

Disparità di genere nell'insufficienza epatica acuta su cronica: dal ricovero in terapia intensiva al trapianto di fegato

Alberto Zanetto, Patrizia Burra

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova; Gastroenterologia e Trapianto Multiviscerale, Azienda Ospedale

Pervenuto il 14 marzo 2025

Riassunto. L'insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF) è una grave sindrome clinica caratterizzata da uno scompenso epatico acuto in pazienti affetti da malattia epatica cronica, contraddistinta da infiammazione sistemica e comparsa di insufficienza multiorgano. Alcuni studi hanno suggerito che l'ACLF sia più prevalente tra i pazienti maschi, i quali presentano tassi di mortalità più elevati rispetto alle donne. Tuttavia, gli *score* prognostici disponibili, come il CLIF-C o il TAM-score, non tengono conto delle differenze legate al sesso. La sarcopenia sembra migliorare l'accuratezza di questi punteggi, sebbene ciò sia osservato solo negli individui maschi. Il trapianto di fegato è l'unico trattamento efficace per i pazienti con ACLF di grado 2-3 che non rispondono alle terapie mediche. Le disparità legate al sesso si verificano sia nell'accesso al trapianto di fegato che nei risultati post-trapianto, sebbene l'influenza del sesso sulla prevalenza, sul decorso clinico e sull'inserimento in lista per il trapianto di fegato nell'ACLF rimanga ancora largamente incompresa. Questa revisione tratta dall'articolo "*Sex disparities in acute-on-chronic liver failure: from admission to the intensive care unit to liver transplantation*" (Dig Liver Dis 2025;57:355-61) tratta le disparità legate al sesso nell'incidenza, prognosi e accesso al trapianto di fegato (*liver transplantation*, LT) per i pazienti con ACLF, in particolare durante la gestione in terapia intensiva (*intensive care unit*, ICU). Dall'articolo originale è possibile reperire tutte le voci bibliografiche a cui fanno riferimento i contenuti del presente estratto.

Parole chiave: insufficienza epatica acuta su cronica, cirrosi, gender, trapianto di fegato, terapia intensiva.

Sex disparities in acute-on-chronic liver failure: from admission to the intensive care unit to liver transplantation

Summary. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a severe clinical syndrome characterized by acute liver decompensation in patients with chronic liver disease, accompanied by systemic inflammation and multi-organ failure. This review explores sex-related disparities in the incidence, prognosis, and access to liver transplantation (LT) for ACLF patients, particularly in the context of Intensive Care Unit (ICU) management. Studies have indicated that ACLF is more prevalent among male patients admitted to the ICU, with males also exhibiting higher mortality rates compared to females. Current prognostic scores, such as the CLIF-C or TAM-score, do not account for sex-specific differences. Sarcopenia appears to improve the accuracy of these scores, though this is primarily observed in male patients. LT remains the only effective treatment for patients with ACLF grade 2-3 who do not respond to medical therapies. Disparities related to sex are evident in both access to LT and post-transplant outcomes. However, the impact of sex on the prevalence, clinical progression, and LT listing in ACLF remains largely unclear. A sex-specific analysis of ICU outcomes in ACLF could help shape management strategies tailored to sex, ultimately enhancing patient outcomes.

Key words: acute-on-chronic liver failure, cirrhosis, gender, liver transplantation, intensive care unit.

Introduzione

L'insufficienza epatica acuta su cirrosi cronica (ACLF) è una sindrome clinica grave che si verifica in alcuni pazienti con uno scompenso acuto della cirrosi. È caratterizzata dallo sviluppo di un'infezione sistemica grave e dalla comparsa di insufficienza multiorgano (fegato, reni, cervello, coagulazione, circolazione e sistema respiratorio). L'ACLF può essere indotta da vari fattori scatenanti, che possono essere suddivisi in intraepatici, extraepatici o entrambi. I più comuni sono le infezioni batteriche e l'assunzione di alcol; tuttavia, in quasi metà dei pazienti che sviluppano ACLF, non è possibile identificare alcun fattore scatenante. Uno studio ha riportato che la mortalità a 28 giorni indotta dall'ACLF è influenzata dal numero di insufficienze d'organo, che varia dal 15% nei pazienti con ACLF di grado 1 (ACLF-1) a quasi il 90% in quelli con ACLF-3. I pazienti con ACLF che richiedono un monitoraggio stretto o un supporto d'organo dovrebbero essere ricoverati in terapia intensiva (ICU). Dopo trattamento intensivo per 3-7 giorni, la prognosi può essere valutata attraverso il sistema di punteggio CLIF-C ACLF. Il trapianto di fegato (LT) è l'unico trattamento definitivo per l'ACLF. Negli ultimi anni, alcuni studi hanno identificato alcune differenze fra maschi e femmine nell'accesso al LT e l'outcome dopo LT. Tuttavia, i dati sulle differenze basate sul sesso riguardo il trattamento di questi pazienti in ICU restano estremamente limitati. L'obiettivo di questo articolo è rivedere le conoscenze attuali relative alle implicazioni sesso specifiche nell'incidenza, prognosi, ricovero e gestione clinica dei pazienti affetti da ACLF, anche rispetto all'accesso al LT dopo ricovero in ICU.

Incidenza di ACLF e ricovero in terapia intensiva

Dai dati di letteratura non è chiaro se vi sia un impatto del sesso sull'ammissione alla ICU o se vi siano differenze tra maschi e femmine sull'outcome successivo. I fattori che potrebbero essere responsabili di questi risultati sono diversi: 1) condizioni differenti che portano all'ammissione in ICU in maschi e femmine; 2) la mancanza di aggiustamenti in base al sesso per i punteggi; 3) le differenze nella percezione dei sintomi tra i sessi. I dati sull'incidenza di ACLF, non specificamente relativi all'ambito ICU, sono stati per lo più derivati dallo studio CANONIC. In questo studio, tra 1.343 pazienti ricoverati per scompenso acuto della cirrosi, 303 pazienti (22,5%) avevano ACLF al momento dell'ammissione e 112 pazienti (8,4%) l'hanno sviluppata durante il ricovero. Non sono sta-

te registrate differenze legate al sesso nell'incidenza o nel grado di ACLF. Al contrario, in uno studio che ha analizzato i dati della *United Network Organ Sharing* (UNOS), l'ACLF risultava più frequente nei maschi rispetto alle femmine.

Non vi sono studi che abbiano valutato specificamente le differenze di sesso nel contesto dei pazienti con ACLF ricoverati in ICU. Tuttavia, alcune informazioni possono essere ottenute indirettamente da studi condotti per altri scopi. La prevalenza di pazienti femmine con cirrosi scompensata e ACLF ammesse in ICU varia dal 27% al 55%. Non vi sono inoltre dati specifici sulle differenze di sesso riguardo l'etologia della malattia epatica. Sundaram et al. hanno trovato che nelle femmine, l'ACLF correlato a MASLD (malattia epatica metabolica) era più frequente rispetto all'ACLF correlato ad alcol o al virus dell'epatite C (HCV) tra i candidati al trapianto di fegato negli USA. Tra i fattori precipitanti, le infezioni batteriche sono un fattore scatenante importante per lo sviluppo dell'ACLF. Nella coorte di pazienti che facevano parte dell'*International Club of Ascites Global Study Group*, quelli che svilupparono infezioni correlate ad ACLF erano prevalentemente maschi in tutto il mondo; tuttavia, il sesso non è stato identificato come un predittore dello sviluppo di ACLF in analisi multivariata. In una coorte di 53 pazienti asiatici (88% femmine) per i quali la malattia epatica autoimmune e l'infezione batterica erano la causa predominante dell'ACLF (78%), il sesso femminile non è risultato un fattore di rischio per lo sviluppo di ACLF. Per quanto riguarda i fattori precipitanti per lo sviluppo di ACLF, in uno studio retrospettivo di Klein et al., i risultati delle analisi di regressione logistica univariata e multivariata hanno mostrato che il sesso femminile era un predittore indipendente di ACLF dopo l'intervento chirurgico (entro 28 giorni dall'intervento) nei pazienti con cirrosi epatica senza ACLF al basale. Per quanto riguarda il consumo di alcol come fattore scatenante dell'ACLF, i dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) nel Nord America hanno rivelato che le femmine avevano un rischio maggiore dell'8% di sviluppare ACLF, con il sotto-rischio di ACLF di grado ≥ 2 maggiore rispetto al rischio corrispondente nei maschi (fino a 1,5 volte).

Punteggi prognostici nell'ACLF

Sono stati proposti diversi punteggi per stratificare la mortalità nell'ACLF. In Europa, il punteggio derivante dall'*European Association for the Study of the Liver* (EASL)-*Chronic Liver Failure Consortium* (CLIF-C) è il sistema più validato e predice accuratamente la mortalità in questi pazienti; tuttavia, il sesso non è incluso tra le variabili. Nelle due principali coorti

degli studi PREDICT e CANONIC, i dati relativi al sesso sono limitati. Nello studio CANONIC, il 36,7% dei pazienti erano femmine e non sono state riscontrate differenze tra maschi e femmine tra i pazienti con e senza ACLF e tra tutti i diversi gradi di ACLF. Il *North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease* (NACSELD) e l'*Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) hanno sviluppato due diversi sistemi di punteggio che vengono utilizzati rispettivamente in Nord America e Asia. Nella coorte di validazione NACSELD-ACLF, tra i pazienti con infezioni batteriche il sesso femminile era prevalente, mentre non sono state fornite informazioni sul sesso nello studio dell'APASL. Mangana Del Rio et al. hanno valutato la sarcopenia nei pazienti con ACLF in ICU e hanno riscontrato che nelle donne, il punteggio CLIF-C ACLF-lattato nei giorni 1 e 3 era l'unico predittore di sopravvivenza a 28 giorni. Tuttavia, quando veniva inclusa anche la presenza di sarcopenia nello score prognostico, il nuovo score risultava migliorativo nella predizione del rischio di mortalità nei pazienti maschi ma non nelle femmine, confermando che la sarcopenia era associata alla mortalità a 28 giorni nei maschi, ma non nelle femmine, con ACLF.

Outcome dopo l'accesso alla terapia intensiva

Per quanto riguarda l'outcome dopo il ricovero in ICU dei pazienti con ACLF, Méndez-Guerrero et al. hanno riportato che il sesso maschile era associato ad un rischio di mortalità a 90 giorni più elevato (HR = 1,42; IC 95%: 1,02-2,03). Questo risultato è stato confermato da un'analisi di regressione multivariata in cui il sesso maschile, la compromissione neurologica e renale erano gli unici predittori indipendenti della mortalità a 28 e 90 giorni nei pazienti con ACLF. Nello studio di Meersseman et al., l'outcome nei pazienti con ACLF era simile a quello dei pazienti con sepsi e altre condizioni mediche che richiedono il ricovero in ICU. Sebbene la maggior parte dei pazienti con ACLF fosse di sesso maschile, il sesso non era associato alla sopravvivenza. Risultati analoghi sono stati riportati da Artru et al., Laici et al. e Cardoso et al. Anche se i dati sono limitati e pertanto non è possibile trarre conclusioni definitive, sembra quindi che il sesso maschile sia più frequente nelle coorti di pazienti con ACLF ricoverati in ICU e che abbiano una mortalità più alta rispetto alle femmine. Futuri studi su questo tema dovranno quindi valutare se esistono delle differenze sesso specifiche sulla progressione clinica, durata del ricovero, tassi di mortalità e sugli esiti post-terapia intensiva nei pazienti con ACLF ricoverati in ICU.

Impatto del sesso sull'accesso al trapianto di fegato per i pazienti con ACLF

Il LT è l'unico trattamento che può aumentare significativamente la sopravvivenza dei pazienti con ACLF-2-3 che non mostrano miglioramenti clinici dopo 3-7 giorni di trattamento intensivo dei fattori precipitanti e supporto della funzione d'organo. Il tasso di mortalità a tre mesi nei pazienti con ACLF-3 è circa l'80% senza trapianto di fegato. Nei pazienti con un punteggio CLIF-C ACLF superiore a 70 punti che hanno controindicazioni assolute per il trapianto di fegato, le attuali linee guida suggeriscono di considerare di sospendere la terapia medica e iniziare cure palliative. Sebbene il trapianto di fegato sia una terapia definitiva ed efficace nei pazienti con ACLF-3, il suo utilizzo in questa categoria di pazienti rimane limitato e significativamente diverso fra diverse regioni Europee. Numerosi studi hanno mostrato che le donne sono svantaggiate rispetto agli uomini riguardo all'accesso alla lista d'attesa per il trapianto di fegato. Queste disparità derivano da diversi fattori, come il sistema di allocazione MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) e la discordanza anatomica tra le dimensioni del fegato del donatore e del ricevente. Tuttavia, con il sistema MELD, negli Stati Uniti le donne con insufficienza epatica acuta accedevano alla lista d'attesa per il trapianto di fegato più facilmente rispetto agli uomini. Questo vantaggio però non si verificava quando l'indicazione al trapianto di fegato era l'ACLF. In uno studio multicentrico europeo, la percentuale di pazienti di sesso femminile e maschile con ACLF-3 inseriti nella lista per il trapianto di fegato è risultata simile. In un altro studio, i pazienti di sesso femminile e maschile avevano uguali opportunità di accedere al trapianto di fegato quando l'ACLF era legato ad infezione HBV. Vi sono significative discrepanze tra gli studi che hanno analizzato l'impatto del sesso sulla probabilità di morte o di essere rimosso dalla lista d'attesa per il trapianto di fegato nei pazienti con ACLF. Tra i 44.388 pazienti inclusi nel database Nord Americano UNOS, 4.458 pazienti (10%) sono stati rimossi dalla lista d'attesa per deterioramento delle condizioni cliniche; le donne sono state più frequentemente rimosse dalla lista rispetto agli uomini. Tuttavia, l'analisi non è stata corretta per eziologia dell'epatopatia o presenza/assenza di ACLF. Sundaram et al. hanno analizzato il ruolo del sesso sul rischio di mortalità durante l'attesa in lista d'attesa per il trapianto di fegato nei pazienti con ACLF e hanno trovato che le donne avevano un rischio maggiore di mortalità a 28 giorni, ma non a 90 giorni, indipendentemente dall'etologia della malattia epatica, rispetto agli uomini. Per co-

struire un modello prognostico per prevedere la sopravvivenza nei pazienti con ACLF-3 dopo trapianto di fegato, e quindi determinare se sia clinicamente indicato fornire supporto medico in ICU a questi pazienti, Artzner et al. hanno recentemente proposto il modello *Transplant-ACLF-3-Model* (punteggio TAM). Questo sistema di punteggio include quattro fattori di rischio indipendenti, tra cui età, lattato arterioso, PaO₂/FiO₂ e numero di leucociti. Un punteggio TAM superiore a 2 predice una sopravvivenza significativa a un anno dopo il trapianto. Non sono state trovate differenze legate al sesso tra i pazienti con punteggi TAM alti e bassi. In una coorte nordamericana, è stato validato un altro punteggio con lo stesso scopo, noto come punteggio SALT-M. Sebbene fossero disponibili dati sul sesso per questa coorte di validazione, dove la coorte era composta dal 40,8% di donne, non è stata trovata alcuna differenza di sesso nella mortalità a un anno dopo il trapianto di fegato. In generale, il sesso non sembra quindi un fattore predittivo della mortalità post-trapianto nei pazienti con ACLF.

Sopravvivenza post-trapianto per ACLF

L'associazione tra sesso e sopravvivenza dopo LT è stato recentemente valutato per i pazienti con insufficienza epatica acuta utilizzando il database UNOS. Tra gli 8.408 pazienti con ALF in lista d'attesa per il LT, il 63,9% erano donne. Non sono state trovate differenze significative nella sopravvivenza a un anno dopo il trapianto. In uno studio francese condotto su 140 pazienti con ACLF inseriti in lista per il trapianto di fegato, il sesso maschile, l'età avanzata, la storia di infezione nel mese precedente al trapianto erano gli unici fattori predittivi di mortalità a 3 mesi dopo il trapianto. Tuttavia, altri studi non hanno confermato questa associazione. In uno studio basato sui dati UNOS dal 2005 al 2016 in cui sono stati analizzati 6.381 trapianti di fegato per pazienti con ACLF-3, la mortalità cumulativa a un anno dopo il trapianto era del 18,1%, senza differenze significative tra i due sessi. Risultati simili sono stati ottenuti in un ampio studio indipendente condotto in Europa che ha incluso 234 pazienti con ACLF-1-3 sottoposti a trapianto di fegato. Né il grado di ACLF né il sesso del ricevente erano associati a sopravvivenza a un anno dopo il trapianto. In un altro studio multicentrico condotto negli Sta-

ti Uniti, il grado di ACLF, ma non il sesso del ricevente, risultava associato alla sopravvivenza a 1 anno post-trapianto. In uno studio proveniente dalla Corea che ha analizzato 190 pazienti con ACLF sottoposti a LT da donatore vivente i tassi di sopravvivenza post-trapianto erano rispettivamente del 79,5%, 73,6% e 72,1% ad 1, 3 e 5 anni. I riceventi maschi avevano tassi di sopravvivenza più alti rispetto alle donne, con un rapporto di rischio di 1,84, indipendentemente dal grado di ACLF al momento del trapianto. Quest'associazione, tuttavia, poteva forse essere legata alla maggiore prevalenza di cirrosi epatica correlata a HBV tra i maschi, di per sé associata a migliori risultati dopo il LT rispetto ad altre etiologie.

Conclusioni

In letteratura, vi sono numerosi studi che hanno valutato il ruolo del LT nei pazienti con ACLF. Tuttavia, la maggior parte di questi non ha valutato se vi fossero disparità legate al sesso. Sembra che il sesso maschile sia più rappresentato nelle coorti di pazienti con ACLF ricoverati in ICU e sia associato ad un più elevato rischio di mortalità dopo rispetto a quello femminile. Tuttavia, i dati riguardanti il ruolo del sesso nel determinare gli outcome clinici dell'ACLF, sia prima che dopo il LT, sono generalmente insufficienti. Inoltre, gli score prognostici disponibili, come il CLIF-C o il punteggio TAM, non prevedono aggiustamenti specifici per il sesso. L'inclusione della sarcopenia e dello stato nutrizionale nella valutazione del rischio, insieme al sesso del paziente, potrebbe migliorare la stratificazione prognostica in questi pazienti e quindi la loro gestione clinica, incluso l'accesso precoce al trapianto di fegato. Sono necessari studi prospettici multicentrici per valutare l'impatto del sesso sulla storia clinica dei pazienti affetti da ACLF. Se in questi studi dovesse essere confermata delle differenze significative tra i due sessi, potrebbe essere implementata una gestione clinica sesso specifica nei pazienti con ACLF, specialmente quando è necessario il ICU e nei candidati a LT.

L'articolo è una sintesi in italiano di: Cerruti E, D'Arcangelo E, Burra P, Zanetto A. Sex disparities in acute-on-chronic liver failure: from admission to the intensive care unit to liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2025; 57: 355-61.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Key messages

- L'insufficienza epatica acuta su cirrosi cronica (ACLF) è una sindrome clinica grave che si verifica nei pazienti ricoverati con uno scompenso acuto della cirrosi.
- Nei pazienti con ACLF, il sesso biologico del paziente sembra condizionare l'accesso al trapianto e gli outcome dopo trapianto di fegato.
- Tuttavia, gli score prognostici attuali per predire la sopravvivenza nei pazienti affetti da ACLF non includono la variabile sesso.
- L'impatto del sesso sul decorso clinico dell'ACLF, specie durante il ricovero in terapia intensiva, è ancora per lo più sconosciuto e sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio quale siano le differenze sesso specifiche in questi pazienti e come queste differenze debbano essere tenute in considerazione nella gestione clinica di questi pazienti.

Bibliografia di riferimento

- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-37.
- Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015; 62: 243-52.
- Artru F, Trovato F, Morrison M, Bernal W, McPhail M. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 564-76.
- Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology* 2019; 156: 1381-91.
- Zanetto A, Pelizzaro F, Campello E, et al. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2023; 78: 301-11.
- Artzner T, Bernal W, Belli LS, et al. Location and allocation: inequity of access to liver transplantation for patients with severe acute-on-chronic liver failure in Europe. *Liver Transpl* 2022; 28: 1429-40.
- Levesque E, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014; 60: 570-8.
- Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, Becker RB, Sun X, Knaus WA. Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology* 1996; 23: 1393-401.
- Sohal A, Chaudhry H, Dhaliwal A, et al. Gender differences in esophageal variceal bleeding in the United States. *Ann Med* 2022; 54: 2115-22.
- Nephew LD, Serper M. Gender, and socioeconomic disparities in liver transplantation. *Liver Transpl* 2021; 27: 900-12.
- Nephew LD, Zia Z, Ghabril M, et al. Sex disparities in waitlisting and liver transplant for acute liver failure. *JHEP Rep* 2021; 3: 100200.