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry*. *Clin Transpl*, 1998: p. 17-37.
14. Sass, D.A. and A.O. Shakil, *Fulminant hepatic failure*. *Liver Transpl*, 2005. **11**(6): p. 594-605.
15. Andrade, R.J., M.I. Lucena, M.C. Fernandez, G. Pelaez, K. Pachkoria, E. Garcia-Ruiz, B. Garcia-Munoz, R. Gonzalez-Grande, A. Pizarro, J.A. Duran, M. Jimenez, L. Rodrigo, M. Romero-Gomez, J.M. Navarro, R. Planas, J. Costa, A. Borrás, A. Soler, J. Salmeron, and R. Martin-Vivaldi, *Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 512-21.
16. Darwish Murad, S., D.C. Valla, P.C. de Groen, G. Zeitoun, E.B. Haagsma, E.J. Kuipers, and H.L. Janssen, *Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari*

- syndrome combined with portal vein thrombosis.* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(1): p. 83-90.
17. Darwish Murad, S., D.C. Valla, P.C. de Groen, G. Zeitoun, J.A. Hopmans, E.B. Haagsma, B. van Hoek, B.E. Hansen, F.R. Rosendaal, and H.L. Janssen, *Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome.* Hepatology, 2004. **39**(2): p. 500-8.
  18. O'Grady, J.G., G.J. Alexander, K.M. Hayllar, and R. Williams, *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.* Gastroenterology, 1989. **97**(2): p. 439-45.
  19. Polson, J. and W.M. Lee, *AASLD position paper: the management of acute liver failure.* Hepatology, 2005. **41**(5): p. 1179-97.
  20. Lock, J.F., E. Schwabauer, P. Martus, N. Videv, J. Pratschke, M. Malinowski, P. Neuhaus, and M. Stockmann, *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation.* Liver Transpl, 2010. **16**(2): p. 172-80.
  21. Shaw, B.W., R.D. Gordon, S. Iwatsuki, and T.E. Starzl, *Hepatic Retransplantation.* Transplantation proceedings, 1985. **17**(1): p. 264-271.
  22. D'Alessandro, A.M., R.J. Ploeg, S.J. Knechtle, J.D. Pirsch, M.D. Stegall, R. Hoffmann, H.W. Sollinger, F.O. Belzer, and M. Kalayoglu, *Retransplantation of the liver--a seven-year experience.* Transplantation, 1993. **55**(5): p. 1083-7.
  23. Greig, P.D., G.M. Woolf, M. Abecassis, S.M. Strasberg, B. Taylor, R.A. Superina, B. Langer, M.F. Glynn, M. Ettles, L. Blendis, and et al., *Treatment of primary liver graft non-function with prostaglandin E1 results in increased graft and patient survival.* Transplantation proceedings, 1989. **21**(1 Pt 2): p. 2385-8.
  24. Quiroga, J., I. Colina, A.J. Demetris, T.E. Starzl, and D.H. Van Thiel, *Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients.* Hepatology, 1991. **14**(6): p. 1054-62.
  25. Mimeault, R., D. Grant, C. Ghent, J. Duff, and W. Wall, *Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation.* Transplantation proceedings, 1989. **21**(2): p. 3355.
  26. Amin, M.G., M.P. Wolf, J.A. TenBrook, Jr., R.B. Freeman, Jr., S.J. Cheng, D.S. Pratt, and J.B. Wong, *Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis.* Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2004. **10**(12): p. 1468-75.
  27. Renz, J.F., C. Kin, M. Kinkhabwala, D. Jan, R. Varadarajan, M. Goldstein, R. Brown, Jr., and J.C. Emond, *Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation.* Annals of surgery, 2005. **242**(4): p. 556-63; discussion 563-5.
  28. Oh, C.K., R.G. Sawyer, S.J. Pelletier, T.L. Pruett, and H.A. Sanfey, *Independent predictors for primary non-function after liver transplantation.* Yonsei Med J, 2004. **45**(6): p. 1155-61.
  29. Shaw, B.W., Jr. and R.P. Wood, *Improved results with retransplantation of the liver.* Transplantation proceedings, 1989. **21**(1 Pt 2): p. 2407-8.
  30. Avolio, A.W., S. Agnes, A.S. Chirico, and M. Castagneto, *Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault?* Transplantation proceedings, 1999. **31**(1-2): p. 434-6.

31. Isai, H., A.G. Sheil, G. McCaughan, P. Dolan, and R. Waugh, *Successful reversal of primary graft non-function in a liver transplant patient treated with prostaglandin E1*. The Australian and New Zealand journal of surgery, 1992. **62**(4): p. 314-6.
32. Shakil, A.O., D. Kramer, G.V. Mazariegos, J.J. Fung, and J. Rakela, *Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria*. Liver Transpl, 2000. **6**(2): p. 163-9.
33. Gazzard, B.G., B. Portmann, I.M. Murray-Lyon, and R. Williams, *Causes of death in fulminant hepatic failure and relationship to quantitative histological assessment of parenchymal damage*. The Quarterly journal of medicine, 1975. **44**(176): p. 615-26.
34. Blei, A.T., *Pathophysiology of brain edema in fulminant hepatic failure, revisited*. Metab Brain Dis, 2001. **16**(1-2): p. 85-94.
35. Norenberg, M.D., *Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy*. Semin Liver Dis, 1996. **16**(3): p. 245-53.
36. Kato, M., R.D. Hughes, R.T. Keays, and R. Williams, *Electron microscopic study of brain capillaries in cerebral edema from fulminant hepatic failure*. Hepatology, 1992. **15**(6): p. 1060-6.
37. Brusilow, S.W. and R. Traystman, *Hepatic encephalopathy*. N Engl J Med, 1986. **314**(12): p. 786-7; author reply 787.
38. Lidofsky, S.D., *Liver transplantation for fulminant hepatic failure*. Gastroenterol Clin North Am, 1993. **22**(2): p. 257-69.
39. Goetting, M.G. and G. Preston, *Jugular bulb catheterization: experience with 123 patients*. Crit Care Med, 1990. **18**(11): p. 1220-3.
40. Jalan, R., O.D. SW, N.E. Deutz, A. Lee, and P.C. Hayes, *Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure*. Lancet, 1999. **354**(9185): p. 1164-8.
41. Thiel, K., M. Schenk, A. Etspuler, T. Schenk, M.H. Morgalla, A. Konigsrainer, and C. Thiel, *A simple dummy liver assist device prolongs anhepatic survival in a porcine model of total hepatectomy by slight hypothermia*. BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 79.
42. Vaquero, J. and A.T. Blei, *Cooling the patient with acute liver failure*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1626-9.
43. Pereira, S.P., P.G. Langley, and R. Williams, *The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure*. Semin Liver Dis, 1996. **16**(4): p. 403-14.
44. Pernambuco, J.R., P.G. Langley, R.D. Hughes, S. Izumi, and R. Williams, *Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure*. Hepatology, 1993. **18**(6): p. 1350-6.
45. Langley, P.G. and R. Williams, *Physiological inhibitors of coagulation in fulminant hepatic failure*. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis, 1992. **3**(3): p. 243-7.
46. Sass, D.A. and A.O. Shakil, *Fulminant hepatic failure*. Gastroenterology clinics of North America, 2003. **32**(4): p. 1195-211.
47. Shami, V.M., S.H. Caldwell, E.E. Hespenheide, K.O. Arseneau, S.J. Bickston, and B.G. Macik, *Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy*. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2003. **9**(2): p. 138-43.

48. Cozzi, P., D. Chiumello, D. Tubiolo, A. Sicignano, G. Brandi, P. Bianchi, S. Coppola, M.L. Caspani, and G. Rossi, *Total hepatectomy, recombinant activated factor VII and rescue liver transplantation*. *Minerva anesthesiologica*, 2010. **76**(7): p. 550-3.
49. Rolando, N., J. Philpott-Howard, and R. Williams, *Bacterial and fungal infection in acute liver failure*. *Semin Liver Dis*, 1996. **16**(4): p. 389-402.
50. Wyke, R.J., J.C. Canalese, A.E. Gimson, and R. Williams, *Bacteraemia in patients with fulminant hepatic failure*. *Liver*, 1982. **2**(1): p. 45-52.
51. Canalese, J., C.D. Gove, A.E. Gimson, S.P. Wilkinson, E.N. Wardle, and R. Williams, *Reticuloendothelial system and hepatocytic function in fulminant hepatic failure*. *Gut*, 1982. **23**(4): p. 265-9.
52. Rolando, N., J.J. Wade, A. Stangou, A.E. Gimson, J. Wendon, J. Philpott-Howard, M.W. Casewell, and R. Williams, *Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure*. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 1996. **2**(1): p. 8-13.
53. Rolando, N., F. Harvey, J. Brahm, J. Philpott-Howard, G. Alexander, M. Casewell, E. Fagan, and R. Williams, *Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure*. *Journal of hepatology*, 1991. **12**(1): p. 1-9.
54. Bihari, D., A.E. Gimson, M. Waterson, and R. Williams, *Tissue hypoxia during fulminant hepatic failure*. *Crit Care Med*, 1985. **13**(12): p. 1034-9.
55. Trewby, P.N., R. Warren, S. Contini, W.A. Crosbie, S.P. Wilkinson, J.W. Laws, and R. Williams, *Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure*. *Gastroenterology*, 1978. **74**(5 Pt 1): p. 859-65.
56. Ring-Larsen, H. and U. Palazzo, *Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis*. *Gut*, 1981. **22**(7): p. 585-91.
57. Shakil, A.O., D. Kramer, G.V. Mazariegos, J.J. Fung, and J. Rakela, *Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria*. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2000. **6**(2): p. 163-9.
58. Bihari, D.J., A.E. Gimson, and R. Williams, *Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure*. *Seminars in liver disease*, 1986. **6**(2): p. 119-28.
59. Davenport, A., E.J. Will, and A.M. Davidson, *Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure*. *Crit Care Med*, 1993. **21**(3): p. 328-38.
60. Schneeweiss, B., J. Pammer, K. Ratheiser, B. Schneider, C. Madl, L. Kramer, A. Kranz, P. Ferenci, W. Druml, G. Grimm, and et al., *Energy metabolism in acute hepatic failure*. *Gastroenterology*, 1993. **105**(5): p. 1515-21.
61. Parbhoo, S.P., J. Welch, and S. Sherlock, *Acute pancreatitis in patients with fulminant hepatic failure*. *Gut*, 1973. **14**(5): p. 428.
62. Gotthardt, D., C. Riediger, K.H. Weiss, J. Encke, P. Schemmer, J. Schmidt, and P. Sauer, *Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation*. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of*

- the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2007. **22 Suppl 8**: p. viii5-viii8.
63. Anonymus, *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation* Hepatology, 1984. **4**: p. 107S-110S.
  64. Mas, A. and J. Rodes, *Fulminant hepatic failure*. Lancet, 1997. **349**(9058): p. 1081-5.
  65. Lake, J.R. and N.L. Sussman, *Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer*. Hepatology, 1995. **21**(3): p. 879-82.
  66. Mitchell, I., D. Bihari, R. Chang, J. Wendon, and R. Williams, *Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure*. Crit Care Med, 1998. **26**(2): p. 279-84.
  67. Hanau, C., S.J. Munoz, and R. Rubin, *Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure*. Hepatology, 1995. **21**(2): p. 345-51.
  68. Itai, Y., K. Sekiyama, T. Ahmadi, M. Obuchi, and M. Yoshiba, *Fulminant hepatic failure: observation with serial CT*. Radiology, 1997. **202**(2): p. 379-82.
  69. Shakil, A.O., B.C. Jones, R.G. Lee, M.P. Federle, J.J. Fung, and J. Rakela, *Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure*. Dig Dis Sci, 2000. **45**(2): p. 334-9.
  70. Sakurai, T., H. Marusawa, S. Satomura, M. Nabeshima, S. Uemoto, K. Tanaka, and T. Chiba, *Lens culinaris agglutinin-A-reactive alpha-fetoprotein as a marker for liver atrophy in fulminant hepatic failure*. Hepatol Res, 2003. **26**(2): p. 98-105.
  71. Schmidt, L.E. and K. Dalhoff, *Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury*. Hepatology, 2005. **41**(1): p. 26-31.
  72. Chenard-Neu, M.P., K. Boudjema, J. Bernuau, C. Degott, J. Belghiti, D. Cherqui, V. Costes, J. Domergue, F. Durand, J. Erhard, B. De Hemptinne, G. Gubernatis, A. Hadengue, J. Kemnitz, M. McCarthy, H. Maschek, G. Mentha, K. Oldhafer, B. Portmann, M. Praet, J. Ringers, X. Rogiers, L. Rubbia, S. Schalm, J.P. Bellocq, and et al., *Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure--a multicenter European study*. Hepatology, 1996. **23**(5): p. 1119-27.
  73. Brandsaeter, B., K. Hockerstedt, S. Friman, B.G. Ericzon, P. Kirkegaard, H. Isoniemi, M. Olausson, U. Broome, L. Schmidt, A. Foss, and K. Bjoro, *Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries*. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2002. **8**(11): p. 1055-62.
  74. Silk, D.B., P.N. Trewby, R.A. Chase, P.J. Mellon, M.A. Hanid, M. Davies, P.G. Langley, P.G. Wheeler, and R. Williams, *Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile-membrane haemodialysis*. Lancet, 1977. **2**(8027): p. 1-3.
  75. Opolon, P., *High-permeability membrane hemodialysis and hemofiltration in acute hepatic coma: experimental and clinical results*. Artif Organs, 1979. **3**(4): p. 354-60.
  76. Demetriou, A.A., R.S. Brown, Jr., R.W. Busuttil, J. Fair, B.M. McGuire, P. Rosenthal, J.S. Am Esch, 2nd, J. Lerut, S.L. Nyberg, M. Salizzoni, E.A. Fagan, B. de Hemptinne, C.E. Broelsch, M. Muraca, J.M. Salmeron, J.M.

- Rabkin, H.J. Metselaar, D. Pratt, M. De La Mata, L.P. McChesney, G.T. Everson, P.T. Lavin, A.C. Stevens, Z. Pitkin, and B.A. Solomon, *Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure*. *Ann Surg*, 2004. **239**(5): p. 660-7; discussion 667-70.
77. Wang, X. and R. Andersson, *Hepatocyte transplantation: a potential treatment for acute liver failure*. *Scand J Gastroenterol*, 1995. **30**(3): p. 193-200.
  78. Starzl, T.E., L.A. Valdivia, N. Murase, A.J. Demetris, P. Fontes, A.S. Rao, R. Manez, I.R. Marino, S. Todo, A.W. Thomson, and et al., *The biological basis of and strategies for clinical xenotransplantation*. *Immunological reviews*, 1994. **141**: p. 213-44.
  79. Starzl, T., *Experience in hepatic transplantation*. 1969.
  80. Bunzendahl, H., *The patient is anhepatic. Place your bets*. *Ann Surg*, 1993. **218**(1): p. 1-2.
  81. Montalti, R., S. Busani, M. Masetti, M. Girardis, F. Di Benedetto, B. Begliomini, G. Rompianesi, L. Rinaldi, R. Ballarin, A. Pasetto, and G.E. Gerunda, *Two-stage liver transplantation: an effective procedure in urgent conditions*. *Clin Transplant*, 2010. **24**(1): p. 122-6.
  82. Ferraz-Neto, B.H., J.M. Moraes-Junior, R. Hidalgo, M.P. Zurstrassen, I.K. Lima, H.S. Novais, M.B. Rezende, S.P. Meira-Filho, and R.C. Afonso, *Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for toxic liver: case reports*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(3): p. 814-6.
  83. Varotti, G., E. Andorno, M. Casaccia, S. Di Domenico, G. Bottino, P. Diviaco, N. Morelli, C. Ferrari, R. Ferrante, and U. Valente, *Two-stage liver transplantation with temporary porto-middle hepatic vein shunt*. *J Transplant*, 2010. **2010**.
  84. Detry, O., A. De Roover, J. Delwaide, M.F. Hans, J.L. Canivet, M. Meurisse, and P. Honore, *60 h of anhepatic state without neurologic deficit*. *Transpl Int*, 2006. **19**(9): p. 769.
  85. Arora, H., J. Thekkekandam, L. Tesche, R. Sweeting, D.A. Gerber, P.H. Hayashi, K. Andreoni, and T. Kozlowski, *Long-term survival after 67 hours of anhepatic state due to primary liver allograft nonfunction*. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2010. **16**(12): p. 1428-33.
  86. Chiumello, D., S. Gatti, L. Caspani, M. Savioli, R. Fassati, and L. Gattinoni, *A blunt complex abdominal trauma: total hepatectomy and liver transplantation*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(1): p. 89-91.
  87. Oldhafer, K.J., A. Bornscheuer, N.R. Fruhauf, M.K. Frerker, H.J. Schlitt, B. Ringe, R. Raab, and R. Pichlmayr, *Rescue hepatectomy for initial graft non-function after liver transplantation*. *Transplantation*, 1999. **67**(7): p. 1024-8.
  88. Ritt, D.J., G. Whelan, D.J. Werner, E.H. Eigenbrodt, S. Schenker, and B. Combes, *Acute hepatic necrosis with stupor or coma. An analysis of thirty-one patients*. *Medicine (Baltimore)*, 1969. **48**(2): p. 151-72.
  89. Thiel, C., K. Thiel, A. Etspueler, T. Schenk, M.H. Morgalla, A. Koenigsrainer, and M. Schenk, *Standardized intensive care unit management in an anhepatic pig model: new standards for analyzing liver support systems*. *Crit Care*, 2010. **14**(4): p. R138.
  90. Sosef, M.N., M.P. Van De Kerkhove, S.L. Abrahamse, M.M. Levi, R.A. Chamuleau, and T.M. Van Gulik, *Blood coagulation in anhepatic pigs: effects*

- of treatment with the AMC-bioartificial liver.* J Thromb Haemost, 2003. **1**(3): p. 511-5.
91. Dominguez Fernandez, E., K. Lange, R. Lange, and F.W. Eigler, *Relevance of two-stage total hepatectomy and liver transplantation in acute liver failure and severe liver trauma.* Transpl Int, 2001. **14**(3): p. 184-90.
  92. Detry, O., A. De Roover, J. Delwaide, M.F. Hans, J.L. Canivet, M. Meurisse, and P. Honore, *Prolonged anhepatic state after early liver graft removal.* Hepato-gastroenterology, 2007. **54**(79): p. 2109-12.
  93. Husberg, B.S., R.M. Goldstein, G.B. Klintmalm, T. Gonwa, M. Ramsay, J. Cofer, H. Solomon, and I. Watemberg, *A totally failing liver may be more harmful than no liver at all: three cases of total hepatic devascularization in preparation for emergency liver transplantation.* Transplant Proc, 1991. **23**(1 Pt 2): p. 1533-5.
  94. Bustamante, M., J.F. Castroagudin, A. Gonzalez-Quintela, J. Martinez, F.R. Segade, A. Fernandez, C. Galban, and E. Varo, *Intensive care during prolonged anhepatic state after total hepatectomy and porto-caval shunt (two-stage procedure) in surgical complications of liver transplantation.* Hepatogastroenterology, 2000. **47**(35): p. 1343-6.
  95. Ringe, B., R. Pichlmayr, N. Lubbe, A. Bornscheuer, and E. Kuse, *Total hepatectomy as temporary approach to acute hepatic or primary graft failure.* Transplantation proceedings, 1988. **20**(1 Suppl 1): p. 552-7.
  96. Dominguez Fernandez, E., K. Lange, R. Lange, and F.W. Eigler, *Relevance of two-stage total hepatectomy and liver transplantation in acute liver failure and severe liver trauma.* Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation, 2001. **14**(3): p. 184-90.
  97. Restrepo, J.E. and W.D. Warren, *Total liver blood flow after portacaval shunts, hepatic artery ligation and 70 per cent hepatectomy.* Annals of surgery, 1962. **156**: p. 719-26.
  98. Arzu, G.D., N. De Ruvo, R. Montalti, M. Masetti, B. Begliomini, F. Di Benedetto, G. Rompianesi, S. Di Sandro, N. Smerieri, G. D'Amico, E. Vezzelli, R.M. Iemmolo, A. Romano, R. Ballarin, G.P. Guerrini, M.G. De Blasiis, M. Spaggiari, and G.E. Gerunda, *Temporary porto-caval shunt utility during orthotopic liver transplantation.* Transplant Proc, 2008. **40**(6): p. 1937-40.
  99. Kritayakirana, K., M.M. P, S. Brundage, M.A. Purtill, K. Staudenmayer, and A.S. D, *Outcomes and complications of open abdomen technique for managing non-trauma patients.* J Emerg Trauma Shock, 2010. **3**(2): p. 118-22.
  100. Shelly, M.P., A.A. Robinson, J.W. Hesford, and G.R. Park, *Haemodynamic effects following surgical release of increased intra-abdominal pressure.* Br J Anaesth, 1987. **59**(6): p. 800-5.
  101. Boele van Hensbroek, P., J. Wind, M.G. Dijkgraaf, O.R. Busch, and J. Carel Goslings, *Temporary closure of the open abdomen: a systematic review on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen.* World J Surg, 2009. **33**(2): p. 199-207.
  102. Lee, S.H., S.H. Yang, and G.S. Kim, *Two-stage liver transplantation in a surgically complicated liver failure patient after hepatic tumor resection -A case report.* Korean J Anesthesiol, 2010. **59**(5): p. 348-52.