

17.12.15

Roberta Suozzi

Oggi guardiamo più nel dettaglio dispositivi di, parliamo sempre di macchine di supporto alla vita che sfruttano principi della dialisi in questo caso applicati alla sostituzione della funzione epatica. La volta scorsa abbiamo visto la sostituzione della funzione renale, ora guardiamo la sostituzione della funzione epatica. Facciamo un breve accenno ai numeri. I numeri che coinvolgono lo scompenso di tipo epatico sono molto importanti perché questa patologia cioè la disfunzione epatica si può verificare acutamente per una serie di fattori che possono essere generati anche da un avvelenamento o abuso di farmaci o droghe o alcol che possono creare condizioni acute di insufficienza epatica che possono essere opportunamente trattate per favorire recoveri e quindi il recupero della funzionalità epatica e ritorno alla produzione normale. Esistono poi invece condizioni acute di scompenso epatico legate a patologie croniche sottostanti come la cirrosi. In questo caso sono forme più gravi di insufficienza epatica perché possono essere irreversibili e condurre alla morte. A seconda del tempo che intercorre tra i primi sintomi dell'insorgenza dell'epatite ed eventualmente encefalopatia che è la degenerazione più grave che si sviluppa in caso di insufficienza epatica, a seconda del tempo che intercorre tra insorgenza dei sintomi e, situazione più grave, encefalopatia, noi possiamo classificare differenti tipi di epatite e quelle più gravi sono quelle in cui questi effetti si verificano in un arco temporale molto molto ridotto per cui parliamo di epatiti fulminanti per le quali è opportuno avere dei sistemi che siano in grado di sostituire la funzione epatica sino a che non si riesce a dare una terapia definitiva al paziente; terapia che potrebbe essere il trapianto di organo qualora questo fosse disponibile e vedremo che la tecnologia non ci offre la possibilità di impianto di dispositivi di sostituzione della funzione epatica di tipo cronico. Per quanto riguarda i dispositivi che andremo a guardare, le macchine che vedremo oggi, macroscopicamente possiamo suddividere in due grandi categorie, di tipo puramente artificiale e di tipo bio-artificiale. Se vi ricordate in una delle prime lezioni avevo fatto riferimento nella classificazione di organi artificiali delle macchine alcuni sistemi che vengono classificati come ibridi. Ibridi perché integrano al loro interno l'elemento vivente ossia in questo caso sono epatociti, cellule specializzate che hanno caratteristiche particolari rispetto a molte macchine di sostituzione e molti device che abbiamo visto sino a oggi. Gli obiettivi di questi dispositivi artificiali sono sicuramente quello di detossificare il sangue, fare quell'operazione di clearance che il fegato non è più in grado di compiere e chiaramente, obiettivo del secondo livello sarebbe quello di ricostituire tutte quelle funzioni che vengono a mancare mancando l'azione del fegato perché il fegato, questo organo unico posto nell'addome nella regione dell'ipocondrio è definito un grande reattore biochimico perché in effetti le funzioni che svolgono il fegato sono fondamentali per l'equilibrio e il funzionamento di tutti gli altri organi. Un dato rilevante anche in termini di progettazione e realizzazione di un device o dispositivo sostitutivo della funzione epatica sono quelli legati a due aspetti: uno è il peso di questo organo; è un organo unico con forma anulare(?) che pesa dai 1000 ai 1500 grammi e questa massa è determinata in grande quantità dagli epatociti contenuti all'interno, massa rilevante perché chiaramente nel momento in cui ci poniamo il problema di andare a sostituire questa funzione, visto che gli epatociti hanno un ruolo diretto nel funzionamento dell'organo stesso, ci poniamo il problema di come andare a sostituire gli epatociti stessi o come integrarli in un dispositivo artificiale. L'altro dato importante è la quantità di sangue che a ogni ciclo cardiaco il fegato processa. È un

organo che così come abbiamo visto per il rene porta al suo interno una grande quantità di sangue che va a processare ad ogni ciclo cardiaco, circa il 20% del cardiac output. Focalizziamo la nostra attenzione sulla struttura elementare di un lobulo epatico. È una struttura particolare in quanto come abbiamo visto per il rene per la configurazione del nefrone, anche in questo caso l'architettura che c'è dietro all'interno del rene non è casuale. Infatti il lobulo epatico costituito da un serie di lamelle di epatociti che sono opportunamente configurate in una struttura tridimensionale e suddivise le une dalle altre attraverso vasi particolari dette sinusoidi, che sono appunto dei vasi attraverso i quali viene posta in comunicazione diretta la parte della triade portale con la vena centrale. Lungo queste vie il sangue scorre e si porta dalla periferia verso il centro, verso la vena centrale. La caratteristica importante di questi vasi cioè di queste sinusoidi che si interpongono tra queste lamelle di epatociti è quella di avere delle fenestrature sulla parete laterale. Quindi sono vasi particolari per i quali è possibile che il sangue che scorra all'interno possa entrare in contatto, ma non fluire all'esterno, con quello che è lo strato con cui deve venire a contatto che è lo strato di epatociti e questo avviene attraverso uno spazio di interscambio che è lo spazio di Disse. Così come abbiamo visto per il glomerulo che all'interno ha dei vasi particolari in cui abbiamo riscontrato delle fenestrature, e questo ci fa capire che uno dei primi approcci, forse anche quello più semplificato per sostituire la funzione epatica è quello di pensare ad un filtro con membrane semipermeabili perché questo consente di avere dei sistemi all'interno del quale far fluire il sangue e mettere in comunicazione indiretta il sangue con alcune sostanze poste all'esterno che mi consente di poter depurare il sangue sfruttando principi differenti come diffusione, filtro-azione o (?) quando combiniamo un effetto diffusivo a un effetto convettivo. Quello che vi dicevo prima è che alla periferia di ogni lobulo epatico abbiamo la triade portale ossia ci sono queste ramificazioni delle venule portali, le arteriole portali e il dotto biliare e in particolare le arteriole portali si diramano lungo le sinusoidi e quindi corrono a raggiera lungo il lobulo e vanno a confluire nella parte centrale della vena centrale. Qui sono state riassunte in modo semplificato e ridotto tutte le funzioni del fegato definito reattore biochimico che entra in una serie di attività che non sono solo la detossificazione di una serie di sostanze di scarto ma sono regolazione del glucosio, immagazzinamento del glucosio quindi riesce a stoccare (?) sostanze per poi renderle disponibili quando abbiamo bisogno. C'è un'attività molto importante sulla sintesi e secrezione su una serie di elementi come albumina, il fattore della coagulazione. Quando il fegato non riesce più a funzionare in caso di epatite fulminante queste funzioni compromesse portano all'encefalopatia e allo sviluppo di emorragia diffuse per effetto di questi equilibri che non sono mantenuti dal fegato stesso. Quello che è importante al di là della classificazione che è poco rilevante, sapere appunto se l'insufficienza epatica è fulminante o sub-fulminante a seconda di dopo quante ore si può sviluppare l'encefalopatia, quello che è più importante è che tutte le forme di epatiti fulminanti hanno un'incidenza di mortalità molto elevata e come tale i device che devono dare supporto a questa situazione acuta dovrebbero anche rendersi in qualche modo disponibili e pronte all'uso immediatamente. E questo è un limite che per qualche aspetto può essere non perfettamente compatibile con questa applicazione quando andiamo soprattutto a pensare a soluzioni di tipo bio-artificiale. Molto spesso l'insufficienza epatica si va a sviluppare su un fegato già malato per il quale i lobuli epatici non sono più così integri e quindi gli spazi di scambio con le sinusoidi sono in realtà sostituiti progressivamente da tessuto alterato che diventa tessuto fibroso e la patologia diventa la

cirrosi scatenando una serie di epatiti che causano delle (?). E in questo caso, se il tessuto sano viene sostituito progressivamente con un tessuto fibroso, non vale il potere rigenerativo del fegato nel senso che il fegato è un organo che ha un grande potere rigenerativo e questa è una caratteristica unica rispetto agli altri organi ma nel caso di queste patologie non riesce a generare questo tessuto che in realtà si trasforma e questa trasformazione crea un calo di funzionalità epatica che è progressivo mano a mano che il tessuto cambia le sue caratteristiche. Il problema è che molto spesso noi ci possiamo accorgere, un pò come nel rene, tardivamente di una patologia sottostante proprio perchè il fegato riesce comunque a gestire tutte le sue funzioni, anche quando la sua funzionalità è molto ridotta e compromessa. Abbiamo anche dei fegato che sono al 30-35-40% della loro funzionalità e nonostante questo riescono a far fronte a una regolazione sistemica ancora soddisfacente. Al di sotto di questi limiti si va incontro ad insufficienza epatica e quindi acuta ed epatite. (35:49)