



RETE REGIONALE MALATTIE INFETTIVE
AGGIORNAMENTO 2024 DEL DCA 540/2015
Coordinamento Operativo INMI Spallanzani

Protocollo di gestione dei pazienti pediatrici affetti da Insufficienza epatica acuta e sindrome itterica acuta

INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA

L'insufficienza epatica acuta (ALF) è una condizione clinica dinamica caratterizzata da un'inaspettata compromissione della funzionalità epatica derivante da un danno epatocellulare acuto in un bambino senza storia di precedente malattia epatica

Definizione

La definizione di pediatric acute liver failure (PALF) è riportata di seguito e, differentemente da quanto accade nell'adulto, non dipende dalla presenza di encefalopatia.

Condizione clinica caratterizzata da:

- a) INR > 2
- b) Evidenza biochimica di danno epatico acuto (transaminasi elevate)
- c) Nessuna evidenza nota di malattia epatica cronica

In caso di sintomi neurologici/encefalopatia (e dunque iperammoniemia) il cut off dell'INR per parlare di insufficienza epatica è > 1.5.

Cause

Forme pure di PALF (danno su fegato precedentemente sano)	Malattia epatica cronica che può esordire come PALF
Infezioni acute Farmaci e tossine Danno ischemico acuto Disturbi ematologici (neoplasie, HLH) Malattie vascolari (shock, scompenso cardiaco acuto) Eziologia indeterminata Intossicazione alimentare (funghi)	Linfoistocitosi emofagocitica (HLH) Epatite autoimmune Malattia di Wilson Sindrome di Budd-Chiari Errori congeniti del metabolismo Epatite B Epatite C

Al momento della visita, per definire l'eziologia della PALF, i medici di PS devono raccogliere informazioni dettagliate sulla **storia familiare e personale** e, in particolare, sulla consanguineità dei genitori e sulla possibile esposizione a farmaci e tossine.

Il danno epatico indotto da farmaci (DILI), in particolare la tossicità da paracetamolo, è una delle principali cause di insufficienza epatica acuta (DI-ALF) nei bambini e negli adolescenti.

L'ALF dovuta ad avvelenamento da funghi deve essere sospettata nei bambini che presentano vomito profuso, diarrea, crampi addominali ed epatopatia che si verificano entro poche ore o un giorno dall'ingestione di funghi.

Nei pazienti che accedono in PS con epatite acuta su epatopatia cronica nota, si raccomanda valutazione specialistica epatologica.

PERCORSO DIAGNOSTICO E ASSISTENZIALE DI PRIMA LINEA (da eseguire in tutti i bambini ricoverati per insufficienza epatica acuta)

La condizione di PALF richiede e il ricovero in reparto di degenza o terapia intensiva a seconda delle condizioni del paziente, per permettere il monitoraggio clinico, percorso diagnostico, terapia di supporto e terapia specifica in base alla eziologia.

Monitoraggio clinico e di laboratorio

- Monitoraggio parametri vitali costante
- Monitoraggio funzione epatica (glicemia, bilirubina, transaminasi, GGT, ammonio, albumina, INR, emogas)
- In caso di PALF Riferire il paziente ad un centro trapianti di fegato pediatrico

Terapia di supporto generale

- Fluidoterapia: in assenza di necessità di riempimento per volume, i fluidi somministrati devono essere pari a 2/3 del mantenimento per ridurre il rischio di edema cerebrale
- Glucosio deve essere somministrato alla dose di 6-10 mg/kg/min
- Correzione della coagulopatia mediante vitamina K endovena (con controllo INR dopo 4 ore) prima di qualunque procedura invasiva o in caso di sanguinamento attivo
- Valutare infusione di plasma (in base al rischio di sanguinamento, necessità di procedure invasive e posizionamento accesso venoso centrale)
- Profilassi antibiotica e antifungina per il maggior rischio di infezione batterica e fungina
- Gastroprotezione con inibitori di pompa protonica, in particolare per pazienti che richiedono ventilazione meccanica, per l'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale
- Procedere agli accertamenti diagnostici, vedi Tabella 1

Tab 1 Accertamenti diagnostici per eziologia dell'insufficienza epatica acuta pediatrica.

ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI DI PRIMA LINEA: da eseguire in tutti i bambini ricoverati per insufficienza epatica acuta	
Eziologie	Accertamenti specifici per patologia
Infezioni	
Epatiti virali acute A, B, B+D, E	Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, HBcAg, HBV-DNA PCR, anti-HDV IgM, Ab anti-HCV e HCV-RNA PCR
HSV, Adenovirus, EBV, CMV, HHV6, HHV7, Enterovirus	Sierologia/PCR su vescicole, sangue, tessuto epatico, colorazione immuno-istochimica del fegato per HSV o Adenovirus, biopsia epatica con inclusioni di CMV
Epatiti Autoimmuni di tipo 1 e 2	IgG sieriche e sottoclassi IgG4, complemento, anticorpi antinucleo (ANA), anti-smooth muscle

	antibodies (SMA), anti-liver cytosol antibodies (anti-LC1), anti-soluble liver antigen (anti-SLA), anti-liver kidney microsomal antibody type 1(anti-LKM-1), biopsia epatica se fattibile e indicata
Malattia di Wilson	Ceruloplasmina e cupruria, rame urinario 24-h, Kayser-Fleischer ring, mutazione del gene ATP7B concentrazione di rame nel tessuto epatico
Errori congeniti del metabolismo	Ammonio e lattato ematico, glucosio sierico, CPK sierica, ferritina sierica, alfa-fetoproteina, EGA arterioso, Aminoacidi plasmatici e urinari, acidi organici urinari, isoforme transferrina, acilcarnitine e ossisteroli
ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI DI SECONDA LINEA: da eseguire in base all'anamnesi familiare e personale, alla presentazione clinica, all'età del paziente e al contesto epidemiologico	
Eziologie	Accertamenti specifici per patologia
Infezioni	
VZV, Parvovirus, Morbillo	Sierologia/PCR su vescicole, sangue, tessuto epatico
Febbre gialla, Dengue, Rosolia, Paramixovirus	Sierologia/PCR
Batteri (Leptosirosi, Salmonellosi, Tubercolosi, Ricketsiosi)	Sierologia, colture batteriche, IDR alla Mantoux o TB IGRA test
Malaria	Identificazione dei parassiti della malaria alla microscopia
Patologie Metaboliche	
Disordini del ciclo dell'urea	Ammonio ematico, amino-acidi plasmatici, acido orotico urinario, test genetici.
Disordini del metabolismo del fruttosio e galattosio	Galattosio ematico, attività enzimatica negli eritrociti del GALT, test genetico. Fruttosio urinario, test genetico, misurazione enzimatica nel tessuto epatico
Deficit di Dihydrolipoamide dehydrogenase (DLD, E3)	Lattato e ammonio ematici, amino-acidi plasmatici, acidi organici urinari, test genetico
Tirosinemia di tipo 1	Acidi organici urinari, plasma/Dried Blood Spot/ succinilacetone urinario, amino-acidi plasmatici, alfa-fetoproteina sierica, test genetico
Intolleranza alle proteine con lisinuria	Amino acidi plasmatici e urinari, ammonio ematico, LDH e ferritina, test genetico
Deficit di Adenosina chinasi	Amino acidi plasmatici, Dried Blood Spot adenosine, glucosio/insulina ematica, test genetico

Deficit di Transaldolasi (TALDO)	Polioli urinari, Attività TALDO (fibroblasti, linfoblasti, eritrociti), test genetico
Disordini mitocondriali e deficit di Cytoplasmic aminoacyl-tRNA sintetasi	Lattato ematico, acidi organici urinari, fibroblasti muscolari e cutanei (e biopsia epatica) per la determinazione quantitativa degli enzimi della catena respiratoria, lattato nel liquor, CPK, ecocardiografia; test genetici per il DNA nucleare e il DNA mitocondriale.
Difetti di beta-ossidazione	Dried blood spot, acilcarnitina plasmatica, acidi organici urinari, test genetici
Disturbo congenito della glicosilazione	Transferrina sierica, fattori della coagulazione (VII, IX, XI, AT-III, proteina C/S), test genetico
Disordini da accumulo lisosomiale	Analisi dei biomarcatori nel plasma (ossisteroli, lisosfingolipidi); attività enzimatica in DBS, leucociti o fibroblasti; test genetico
Emocromatosi neonatale	Ferritina sierica, saturazione della transferrina, biopsia buccale delle ghiandole salivari minori, risonanza magnetica, biopsia epatica (se possibile), compreso il complesso C5b-9 del complemento.
Processo Infiltrativo (leucemia, linfoma, Linfoistiocitosi Emofagocitica-HLH)	Esame del midollo osseo, esame del liquido ascitico o cerebrospinale, ferritina sierica, perforina, recettore IL2 solubile, test genetico per HLH
Vascolare/ischemico (Sindrome di Budd-Chiari – Danno ischemico acuto)	Ecografia doppler del fegato, TAC del fegato, ecocardiografia
Tossine - Farmaci (paracetamolo, analgesici, antibiotici, antiepilettici) - Droghe ricreative (marijuana, cocaina, anfetamina) - Medicinali a base di erbe (germano, Kava) - Avvelenamento da funghi (amanita phalloides, altri)	Esame del sangue e delle urine per la ricerca di tossine, livello di paracetamolo nel siero, congelamento delle urine e del sangue per esame tossicologico, tipizzazione HLA.
Presentazione Reye-like	Profilo dell'acilcarnitina nel sangue, acidi organici urinari, ammoniaca nel sangue, amilasi, lipasi; sierologie virali/PCR; ecografia epatica

Necessità di isolamento

In caso di sospetta/accertata epatite acuta da HAV, HEV, Enterovirus: isolamento da contatto

Per il corretto inquadramento è comunque raccomandata la consulenza del rianimatore/intensivista in presenza di almeno uno delle seguenti condizioni (segni di insufficienza d'organo che complichino l'ittero):

- Frequenza respiratoria < 8 opp. > 50/min.
- SpO2 < 89%.
- Frequenza cardiaca < 40 o > 180/min nei bambini, >220/min nei lattanti
- PA sistolica critico (per età) al di sotto del quale si può parlare di ipotensione, utilizzando la formula valida tra 1 e 10 anni di età: 70 mmHg + (età in anni x 2) mmHg
- Temperatura corporea < 35 °C.

- Ipossiemia definita da: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (con FiO_2 certa) ≤ 230 (rapporto non condizionato dall'età) oppure $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg con 3 L/min O_2 o una $\text{FiO}_2 > 40\%$
- Ipercapnia in peggioramento o associata ad una acidemia ($\text{pH} < 7.20$).
- Alterazione dello stato di coscienza definita ($\text{pGCS} < 13$)
- Crisi convulsive
- Sviluppo di una oliguria con diuresi nel bambino $< 0,5$ ml/kg/h
-
- Coagulazione intravascolare disseminata

In caso di necessità di supporto intensivo risulta utile, al fine di ottimizzare tempi e cure, inviare il paziente presso un centro di rianimazione/terapia intensiva pediatrica di un ospedale dotato di chirurgia dei trapianti pediatrici; è necessario, dunque, avvisare il coordinatore locale di donazione organi e tessuti, il quale comunicherà con il centro nazionale dei trapianti (tabella 2), fornendo indicazioni sulla terapia intensiva di riferimento.

Tabella 2A. Criteri del King's College per l'inserimento in lista dei pazienti con Insufficienza Epatica Acuta

Insufficienza epatica acuta indotta da paracetamolo:

pH arterioso $< 7,30$ (indipendentemente dal grado di encefalopatia)

OPPURE

Tutti i seguenti elementi:

- Tempo di protrombina > 100 s ($\text{INR} > 6,5$)
- Creatinina sierica > 300 $\mu\text{mol/L}$
- Encefalopatia epatica di grado III o IV

Tabella 2B. Fattori prognostici del King's College Hospital predittivi di morte in assenza di trapianto epatico in bambini con insufficienza epatica acuta

- $\text{INR} \geq 4$
- Bilirubina ≥ 235 $\mu\text{mol/L}$
- Età < 2 anni
- Conta dei globuli bianchi $> 9 \times 10^9/\text{L}$

ITTERO IN ETA' PEDIATRICA (> 30 giorni di vita)

Iperbilirubinemia: elevato livello di bilirubina sierica totale.

Dopo il periodo neonatale, il limite superiore della norma è 1 mg/dL.

L'ittero è una condizione in cui la pelle e le sclere degli occhi diventano gialle a causa di un eccesso di bilirubina nel sangue.

L'ittero di solito diventa clinicamente evidente quando la concentrazione di bilirubina sierica totale è superiore a 2-3 mg/dL, ma la soglia per l'ittero clinicamente evidente può variare tra i pazienti.

1) Iittero con emolisi: consulto ematologico

2) Iittero in corso di epatite acuta: esami ematici comprensivi di emogasanalisi, ammoniemia, GGT, glicemia, proteine totali, albumina, coagulazione (PT/INR e ptt), esami diagnostici di primo livello (vedi tabella 1)

- **Epatite acuta senza insufficienza epatica acuta:** ricovero in reparto pediatrico o malattie infettive/epatologia di riferimento, monitoraggio clinico e della funzione epatica per eventuale trasferimento o successiva dimissione e monitoraggio ambulatoriale
- **Epatite acuta con insufficienza epatica acuta:** ricovero presso centro di riferimento epatologico pediatrico (reparto di degenza o rianimazione da valutare in base a condizioni cliniche ed esami)

3) Iittero ostruttivo +/- infezione associata (es colangite): esami propedeutici ad eventuale sedazione/chirurgia, emocolture (se il medico lo ritiene opportuno in base alla clinica), ricovero in reparto chirurgico o in reparto di epatologia pediatrica ± consulto infettivologico per eventuale terapia antibiotica

4) Iittero da meccanismo non chiaramente definito, ostruzione vie biliari non esclusa con certezza: ripetere esami ematochimici a distanza di 12-24 ore, valutare esame imaging di 2° livello (TC/RM)