

Οξεία (κεραυνοβόλος) Ηπατική Ανεπάρκεια (ΟΗΑ)

Melanie Deutsch

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ηπατολογίας

*Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών*

Κατευθυντήριες οδηγίες

- AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011
https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf
- AGA Febr 2017 - Management of Acute Liver Failure
<http://www.gastro.org/guidelines/acute-liver-failure>
- EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure *Journal of Hepatology* 2017 vol. 66, 1047–1081

ΟΗΑ- Εισαγωγή

- σπάνιο κλινικό σύνδρομο
- οξεία, σοβαρή έκπτωση όλων των ζωτικών λειτουργιών του ήπατος
- πολυοργανική ανεπάρκεια
- επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος (LTx)
- θνητότητα 40-100% ανάλογα με την αιτία

- στις ΗΠΑ: 2300- 2800 /χρόνο
 - 6% των μεταμοσχεύσεων
 - 6% των θανάτων από ηπατική νόσο
 - 0.1% των συνολικών θανάτων

Ορισμός ΟΗΑ

INR>1,5 **και** ηπατική εγκεφαλοπάθεια
χωρίς ιστορικό χρόνιας ηπατικής νόσου
< 26 εβδομάδες

AASLD guidelines 2011

Δυσκολίες στον ορισμό

- **Βαριά οξεία ηπατική βλάβη** = INR>1.5 χωρίς ακόμα εγκεφαλοπάθεια (! Προσοχή σε “λεπτά” σημεία πρώιμης εγκεφαλοπάθειας)
- **Οξεία επί χρόνια ηπατική** ανεπάρκεια = οξεία επιδείνωση ηπατικής λειτουργίας με πολυοργανική ανεπάρκεια, αποτέλεσμα εκκλητικού παράγοντος (λοίμωξη, αιμορραγία, κ.λ.π) **σε ασθενή με κίρρωση του ήπατος**
- N.Wilson, Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Budd-Chiari με εγκεφαλοπάθεια = **OHA**
- Όχι η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα
- **HBV αναζωπύρωση σε ανοσοκαταστολή ?**
- Λοίμωξη που μιμείται OHA (**Ίκτερό, σύγχυση, παράταση INR**) dengue, malaria, enteric fever, leptospirosis.....**συνήθως δευτεροπαθής η ηπατική βλάβη.....**)

ΟΗΑ ταξινόμηση

1993 London- O'Grady

υπεροξεία



• 0-7 ημέρες

οξεία

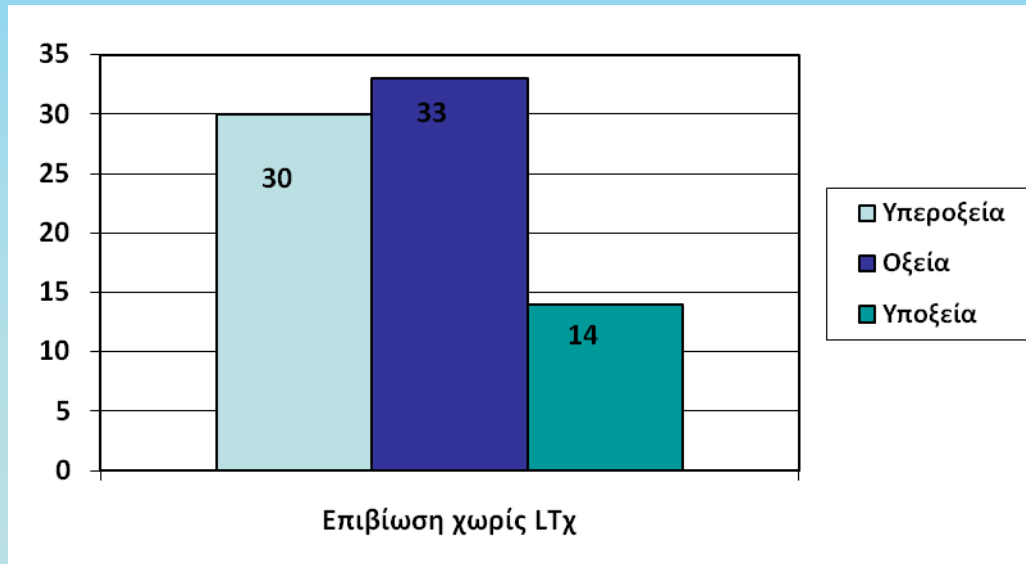


• 7-21 ημέρες

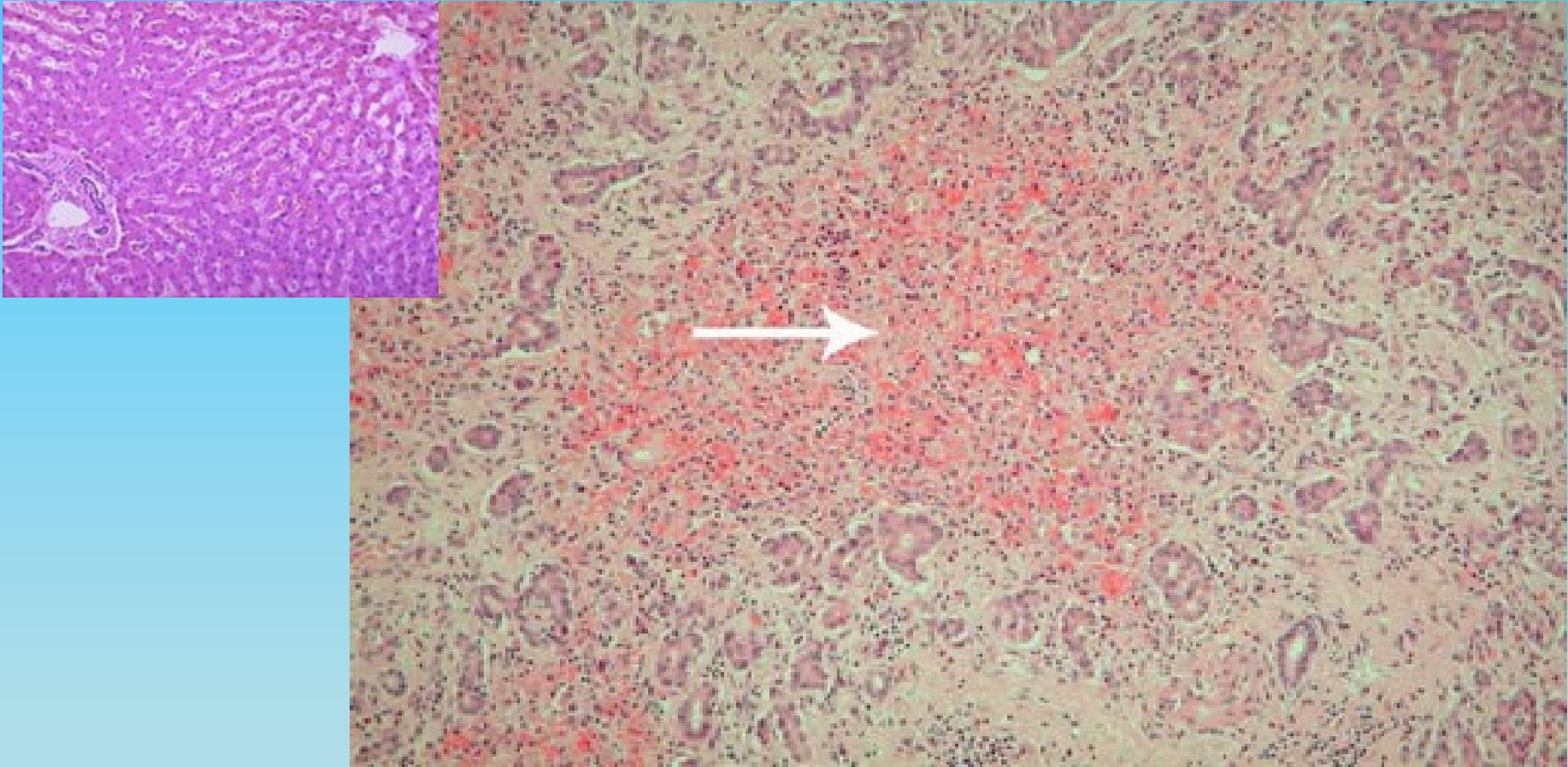
υποξεία



• > 21 ημέρες < 26 εβδομ.



Παθογένεια ΟΗΑ



Κενός, νεκρωτικός ηπατικός λοβός χωρίς ηπατοκύτταρα περιγεγραμμένος από υπερπλασία χολαγγειολίων από το πυλαίο διάστημα

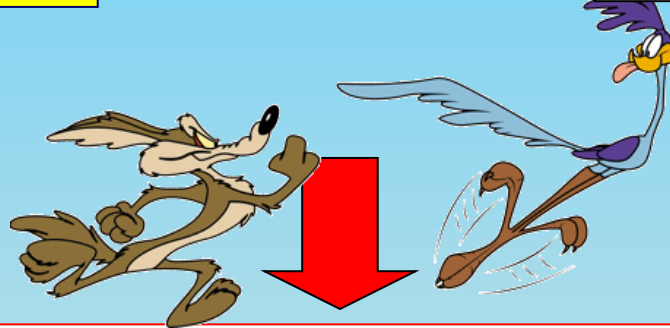
ΟΗΑ

Αιφνιδίως μη ελεγχόμενη **καταστροφή** μεγάλου αριθμού **ηπατοκυττάρων** χωρίς να υπάρχει χρόνος για την αντιρροπιστική αναγέννηση τους

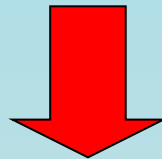
Ηπατική αναγέννηση



Καταστροφή ηπατοκυττάρων



Πολυοργανική ανεπάρκεια

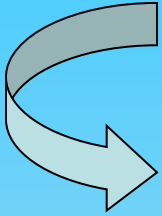


Θάνατος

**Καταστροφή
ηπατοκυττάρων =**

διαταραχή

- Συνθετικής ικανότητας
- Ικανότητας αποβολής ενδοτοξινών
- Ικανότητας μεταβολισμού ουσιών



- συσσώρευση **τοξινών** (αμμωνία , γαλακτικό οξύ)
- βλαπτικές δράσεις **κυτταροκινών**
- ενεργοποίηση των μηχανισμών
 - 1) της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (**SIRS**)
 - 2) της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (**ΔΕΠ**)

ανοσολογική, ορμονική, βιοενεργητική και μεταβολική απορρύθμιση



Καταρράκτης **πολυοργανικής ανεπάρκειας**

- Αιμοδυναμική αστάθεια
- Εγκεφαλικό οίδημα
- Λοίμωξη
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Διαταραχές πήξης
- Μεταβολική διαταραχή

Αίτια ΟΗΑ

Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

- HAV, HBV, HDV, HCV, HEV
- Ερπητοϊοί: HSV 1-2, Ιός ανεμευλογιάς, CMV, EBV, HSV-6
- Άλλοι ιοί: Παρβοϊός B-19, Αδενοϊοί, Ιοί αιμορραγικού πυρετού, Coxsackie B

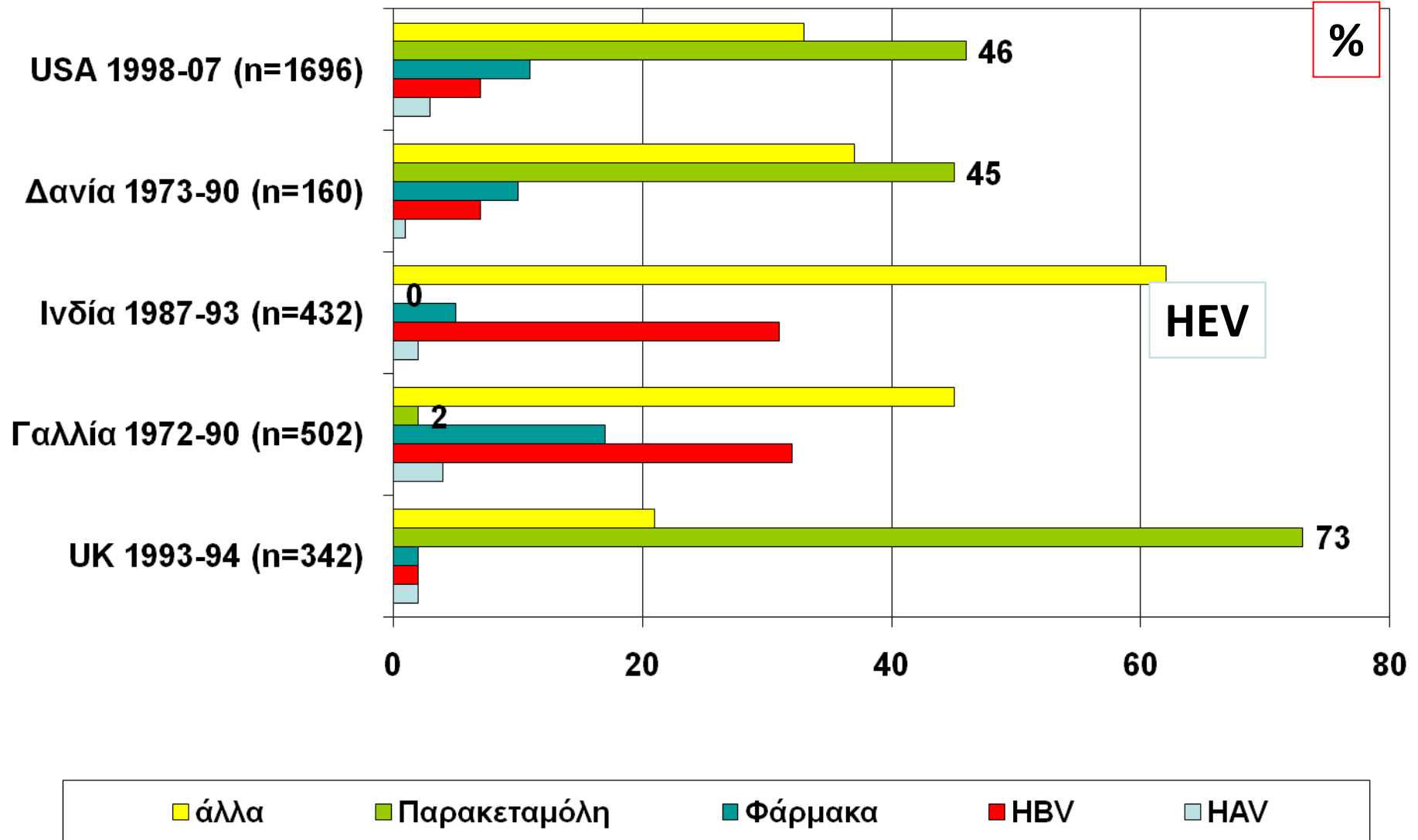
Δηλητηρίαση

- Παρακεταμόλη
- Μανιτάρια
- Τοξικές ουσίες
- Βότανα
- Φάρμακα

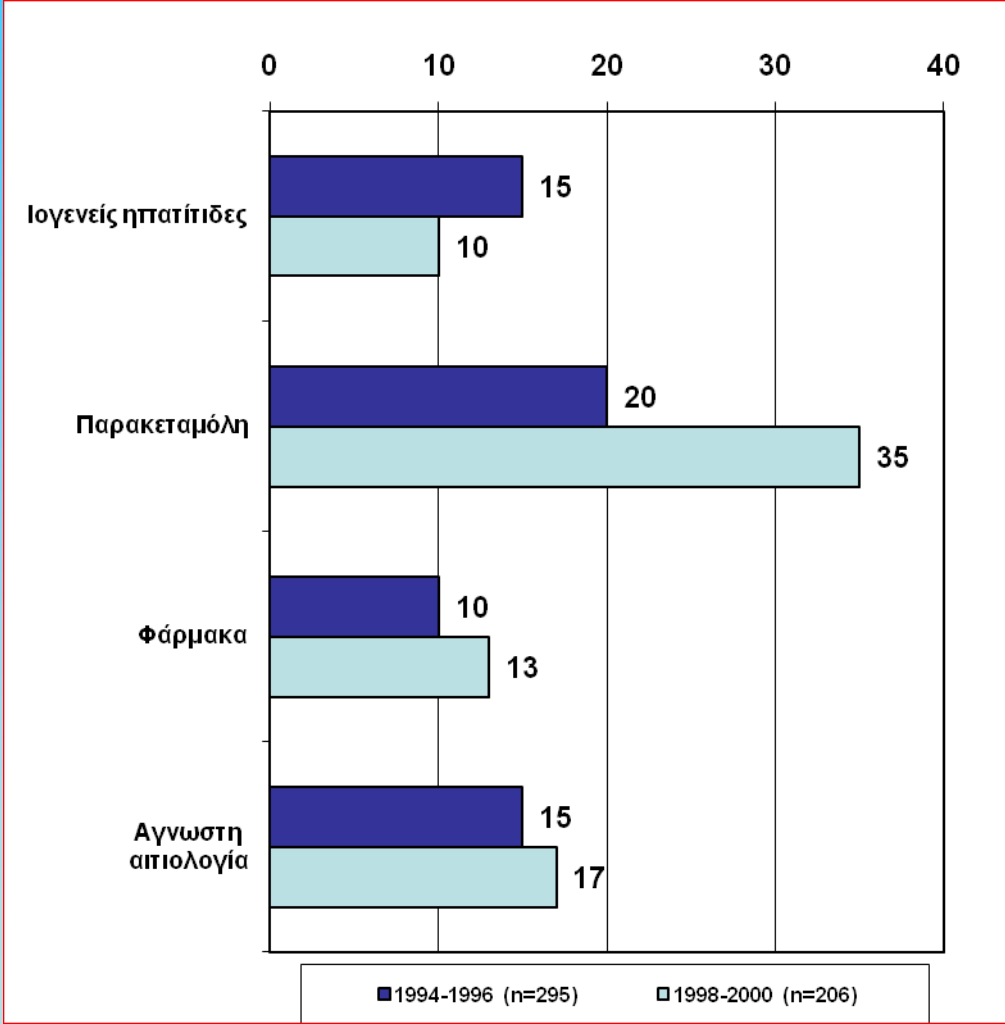
Άλλες αιτίες

- Υποξαιμική ηπατοκυτταρική νέκρωση
- Θερμοπληξία
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα
- Νόσος Wilson
- Μικροφυσσαλιδώδης στεάτωση (φάρμακα, σύνδρομο Reye, οξεία λίπωση του ήπατος κατά την κύηση)
- Απόφραξη ηπατικών φλεβών
- Νεοπλασματική διήθηση του ήπατος
- Επιπλοκές ηπατικής μεταμόσχευσης
- Μερική ηπατεκτομή
- **Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο**
- Δρεπανοκυτταρική νόσος
- Αιμοχρωμάτωση, Γαλακτοσαιμία, Τυροσιναιμία
- Άλλες λοιμώξεις (ελονοσία)

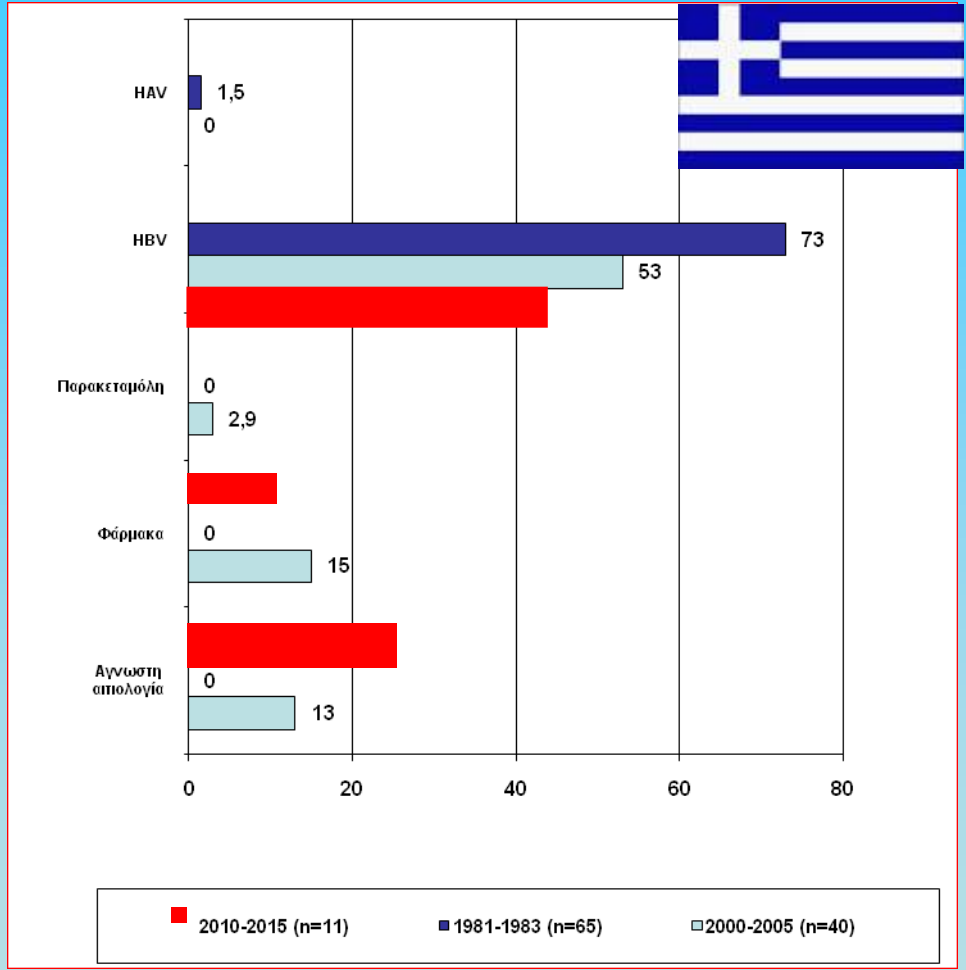
Το μέγεθος του προβλήματος



ΟΗΑ: Αλλαγή στην επιδημιολογία



ΗΠΑ - ALF study group



Papaeangelou et al. Hepatology 1983
Koskinas, Deutsch et al. Liver International 2008
 Κόντος Γ. Πανελλήνιο Ηπατολογικό 2015

Ιογενείς ηπατίτιδες

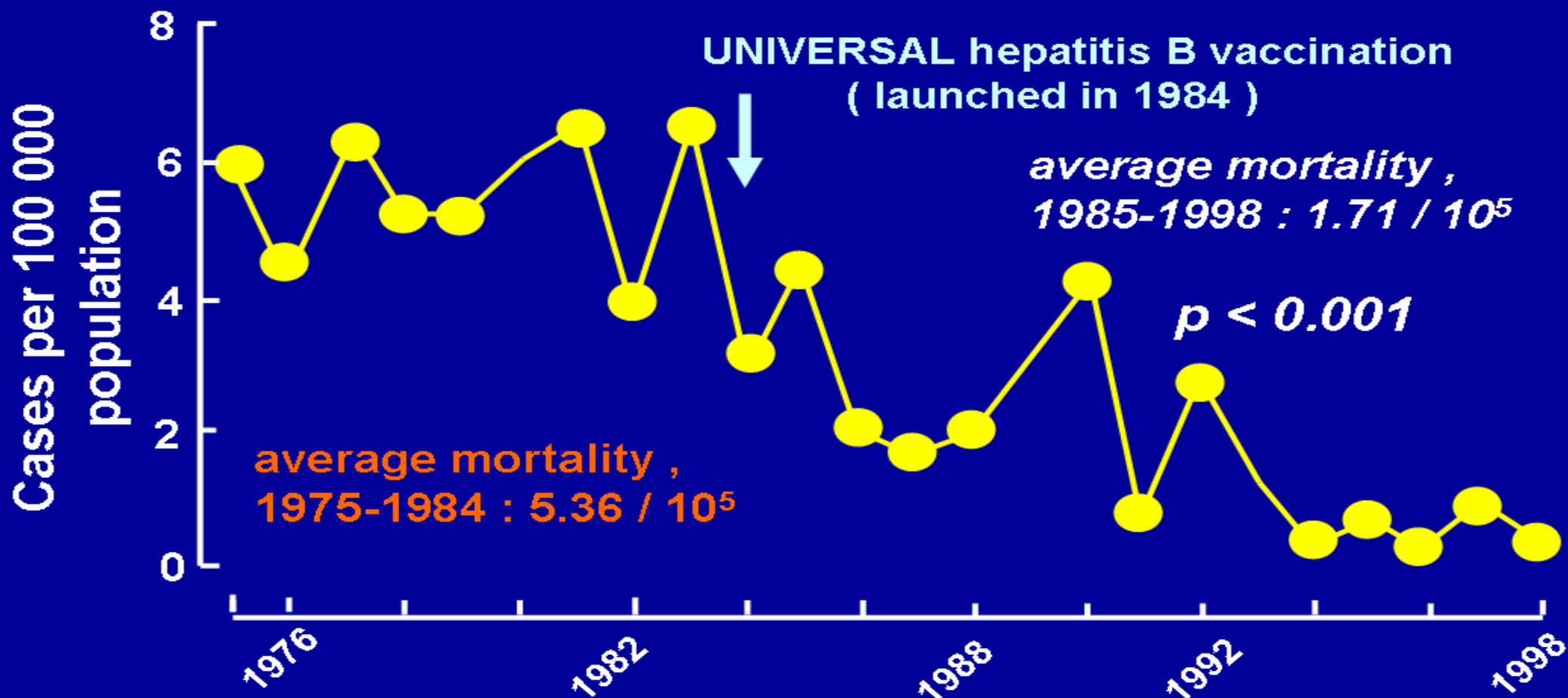
- συχνότερη αιτία (12.1% -72%)
- <1% οξείας ιογενούς ηπατίτιδας
 - HAV :σπάνια (ηλικία!)
 - HCV: ποτέ (?)
 - HEV: εγκυμοσύνη - **μητρική θνητότητα 15-20%**
- ηπατοτρόποι ιοί
- άγνωστος ο **λόγος** για τον οποίο μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν ΟΗΑ (?? παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ξενιστή , ιικό φορτίο, δραστηριότητα του ιού ??

HBV

- <1% των συμπτωματικών ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β
- **HBV κυρίως οξεία (όχι υποξεία) (? Ενεργοποίηση ?)**
- **ανοσολογική αντίδραση**
- **HBsAg (-) σε 20%, χαμηλό HBV-DNA, διάγνωση : αντι-HBcore IgM**
- συνήθως σε νέους ενήλικες (χρήση τοξικών ενδοφλεβίων ουσιών ή σεξουαλικό σύντροφο με χρόνια HBV λοίμωξη)
- γυναικείο φύλο → αυξημένος κίνδυνος
- Ποτέ ανάπτυξη χρονιότητας
- **HBV-HDV - Συλλοίμωξη** - στο 30% των ασθενών με ΟΗΑ και θετικό IgM-anti HBc
- **Επιλοίμωξη** - πορεία συνήθως υποξεία , πρόγνωση χειρότερη

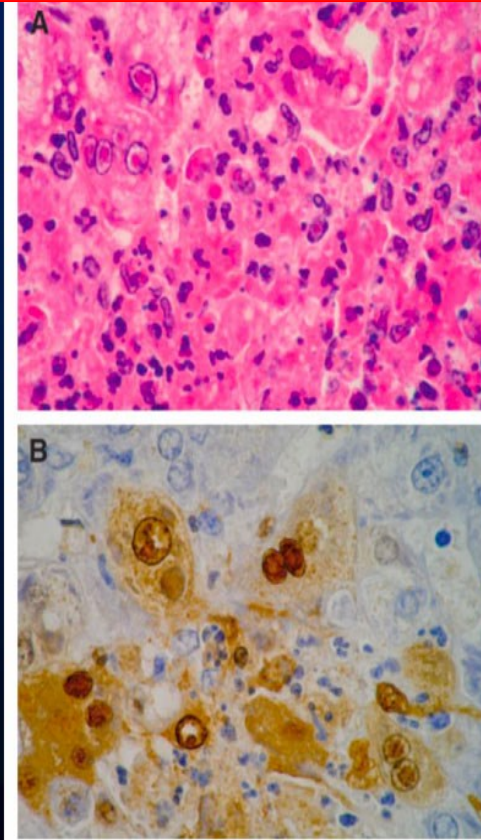
Μείωση κινδύνου ΗΒV-ΟΗΑ μετά από μαζικό εμβολιασμό στην Ταϊβάν

Annual mortality (1975-1998) by fulminant hepatitis in infants in Taiwan (Kao JH et al, *J Pediatr*, 2001)



Η ιοί του απλού έρπητα 1 και 2 και ανεμοβλογιάς

- είναι κυτταροπαθογόνοι
- σπάνια ΟΗΑ
- πολυεστιακή ηπατοκυτταρική νέκρωση
- σε παιδιά, έγκυες, ανοσοκαταστολή



- απουσιάζουν δερματικές ή βλεννογονικές βλάβες
- Χωρίς ίκτερο
- ίαση με θεραπεία με ακυκλοβίρη

P Ichai Liver Transplant 2005; 11: 1550-1555



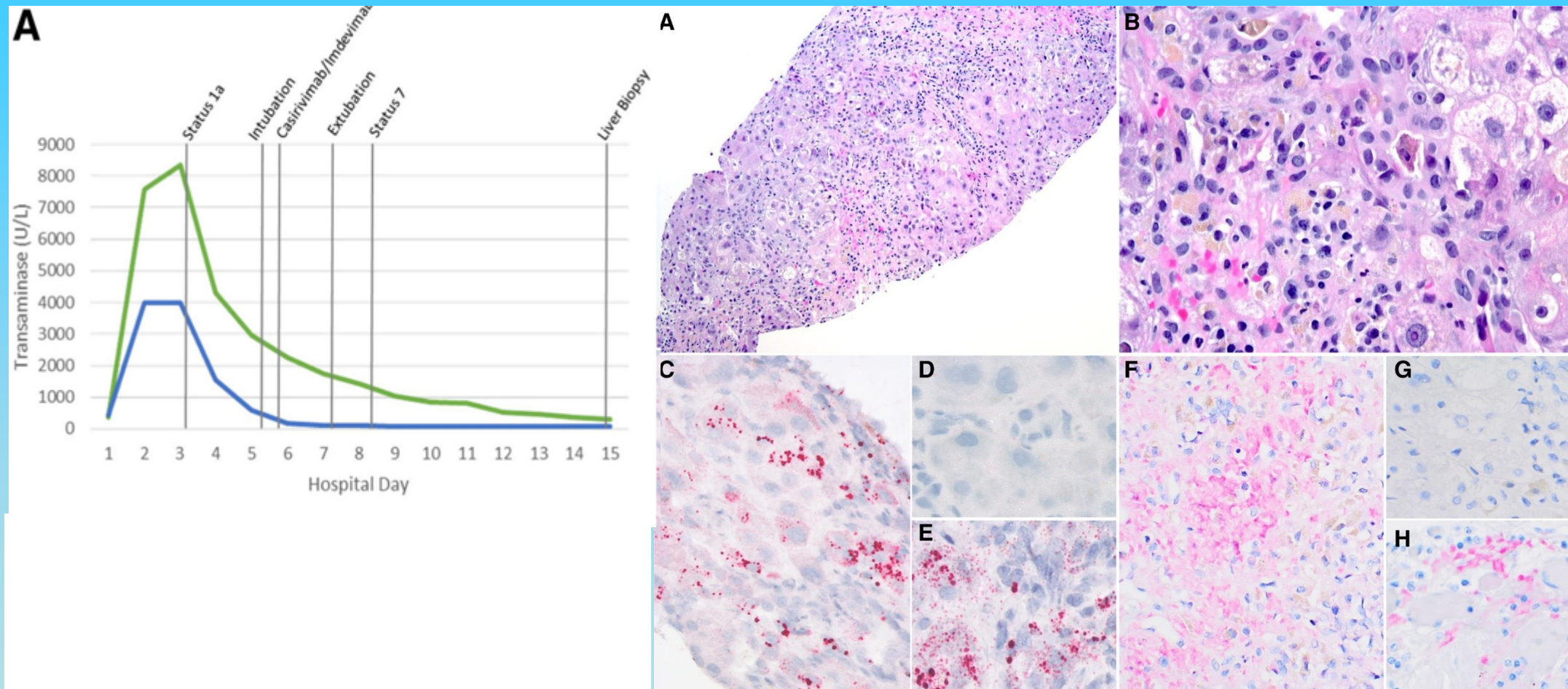
- *In patients presenting with ALF, the AGA suggests testing for HSV and treatment of patients with HSV*
- *In immunocompetent patients presenting with ALF, the AGA suggests against routinely testing all patients for VZV*

Άλλοι ιοί

- Epstein-Barr (EBV) = σπάνια
 - σοβαρές περιπτώσεις λοιμώδους μονοπυρήνωσης ή λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος σχετιζόμενου με το χρωμόσωμα X
- Στα παιδιά κατά τους πρώτους μήνες ζωής → γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα που συνδυάζεται με απλαστική αναιμία
 - αιτία άγνωστη (παραμυξοϊοί)
- Πολύ σπάνια CMV, HHV-6 , αδενοϊοί, παρβοϊό Β-19, ιοί αιμορραγικού πυρετού

Συνήθως: παρακεταμόλη λόγω μιας ίωσης

Acute Liver Failure in a Healthy Young Female With COVID-19



- A) B) Κεντρολοβιδιακή νέκρωση, φλεγμονώδης διήθηση (λεμφοκυτταρα, πλασματοκυτταρα, ουδετερόφιλα) Εστιακά διατηρημένα ηπατοκυτταρα με εκφύλιση πυρήνα, ballooning , απόπτωση, ήπια στεάτωση
- C) **In situ-υβριδισμό με V-nCOV2019—orf1ab**—sense probe δείχνει ενεργό πολλαπλασιασμό SARS-COV-2 RNA (red chromogen) στα ηπατοκυτταρα. D) negative control (E) positive control
- F) Ανοσοιστοχημεία ηπατικού ιστού με **rabbit anti-SARS-COV-2 nucleocapsid protein antibody** (red/pink chromogen; AB273167) = απόδειξη έκφρασης πρωτεΐνης πυρηνοκαψιδίου του SARS-COV-2 (G) negative control (H) positive control

Παρακεταμόλη: ACM = “one billion dollar product”

- Η συχνότερη αιτία ΟΗΑ στην Αγγλία και ΗΠΑ
- Αυξανόμενη επίπτωση στις δυτικές χώρες - καθόλου στην Ασία
- Ατύχημα, απόπειρα αυτοκαταστροφής ($>4g/ημ, 90mg/kg - 7.5g$)
- Χρόνια αναλγησία (θεραπευτικές δόσεις 3-10g για 10 ημέρες - Συνδυασμό με αιθυλική αλκοόλη, νηστεία, φαινοβαρβιτάλη) → κακή πρόγνωση

Louvet A et al. Hepatology 2021 May; 73:1945.

- διάγνωση όχι πάντα εύκολη

Συχνά + οξεία νεφρική ανεπάρκεια
ιστορικό λήψης $>4 g (+)$ → 56%
επίπεδα ανιχνεύσιμα → 77%
πολύ υψηλό ALT $>3500 IU/l$ → 58%



Jan 14, 2014 7:55pm (Reuters) – FDA recommended that healthcare professionals stop prescribing combination drugs that contain more than 325 milligrams of acetaminophen per tablet, capsule, or other dosage unit, citing the risk of liver damage.

Larson et al. Hepatology 2005

Φάρμακα (>130 σκευάσματα)

- 10-15% όλων των περιπτώσεων ΟΗΑ
- πιθανότητα ανάπτυξης ΟΗΑ μεγαλύτερη όταν συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου μετά τα πρώτα συμπτώματα ηπατικής νόσου.
- σε οξεία ηπατίτιδα άμεση διακοπή όλων των φαρμάκων !!!!

- Από 1998-2007 -133 ασθενείς (11.1%)
- 70% γυναίκες
- 43.4% BMI>30; 18% BMI>35
- Χαμηλότερες αμινοτρανσφεράσες
- Μέση τιμή χολερυθρίνης: 20.8 mg/dl+/-11.5
- 20% ηωσινοφιλία
- 24% θετικά ANA, SMA
- Αντιμικροβιακά (αντι-TB, sulfa), Στατίνες
- Επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση 27%, συνολική 66%

Reuben A, Koch DG, Lee WM. Hepatology 2010;52:2065-2076

Τοξικές ουσίες

- Επαγγελματική έκθεση → ηπατοτοξικοί βιομηχανικοί διαλύτες (περιέχουν χλωριούχους υδρογονάνθρακες)
- κοκαΐνη, crack
- **ecstasy** (3,4-μεθυλενδιοξυαμφεταμίνη) αυξανόμενη συχνότητα
20% → *Jackson et al. Hepatology 1998*

ουσίες που χρησιμοποιούνται για αδυνάτισμα
(Chaso-Onshido, usnic acid, Hydroxycut)

Δηλητηρίαση με μανιτάρια



- σχετικά συχνή στην Ευρώπη (*Amanita phalloides*) και ΗΠΑ (*Amanita verna*)
- θανατηφόρα δόση = 50g = τρία μέσου μεγέθους μανιτάρια.
- ηπατοτοξική τοξίνη alpha-amanitin = ανθεκτική στις υψηλές θερμοκρασίες, **δεν** καταστρέφεται με το μαγείρεμα.
- εμφάνιση συμπτωματολογίας (διάρροια, έμμετοι) μετά από 12 ώρες έως και 4 ημέρες
- ηπατική εγκεφαλοπάθεια μετά από 4-8 ημέρες.
- πρόγνωση δυσμενής, θνητότητα = 22-84%
- **υπερ-επείγουσα** ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος

Βότανα

μη ελεγχόμενη εναλλακτική ιατρική (δυτικές χώρες+ παράδοση)



Teucrium chamaedrys
και **pollium** (αμάραντο,
πόλιο, ασπρόχορτο,
λιβανόχορτο,
στομαχοβότανο,
παναγιόχορτο, βότανο
της Παναγιάς,
λαγοκοιμητιά,
ύσσωπος)

Κοιλιακό άλγος



Kava
(**Piper methysticum**)
= αγχολυτικό



Atractylis gummifera
Ρίζα γαϊδουράγκαθο



Polygonum multiflorum
Βελτίωση μνήμης



KHAT (Catha edulis)
Διέγερση, βελτίωση
μνήμης

Ηπατική ισχαιμία

- μετά από παρατεταμένη **καταπληξία** (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μαζική πνευμονική εμβολή, καρδιακή ανακοπή, αρρυθμίες) ή **αναπνευστική ανεπάρκεια**
- **κυρίως ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (20%)**
→ σημαντική αύξηση αμινοτρανσφερασών + LDH
- **μεταστατική νόσος στο ήπαρ** (αδenoκαρκίνωμα στομάχου, καρκινοειδές, καρκίνος του μαστού) ή **λευχαιμική διήθηση** από βλαστικά κύτταρα
→ ΟΗΑ μέσω ισχαιμίας (διήθηση και διακοπή της ροής του αίματος στα κολποειδή)
→ σπάνια :ΟΗΑ = πρώτο σύμπτωμα μεταστατικής νεοπλασματικής νόσου
- **οξεία απόφραξη των ηπατικών φλεβών** (σύνδρομο Budd-Chiari)
- **φλεβοαποφρακτική νόσος** μετά από χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση μυελού
- κοκαΐνη, αμφεταμίνη
- Αγγειοαποφρακτική κρίση → **Δρεπανοκυτταρική νόσος**

Άλλες αιτίες

Νόσος Wilson → σπάνια ΟΗΑ

→ σχεδόν μηδενική η επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση

→ υψηλή χολερυθρίνη (>20 mg/dl), χαμηλή αλκαλική φωσφατάση ALP/BIL<4

→ Coombs (-) αιμόλυση, χαμηλό ουρικό οξύ, νεφρική βλάβη *Korman, Hepatology 2008*

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

→ συχνότερα στα παιδιά (8%) → άμεση κορτιζονοθεραπεία

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, N Still → αύξηση τριγλυκεριδίων, φερριτινης

Η **θερμοπληξία** → ηπατοκυτταρική νέκρωση λόγω

→ απευθείας θερμική βλάβη των ηπατικών κυττάρων

→ ισχαιμία και μικροθρομβώσεις (ενεργοποίηση ΔΕΠ)

Acute liver failure due to non-exertional heatstroke after sauna Ann Hepatol 01.2012

Στα παιδιά **μεταβολικά νοσήματα** (τυροζιναιμία, γαλακτοζαιμία, ανωμαλίες οξείδωσης λιπαρών οξέων και μιτοχονδριακές ανωμαλίες)

Pediatric ALF (PALF)

Diagnosis	Percent of cases in age group (n)			
	All ages (n = 986)	0 to 90 days (n = 181)	91 days to 3 years (n = 274)	4 to 17 years (n = 531)
Indeterminate	45 (444)	35 (64)*	59 (162)*	41 (218)*
APAP	12 (123)	1 (1)	4 (12)	21 (110)*
Metabolic	10 (100)	17 (31)*	11 (30)*	7 (39)*
Tyrosinemia	1 (9)	2 (3)	2 (6)	0 (0)
Wilson disease	4 (36)	0 (0)	0 (0)	7 (36)*
Fatty acid oxidation	<1 (5)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
Alpha ₁ -antitrypsin	<1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Mitochondrial	<1 (20)	5 (9)*	4 (10)	<1 (1)
Galactosemia	<1 (13)	7 (13)*	0 (0)	0 (0)
Niemann-Pick type C	<1 (4)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Urea cycle defect	<1 (8)	1 (2)	2 (5)	<1 (1)
Glycosylation defect	<1 (1)	0 (0)	<1 (1)	0 (0)
Reye syndrome	<1 (1)	0 (0)	0 (0)	<1 (1)
Fructose intolerance	<1 (1)	0 (0)	<1 (1)	0 (0)
Viral hepatitis	8 (77)*	20 (36)*	5 (14)*	5 (27)*
Hepatitis A	<1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Hepatitis B	<1 (3)	0 (0)	<1 (1)	<1 (2)
Hepatitis C	<1 (1)	0 (0)	0 (0)	<1 (1)
Hepatitis E	<1 (2)	0 (0)	0 (0)	<1 (2)
Epstein-Barr virus	<1 (8)	0 (0)	1 (3)	1 (5)
Cytomegalovirus	<1 (3)	1 (2)	<1 (1)	0 (0)
Herpes simplex	3 (31)	15 (28)*	<1 (1)	<1 (2)
Enterovirus	<1 (8)	3 (6)	<1 (1)	<1 (1)
Adenovirus	<1 (5)	0 (0)	1 (2)	1 (3)
Human herpesvirus 6	<1 (2)	0 (0)	<1 (1)	<1 (1)
Parvovirus	<1 (1)	0 (0)	0 (0)	<1 (1)
Influenza/parainfluenza	<1 (5)	0 (0)	1 (3)	<1 (2)
Paramyxovirus	<1 (3)	0 (0)	<1 (1)	<1 (2)

Diagnosis	Percent of cases in age group (n)			
	All ages (n = 986)	0 to 90 days (n = 181)	91 days to 3 years (n = 274)	4 to 17 years (n = 531)
Viral hepatitis	8 (77)*	20 (36)*	5 (14)*	5 (27)*
Hepatitis A	<1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Hepatitis B	<1 (3)	0 (0)	<1 (1)	<1 (2)
Hepatitis C	<1 (1)	0 (0)	0 (0)	<1 (1)
Hepatitis E	<1 (2)	0 (0)	0 (0)	<1 (2)
Epstein-Barr virus	<1 (8)	0 (0)	1 (3)	1 (5)
Cytomegalovirus	<1 (3)	1 (2)	<1 (1)	0 (0)
Herpes simplex	3 (31)	15 (28)*	<1 (1)	<1 (2)
Enterovirus	<1 (8)	3 (6)	<1 (1)	<1 (1)
Adenovirus	<1 (5)	0 (0)	1 (2)	1 (3)
Human herpesvirus 6	<1 (2)	0 (0)	<1 (1)	<1 (1)
Parvovirus	<1 (1)	0 (0)	0 (0)	<1 (1)
Influenza/parainfluenza	<1 (5)	0 (0)	1 (3)	<1 (2)
Paramyxovirus	<1 (3)	0 (0)	<1 (1)	<1 (2)
Autoimmune	7 (68)	0 (0)	7 (20)*	9 (48)*
Shock/ischemia	3 (31)	3 (6)	3 (8)	3 (17)
Non-APAP drug-induced	3 (29)	15 (27)*	1 (2)	5 (27)*
GALD	3 (27)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
HLH	3 (25)	1 (2)	4 (10)	2 (9)
Multiple	2 (20)	0 (0)	2 (5)	2 (13)
Veno-occlusive disease	1 (12)	0 (0)	2 (6)	1 (6)
Other	3 (30)	4 (8)	2 (5)	3 (17)
Budd-Chiari	<1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Mushroom toxicity	<1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Leukemia	<1 (3)	<1 (1)	0 (0)	<1 (2)
Sepsis	<1 (4)	1 (2)	<1 (1)	<1 (1)
Other	2 (15)	3 (5)	1 (4)	1 (6)

Οξεία λίπωση του ήπατος κατά την κύηση

- στο 3-το τρίμηνο της κύησης
- αιφνίδια έναρξη ίκτερο + εγκεφαλοπάθεια + υπογλυκαιμία και προεκλαμψία
- αμινοτρασφεράσες εξαιρετικά υψηλές + αιμόλυση + θρομβοκυτταροπενία και προεκλαμψία = **σύνδρομο HELLP**
- βελτίωση μετά τη **γρήγορη πρόκληση τοκετού**
- βρεφική θνητότητα (40%)
- σε μερικές περιπτώσεις → μεταμόσχευση ήπατος

Μικροφουσαλιδώδης εναπόθεση λίπους σε φυσιολογικά κύτταρα (διαφορά από την κλασική μακροφουσαλιδώδη στεατοηπατίτιδα ASH ή NASH)

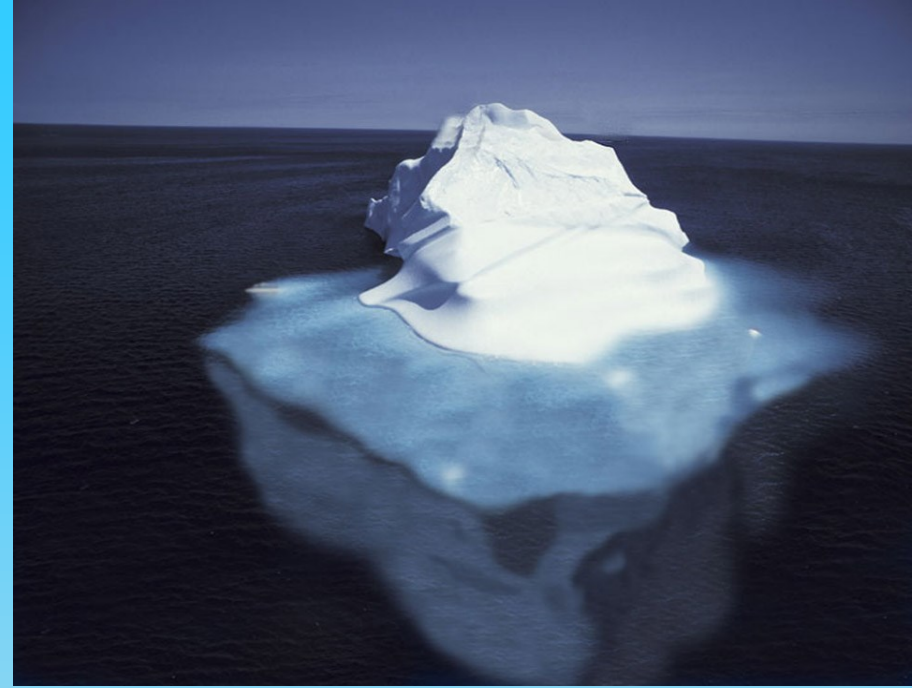
Microvesicular steatosis



In pregnant women presenting with ALF, the AGA suggests testing for hepatitis E

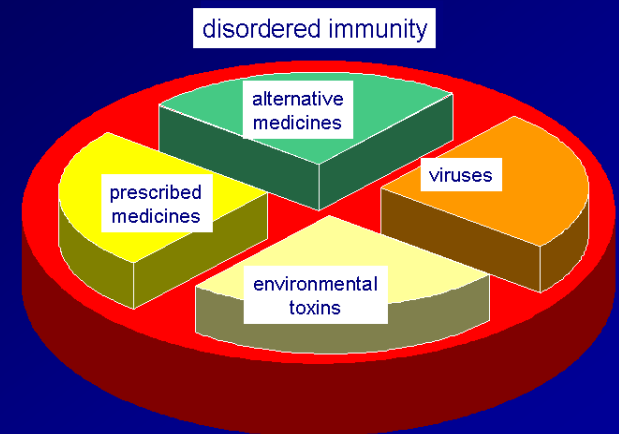
20% των περιπτώσεων ΟΗΑ παραμένουν
μη διευκρινισθείσας αιτιολογίας →

Οροαρνητικό ΟΗΑ



- Άγνωστο πεδίο
- **Κακή πρόγνωση** → επιβίωση χωρίς OLT 13%
- «Κάποια άγνωστη ανοσολογική αντίδραση»
- Πιθανότητα ΑΙΗ (?) - διασφαγιτιδική βιοψία (αυτοαντισωμάτα, γυναίκες, HLA DR3)
- Βότανα (Camellia sinensis - πράσινο τσάι)
- Άγνωστος ιός
- Παρακεταμόλη ?
- άμεση OLT

Seronegative ALF Possible causes



ΟΗΑ – βασικά χαρακτηριστικά ανάλογα με την αιτία

	Paracetamol (n=1195)	Ischaemia (n=181)	Drug-induced liver injury (n=283)	Autoimmunity (n=173)	Hepatitis B virus (n=188)	Hepatitis A virus (n=39)	Pregnancy (n=27)	All other causes (n=528)
Age (median, years)	37	53	47	46	45	50	31	40
Women (%)	75%	58%	67%	81%	45%	44%	100%	64%
Jaundice coma (median, days)	1	2	12	16	8	4	7	7
Hepatic encephalopathy grade 3 or higher (%)	54%	56%	36%	27%	51%	54%	54%	44%
Alanine aminotransferase (median, IU/L)	3780	2311	654	404	1410	2229	43	758
Bilirubin (median, mg/dL)	4.3	3.8	19.6	22.8	19.2	12.0	9.0	16.2
Transplanted* (%)	9%	2%	39%	57%	40%	33%	4%	36%
Transplant-free survival* (%)	65%	57%	24%	14%	19%	51%	78%	22%
Overall survival* (%)	72%	58%	58%	63%	53%	77%	82%	55%

Data were collected between Jan 1, 1998, and March 31, 2019. Total number of patients=2614. *Represents outcomes 21 days after admission to the Acute Liver Failure Study Group Registry.

Table 1: Comparison of demographics, admission laboratory results, and outcome between different causes of acute liver failure in the Acute Liver Failure Study Group Registry

Ασθενής με
μη ειδικά συμπτώματα (πυρετό, εμετό, ίκτερο, κοιλιακό άλγος)
και εργαστηριακή εικόνα οξείας ηπατίτιδας

Λεπτομερές ιστορικό (ιογενείς λοιμώξεις, τοξίνες)

Κλινική εξέταση

- Όχι στίγματα χρόνιας ηπατικής νόσου
- Όχι πάντα ίκτερος
- Ήπια ευαισθησία δεξιού υποχονδρίου
- *Μειωμένη ηπατική αμβλύτητα* = μεγάλη ηπατοκυτταρική καταστροφή
- *Ηπατομεγαλία* → αρχή ιογενούς ηπατίτιδας, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ Budd-Chiari, διήθηση

Εργαστηριακή διερεύνηση

- Χρ. Προθρομβίνης
- Βιοχημικός έλεγχος
- Αέρια αίματος, γαλακτικό οξύ
- Γενική αίματος- διασταύρωση (Ομάδα Αίματος !!!)
- Αμμωνία
- Επίπεδα παρακεταμόλης
- Τοξικολογικές
- Anti-HAV-IgM, HBsAg, antiHBc-IgM, anti-HEV, anti-HCV
- Τεστ κυήσεως
- Αντί-HIV
- Δείκτες αυτοανοσίας (ANA, ASMA, ανοσοσφαιρίνες)
- Επίπεδα κυανοπλασμίνης ορού (δεν συνίσταται πάντα)
- α/α Θώρακος, ΗΚΓ, U/S, CT

Βιοψία ήπατος ???

- Όχι ρουτίνας
- Διασφαγιτιδική
- Μικρή η διαγνωστική αξία
 - Αλλαγή κλινικής διάγνωσης μετά από βιοψία μόνο σε 18% χωρίς να αλλάξει ο σχεδιασμός αντιμετώπισης
- Προγνωστική αξία ? (αριθμός νεκρωμένων ηπατοκυττάρων > 50% 3x υψηλότερη θνητότητα)
- Μόνο σε υποψία νεοπλασματικής νόσου (αντένδειξη για LTx)

Αντιμετώπιση

Όλοι οι ασθενείς με κλινική ή εργαστηριακή εικόνα σοβαρής οξείας ηπατίτιδας

Χρόνος προθρομβίνης

Αν το INR > 1,5

Παρακολούθηση

Αν INR αυξανόμενο ή διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως (HE) !!!!!

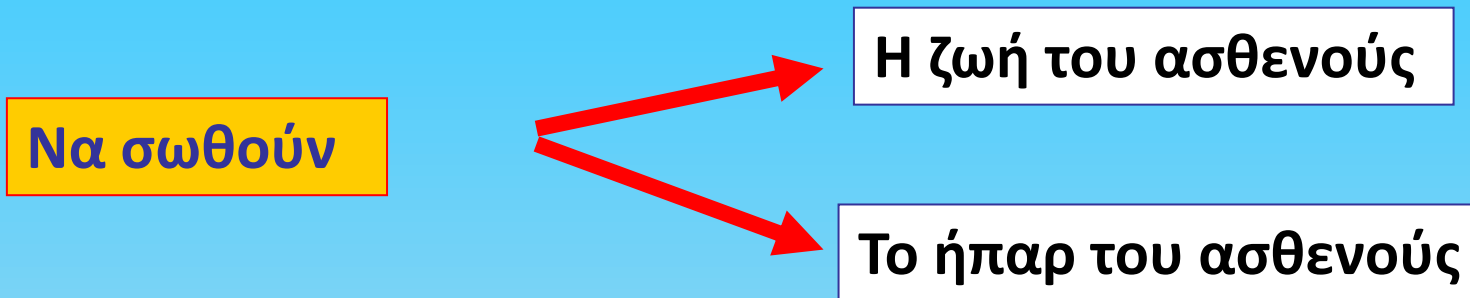
Τότε = ΟΗΑ

Αποκλεισμός κίρρωσης, αλκοολικής νόσου, νεοπλασματικής διήθησης και άλλων αντενδείξεων LTx

EOM 1147

Μεταφορά σε εξειδικευμένη μονάδα (ΜΕΘ) που να βρίσκεται σε άμεση επαφή με Μεταμοσχευτικό Κέντρο

Αντιμετώπιση- Στόχοι



- ποία είναι η αιτία? υπάρχει ειδική θεραπεία????
- συντήρηση λειτουργίας οργάνων
- άμεση αναγνώριση και πρόληψη επιπλοκών (νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό οίδημα, αιμορραγία, λοίμωξη)
- κατάλληλος χρόνος για επείγουσα μεταμόσχευση ?

Αιτίες και ειδική αντιμετώπιση

παρακεταμόλη	Ενεργός άνθρακας	Ακετυλκυστεΐνη (NAC)
Ισχαιμική ηπατίτιδα		Αντιμετώπιση αιτίας, O ₂
Αγγειακή		Ηπαρίνη ?
αυτοάνοση		Πρεδνιζολόνη 40-60 mg/ημ
HBV		LAM, Tenofovir
HSV, VZV		Ακυκλοβίρη (5-10mg/kg iv x3)
Wilson		Πλασμαφαίρεση ?? (D-penicillamine (?))
οξύ λιπώδες ήπαρ		Διακοπή κήσης
Δρεπανοκυτταρική νόσος		Αφαιμαξομετάγγιση
Amanita phalloides		Penicillin G (3x10 ⁶ U/kg/ημέρα),Silibinin
θερμοπληξία		cooling
Lassa fever, Crimean Congo		ribavirin
Νεοπλασματική διήθηση		χημειοθεραπεία
Budd Chiari		TIPPS
Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο		Ώσεις Solu-Medrol, cyclosporine, anakinra

Μετα-ανάλυση : 3 μήνες επιβίωση ασθενών με HBV-ΟΗΑ που λάμβαναν ΝΑ vs όχι θεραπεία

LAM

ENT

TDF

Study or Subgroup	nucleos(t)ide analog(ue)		no nucleos(t)ide analog(ue)		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
1.3.1 lamivudine							
Guo Jian-chi 2003	20	24	12	24	10.7%	5.00 [1.31, 19.07]	
Xu Jun 2004	9	11	8	12	7.4%	2.25 [0.32, 15.76]	
Yao-Fenli 2010	17	34	15	37	38.3%	1.47 [0.57, 3.75]	
Subtotal (95% CI)		69		73	56.4%	2.24 [1.11, 4.51]	2.24
Total events	46		35				
Heterogeneity: Chi ² = 2.16, df = 2 (P = 0.34); I ² = 7%							
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)							
1.3.2 entecavir							
Yao-Li Cai 2010	16	33	15	37	38.9%	1.38 [0.54, 3.56]	
Zhao Rui 2009	40	40	40	40		Not estimable	
Subtotal (95% CI)		73		77	38.9%	1.38 [0.54, 3.56]	1.32
Total events	56		55				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)							
1.3.3 tenofovir							
Hsieh da Gang 2011	8	14	2	13	4.7%	7.33 [1.16, 46.23]	
Subtotal (95% CI)		14		13	4.7%	7.33 [1.16, 46.23]	7.33
Total events	8		2				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)							
Total (95% CI)		156		163	100.0%	2.15 [1.26, 3.65]	2.15
Total events	110		92				
Heterogeneity: Chi ² = 4.71, df = 4 (P = 0.32); I ² = 15%							
Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.005)							

ΌΧΙ θεραπεία ΝΑΙ θεραπεία

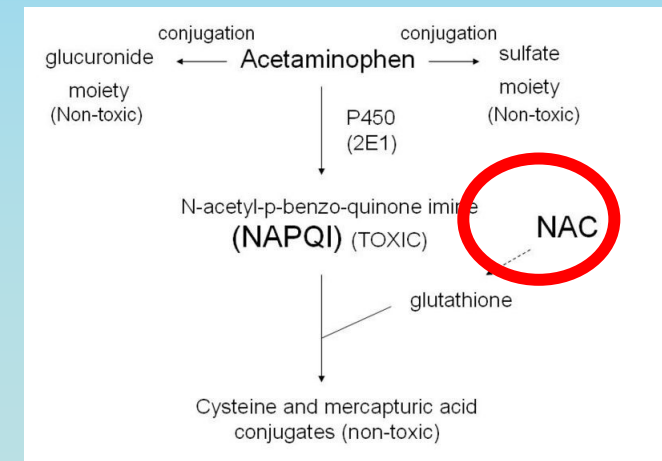
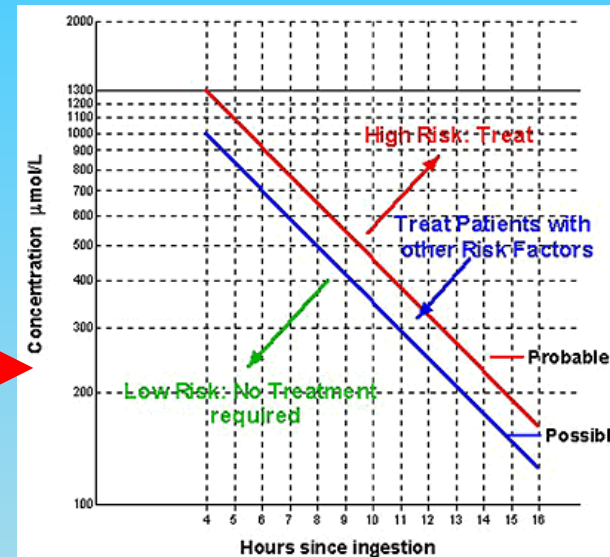
Οδηγίες για την ειδική θεραπεία της ιογενούς ΟΗΑ (AASLD 2011)

Recommendations

- Viral hepatitis A- (and E-) related acute liver failure must be treated with **supportive care** as no virus-specific treatment has proven to be effective (III)
- Nucleos(t)ide analogues should be considered for hepatitis B-associated acute liver failure and for prevention of post-transplant recurrence (III)
- Patients with known or suspected herpes virus or varicella zoster as the cause of acute liver failure should be treated with acyclovir (5-10 mg/kg IV every 8 hours) and may be considered for transplantation (III).

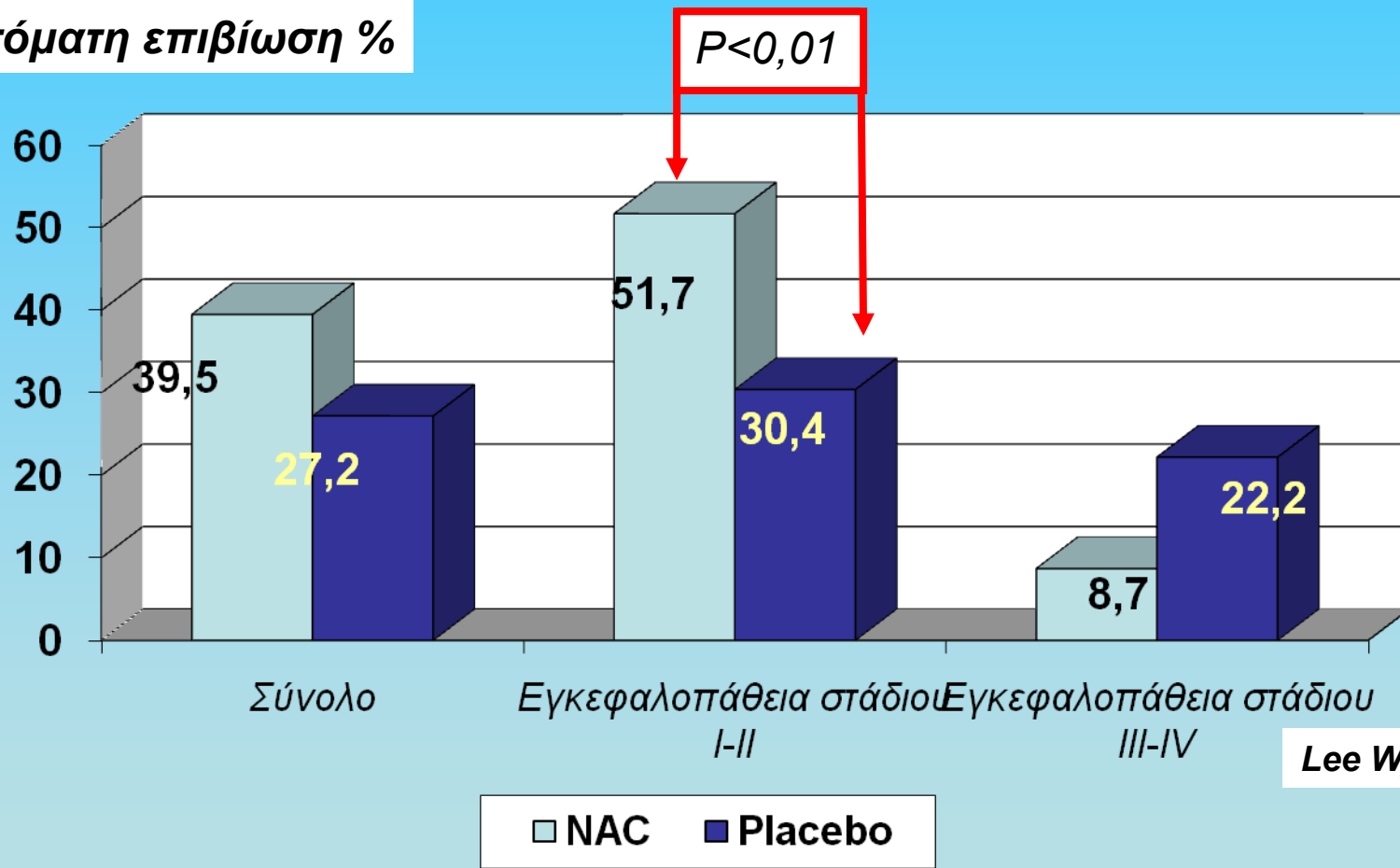
ΟΗΑ από παρακεταμόλη

- Επίπεδα 1 → 3-4 ώρες (νομόγραμμα Rumack-Matthew)
- ενεργό άνθρακα
- **έγκαιρα** N-ακετυλκυστεΐνη σε 5% Dextrose
 - 150 mg/kg σε 15 λεπτά
 - 50 mg/kg σε 4 ώρες
 - 100 mg/kg σε 16 ώρες



NAC σε ΟΗΑ (εκτός παρακεταμόλης) N=173

Αυτόματη επιβίωση %



Lee W, AASLD 2008

In cases of ALF of indeterminate cause, use of NAC can be considered because indeterminate cases may be related to acetaminophen.

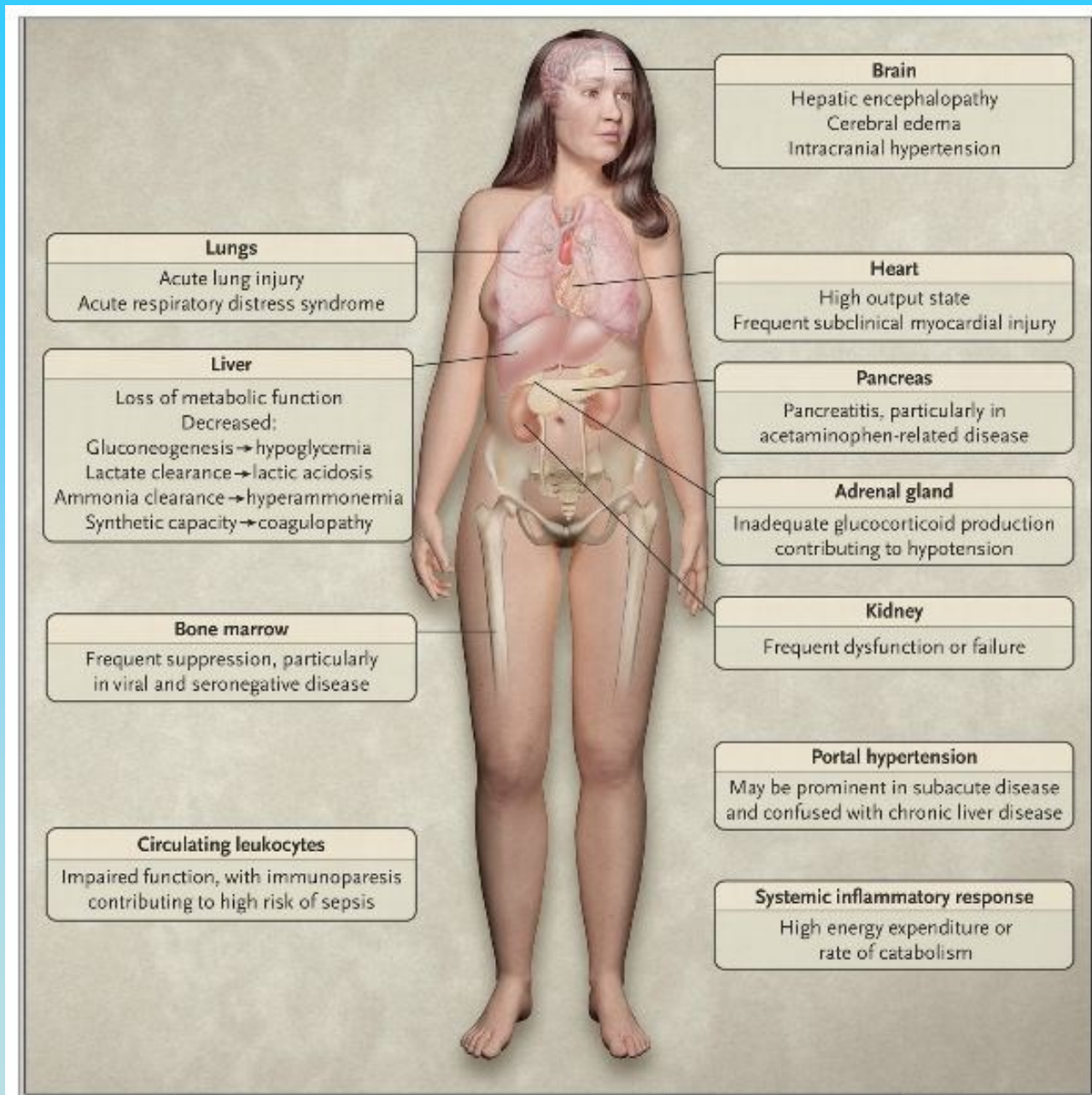
Συντηρητική αντιμετώπιση

ΟΗΑ = Σήψη

	ALF	Sepsis
Respiratory	√	√
Coagulation	√	√
Liver	√	√
Cardiovascular	√	√
Neurologic	√	√
Renal	√	√



Skilled nursing, quiet environment, minimal agitation !!!



Bernal, W. and Wendon, J. (2013) *Acute Liver Failure*, *The New England Journal of Medicine*,

**Σοβαρή αιμορραγική διάθεση
μειωμένη συνθετική ικανότητα + ΔΕΠ – “rebalance”**

- χορήγηση βιταμίνης K (φυτομεναδιόνη 10mg ημερησίως για 3 συνεχόμενες ημέρες)
- Μεταγγίσεις φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων
- **όχι** προφυλακτικά, μόνο σε αιμορραγία και πριν από τη διενέργεια επεμβατικών πράξεων (**παρακολούθηση επιπέδου παράγοντα V**)
- **Όχι rFVIIa** (OEM, θρομβώσεις)
- **Θρομβο-ελαστογραφία !**

Πρόληψη αιμορραγίας πεπτικού

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια στην ΟΗΑ

Η ακριβής παθογένεια άγνωστη, αιτία πολυπαραγοντική

↑ NH₃

Νευροτοξικότητα

↑ οξειδωση

↑ γλουταμίνη

δρα οσμωτικά

↑ γαλακτικό οξύ

από ιστική υποξία

Κατάργηση της ρύθμισης **εγκεφαλικής**
αιμάτωσης → εγκεφαλική υπεραιμία

οίδημα

εγκεφαλικός εγκολεασμός = συχνή αιτία θανάτου

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια - αντιμετώπιση

- **CT** εγκεφάλου (αποκλεισμός άλλων αιτιών – φάρμακα???)
- Καταγραφή κατ/σης ασθενούς κάθε 2 ώρες
- Αύξηση της **ενδοκρανιακής πίεσης**: υπέρταση, βραδυκαρδία, διαταραχές αναπνοής (Τριάδα Cushing)
- (?) μέτρηση - να διατηρείται < 20mmHg (Χρήσιμο εργαλείο : Trans-cranial Doppler)
- **πρόληψη** εγκολεασμού
 - ανόρθωση της κεφαλής του ασθενούς σε γωνία 20-30°
 - Όχι φυσιοθεραπεία, όχι πολλές αναρροφήσεις (αύξηση ΕΚΠ)
- **Όχι καταστολή** (don't poison patient!!) low dose propofol
- Το **Na** πρέπει να είναι > φυσιολογικό (145-155 mEq/l)

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια - αντιμετώπιση

- (?) **μαννιτόλη** (0.5-1g/kg) i.v. bolus → διατήρηση της οσμωτικής πίεσης πλάσματος 310-325 mosmol/kg - (όχι προληπτικά)
- Υποθερμία ?
- **Όχι** δεξαμεθαζόνη (Χαμηλή δόση υδροκορτιζόνη?? Επινεφριδιακή ανεπάρκεια ???)
- γρήγορη **διασωλήνωση** σε εγκεφαλοπάθεια σταδίου 3-4
- θεραπεία επιληπτικών κρίσεων (φαινιτοΐνη)
- Λακτουλόζη, Rifaximine δεν συνιστάται

Μεταβολική «απορρύθμιση»

- αύξηση της κατανάλωσης σε ενέργεια του οργανισμού
- ↑ γλυκόλυση, καταναλώνονται οι αποθήκες γλυκαγόνης
- ↓ η δυνατότητα νεογλυκογέννεσης
- καταναλώνονται υπερβολικά τα λίπη και οι πρωτεΐνες

συνήθως σοβαρή υπογλυκαιμία

- *έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της υπογλυκαιμίας*
 - διάλυμα *γλυκόζης 10% ή 50%*
 - *ΟΧΙ υπεργλυκαιμία*
 - *Κατά προτίμηση πλήρη εντερική σίτιση*

Συνήθης επιπλοκή = σήψη (βακτηριδιακή, μυκητιασική)

- Σε 10-80%
- Μειωμένη :- λειτουργικότητα κυττάρων Kupffer , ουδετερόφιλων, επίπεδα συμπληρώματος
- Αυξημένη διαπερατότητα εντέρου → (G -) ενδοτοξιναιμία
- Συχνή αιτία θανάτου 10-39% (1/3 μύκητες!)

- Λήψεις καλλιιεργειών
- Όχι προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος (?)
- Όχι εκλεκτική εντερική αποστείρωση

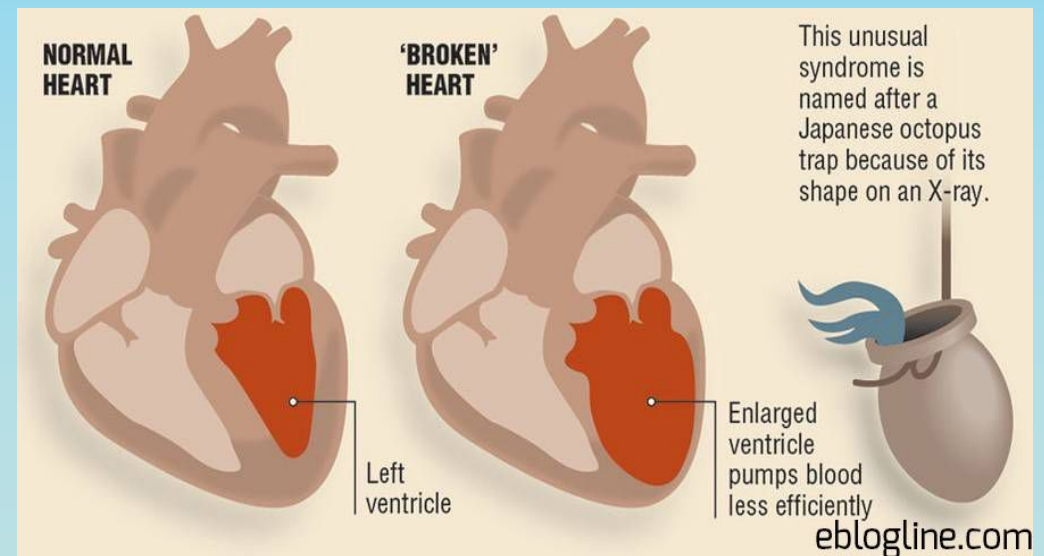
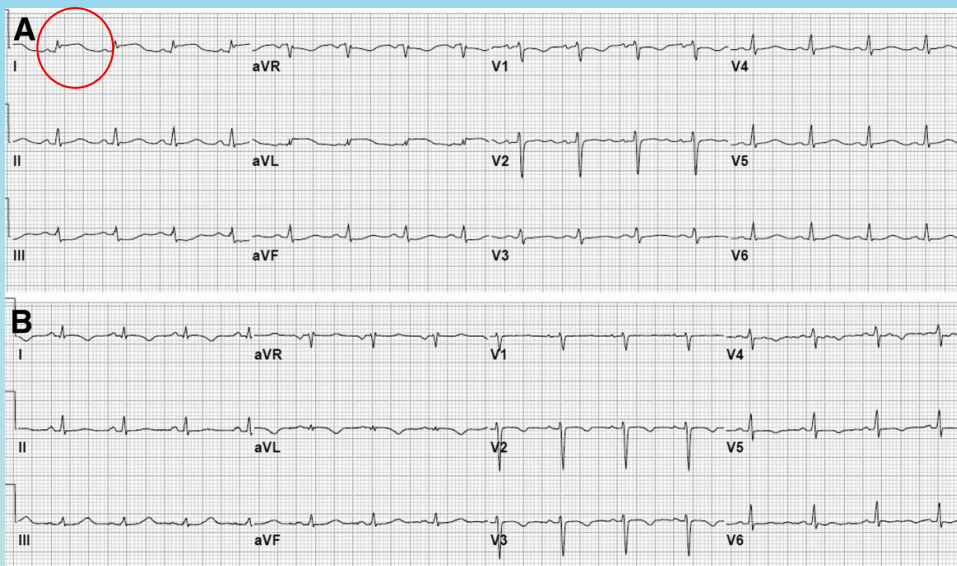
ALF και καρδιά

- US Acute Liver Failure Study Group registry : 74% των ασθενών αυξημένη τροπονίνη (>0.1 ng/ml) – συνήθως **υποκλινική** μυοκαρδιακή βλάβη = δείκτης βαρύτητας
 - Μεγαλύτερη πιθανότητα προχωρημένου σταδίου εγκεφαλοπάθειας και αυξημένη θνητότητα (odds ratio 3.88 και 4.69 αντίστοιχα)

Nimisha K. Parekh HEPATOLOGY 2007

- Σπάνια αναφορά καρδιομυοπάθειας **Takotsubo** (συστολική δυσλειτουργία της καρδιακής κορυφής που μιμείται OEM)

Loretta L. Jophlin Hepatology 2014



ΜΕΘ - Monitoring

- ✓ Εκτίμηση ασθενούς κάθε 2 ώρες (ζωτικά, νευρολογικά, ούρα)
- ✓ «*senior clinical review*»
- ✓ Εξετάσεις αίματος ανά 12 ώρο (ηπατικές, Na, K, Cl, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, γαλακτικό, pH, HCO₃, CO₂, NH₄)
- ✓ Σημαντικό το από που γίνεται η αιμοληψία για την NH₄ (% extraction=arterial-venous/arterial) όχι μηριαία
- ✓ Όχι οπωσδήποτε ΚΦΠ, ΕΚΠ, Levine (αιμορραγία, λοιμώξεις!!!)
- ✓ προσοχή στην απότομη εγκατάσταση εγκεφαλικού οιδήματος (συχνά βυθοσκόπηση)

Εξωσωματικά συστήματα ηπατικής υποστήριξης

MARS (10 χρόνια) μέχρι σήμερα 20.000 θεραπείες σε 5000 περιστατικά

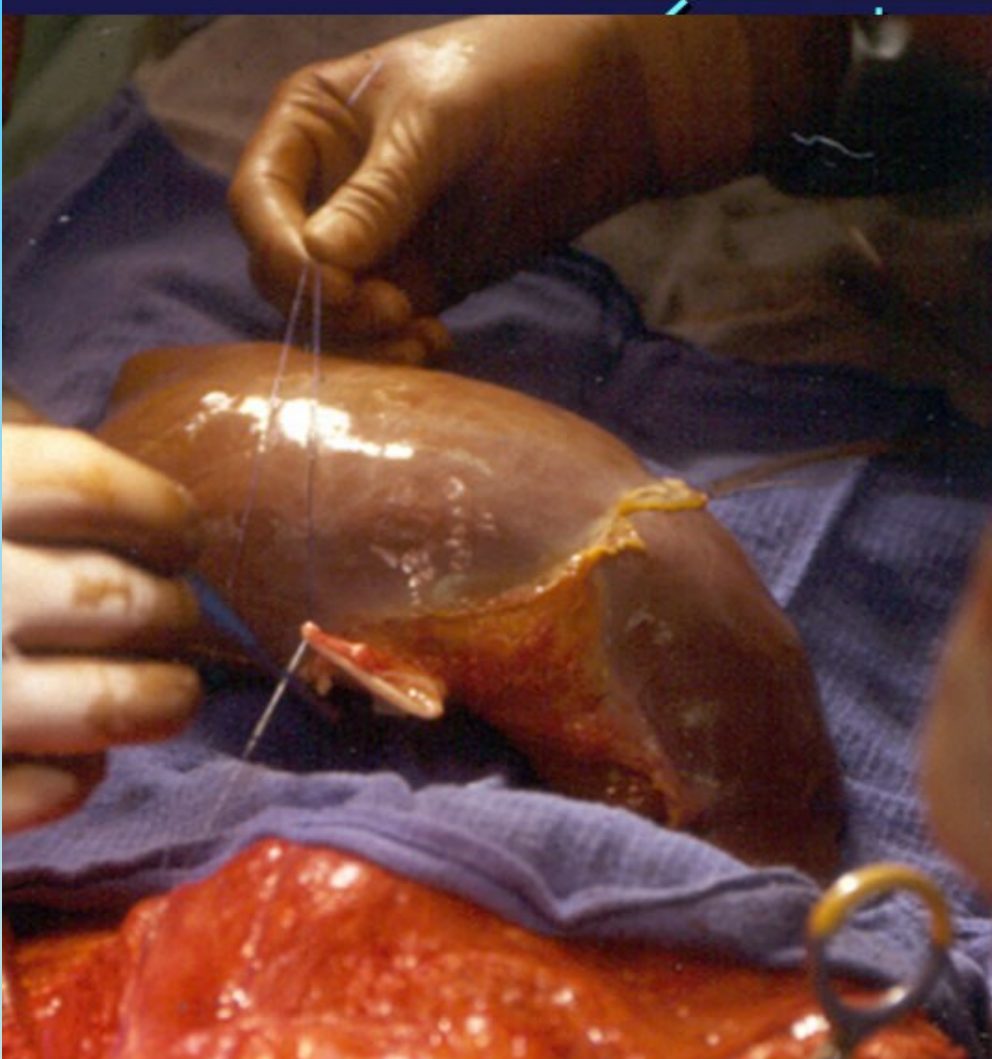
- 26% OHA → 62.1% επιβίωση, 32,5% OLT, 14,3% χωρίς OLT
- κυρίως στην τοξικής αιτίας OHA
- αφαιρεί τοξίνες προσδεμένα σε αλβουμίνη (πόροι 50kD)

PROMELD *Not recommended !!!!! AASLD consensus Sept 2011*
Only be used within the context of a clinical trial AGA 2017

- μηχανικό, μεγάλος όγκος εξωσωματικά
- δεν χρήζει αλβουμίνη, πόροι 250 kD αφαιρεί μεγαλύτερη ποσότητα τοξινών αλλά και παράγοντες πήξης (αιμορραγίες-θρομβώσεις)

- Κανένα δεν αφαιρεί κυτταροκίνες
- Σχετικά «ίδια» αποτελέσματα με την «απλή» μεγάλου όγκου (10 lt) πλασμαφαίρεση

Ένδειξη επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος →
κατάλληλη στιγμή ???



Κριτήρια
Kings College
Clichy
MELD

.....

Προγνωστικοί παράγοντες?

Κριτήρια King's-College Λονδίνου

χρόνος προθρομβίνης >100 δευτερόλεπτα

ή

τρία από τα παρακάτω πέντε κριτήρια

- 1) φαρμακευτική ηπατίτιδα ή ηπατίτιδα μη-A, μη-B,
- 2) ηλικία <11 ή >40 ετών,
- 3) έναρξη εγκεφαλοπάθειας < 7 ημέρες
- 4) χρόνος προθρομβίνης > 50 δευτερόλεπτα
- 5) χολερυθρίνη > 17,5 mg/dl.

O'Grady et al. Gastroenterology 1989

Για την περίπτωση ΟΗΑ από παρακεταμόλη

pH < 7,3

ή ταυτόχρονα

χρόνος προθρομβίνης > 100 δευτερόλεπτα

κρεατινίνη > 3,4 mg/dl

και ηπατική εγκεφαλοπάθεια σταδίου 4

Άλλοι προγνωστικοί δείκτες έκβασης χωρίς μεταμόσχευση

κακής

Γαλακτικό οξύ (για ACM)	> 3.5 mmol/l	<i>Bernal W, Lancet 2002</i>
Φώσφορο ορού (για ACM)	> 2.5 mg/dl	
Αμμωνία	>150	<i>Chung PY, Liver Transpl 2003</i>
MELD	>30	
Παράγοντα V (για HBV - Κριτήρια Clichy)	<20% για ηλικία <20 ετών ή < 30% για ηλικία >30 ετών	

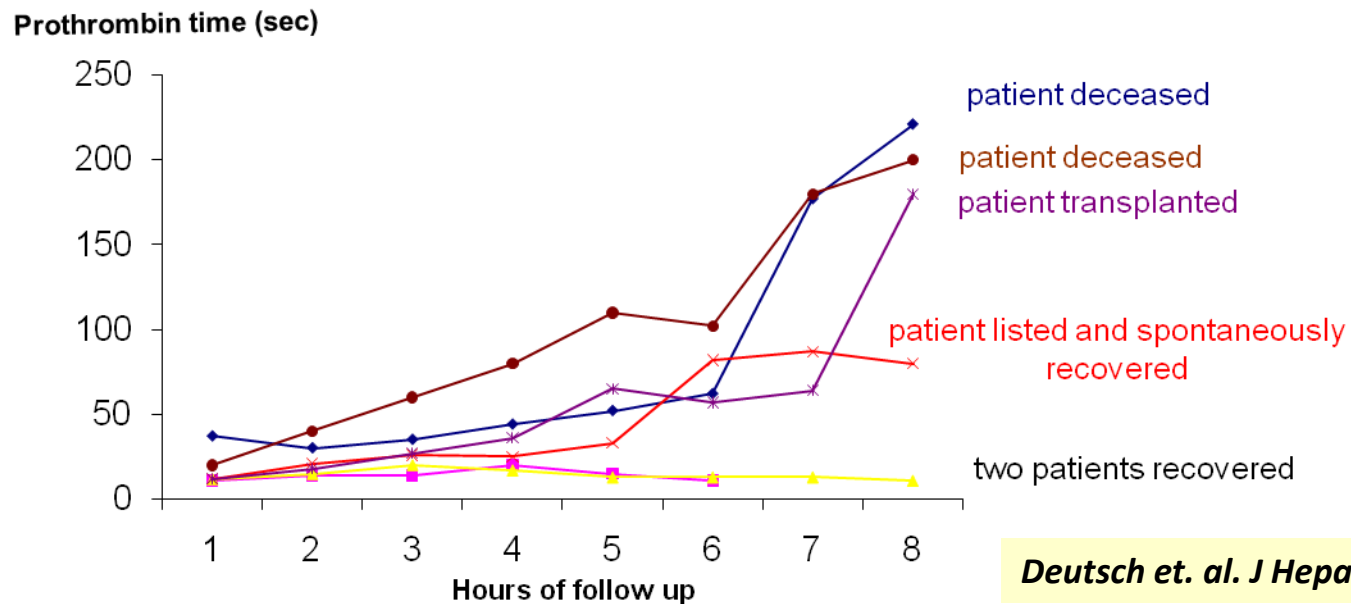
Bernuau J., Hepatology 1986;

καλής

αFP	Αύξηση στο τριπλάσιο της πρώτες 3 ημέρες ή > 3.9 μ/L
-----	--

Schioldt FV, Liver Transpl. 2006

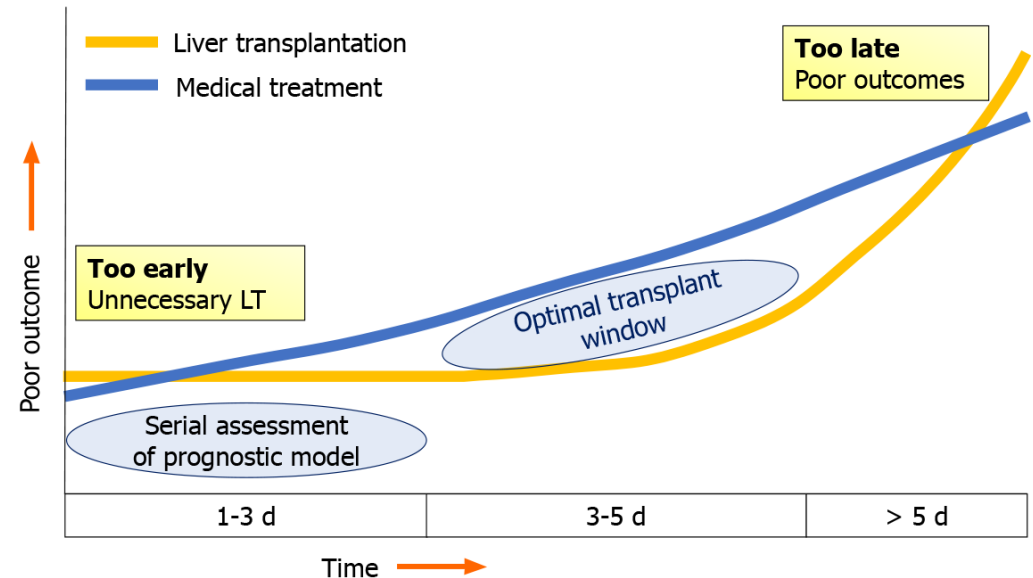
Δυναμική της PT σε ασθενείς με ΟΗΑ/ *Amanita phalloides*



- Χρονικό διάστημα μεταξύ την βρώσημανιταριών και την εμφάνιση διάρροιας (27 ασθενείς) <8 h → πρώιμος δείκτης κακής έκβασης (ευαισθησία 78%)
- INR την 4-τη μέρα > 6 → ένδειξη για επείγουσα μεταμόσχευση

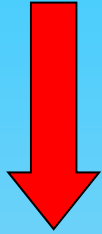
OLT στην ΟΗΑ

- 25%
- επιβίωση 60-80%
- Κόστος 80.000 €/μεταμόσχευση
- Απόφαση???



- αρκετά νωρίς (επανεξέταση του ορισμού = «**coagulopathy rather than encephalopathy**»)
- εξαρτώμενη από την αιτιολογία, επιπλοκές, πορεία (οξεία - υποξεία)
- Τα προγνωστικά μοντέλα είναι OK αλλά Καλύτερα μετέφερε τον ασθενή αρκετά νωρίς και αποφάσισε μόλις υπάρχει μόσχευμα
- **Μεταφορά:** αν όχι πριν την έναρξη βαριάς ΗΕ → διασωλήνωση

Κακή πρόγνωση



- Φαρμακευτική ΟΗΑ
- Οξεία ΗΒV
- Αυτοάνοση ΟΗΑ
- ΟΗΑ από μανιτάρια
- N. Wilson
- Budd-Chiari
- Άγνωστη αιτιολογία
- Κώμα σταδίου 3-4 στην εισαγωγή

Καλή πρόγνωση

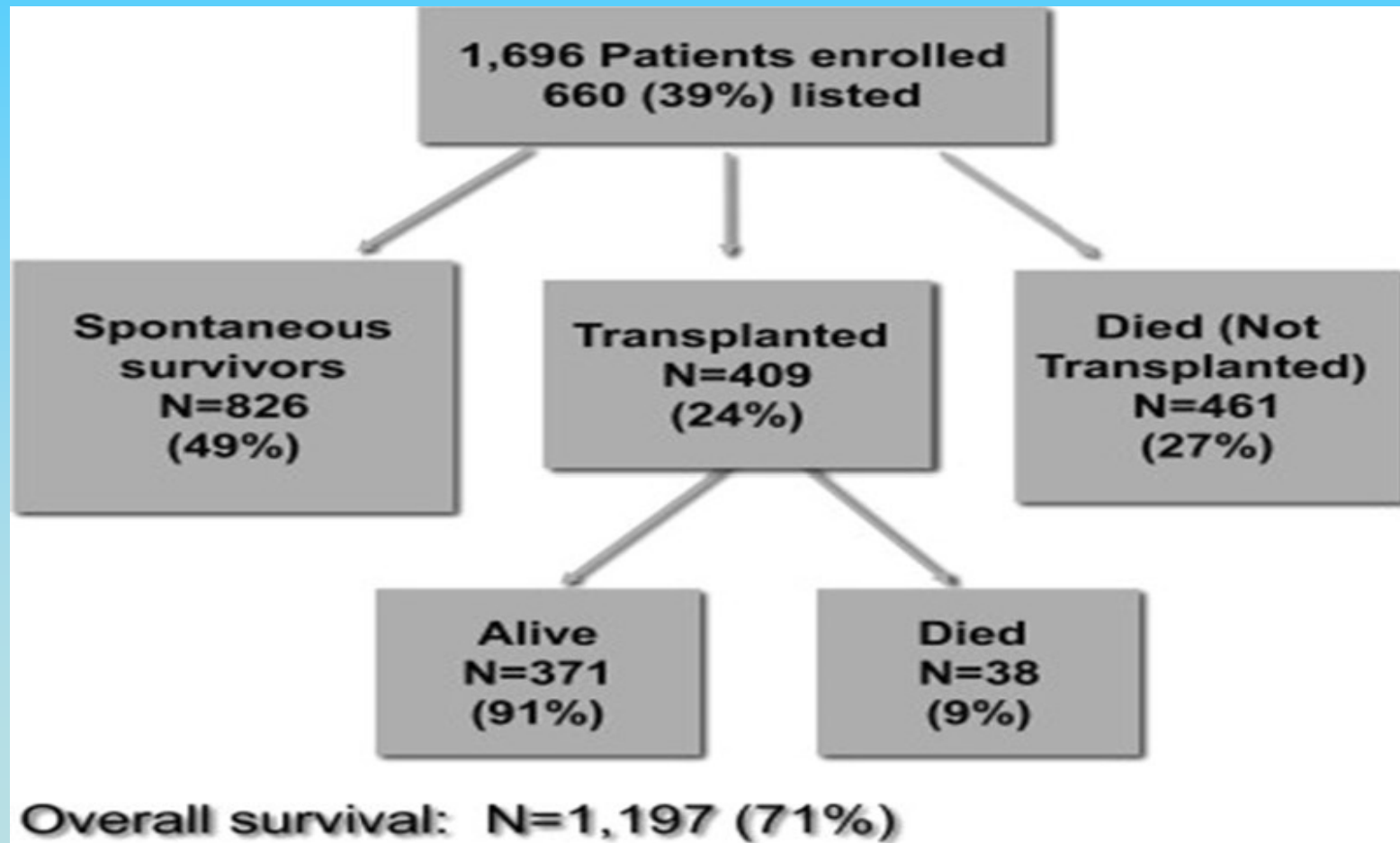


- Παρακεταμόλη
- ΗΑV
- ισχαιμική

Δυσμενής πρόγνωση μετά από LTx

Ref.	Country	Patients	Determinant of poor outcomes
Barshes et al ^[67] , 2006	United States	n = 1457	<p>Body mass index > or = 30 kg/m².</p> <p>Serum creatinine > 2.0 mg/Dl.</p> <p>Recipient age > 50 years old.</p> <p>History of life support.</p>
Bernal et al ^[56] , 2009	United Kingdom	n = 310	<p>Age > 45 years old.</p> <p>Vasopressor requirement.</p> <p>Transplantation before 2000.</p> <p>Use of high-risk grafts.</p>
Germani et al ^[6] , 2012	Europe	n = 4903	<p>Recipient > 50 yr.</p> <p>Incompatible ABO matching.</p> <p>Donors > 60 yr.</p> <p>Reduced size graft.</p>
Yuan et al ^[58] , 2012	China	n = 20	Pre-transplant waiting time > 5 d.
Yamashiki et al ^[77] , 2012	Japan	n = 209	<p>Older age of recipient and donor.</p> <p>Incompatible ABO.</p>
Hoyer et al ^[89] , 2014	Germany	n = 57	Lowest pH of the recipient before LT. (pH ≤ 7.26 have the worst outcome.)
Pamecha et al ^[90] , 2019	India	n = 61	<p>Postoperative worsening of cerebral edema.</p> <p>Systemic inflammatory response syndrome.</p> <p>Preoperative culture positivity.</p> <p>Longer duration of anhepatic phase.</p>

Έκβαση 1696 ασθενών στη ΗΠΑ (ALFSG study)



Ελληνική εμπειρία

40 ασθενείς

Λίστα μεταμόσχευσης
n=31

9 ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για
μεταμόσχευση (ηλικία, άλλα νοσήματα)

ολοι πέθαναν

Αυτόματη επιβίωση
n=6 (15%)

Μεταμόσχευση
n=18 (45%)

**Θάνατος πριν την μεταμόσχευση
n=7**

Επιβίωση n=17

Θάνατος n=1

Στην λίστα
n=6

Στην διάρκεια
μεταφοράς
n=1

**Συνολική επιβίωση
n=23 (57.5%)**

Συμπεράσματα

- **ΟΗΑ** = βαρύτατο και απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο
- **άμεση** αναγνώριση
- γνώση των ιδιαιτεροτήτων του συνδρόμου και των δυνατοτήτων «ειδικών πρώτων βοηθειών»
- **μεταφορά σε εξειδικευμένο κέντρο με δυνατότητα επείγουσας μεταμόσχευσης**



Η ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ 4 Ιανουαρίου 2014

Αεροσκάφος C-27J της Πολεμικής Αεροπορίας μετέφερε, τις πρώτες πρωινές ώρες στην Πίζα, 48χρονη ασθενή, προκειμένου να υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Η 48χρονη πάσχει από **εγκεφαλική ηπατοπάθεια**.

Την εντολή για την αερομεταφορά έδωσε ο υπουργός Εθνικής Άμυνας **Δημήτρης Αβραμόπουλος**, κατόπιν αιτήματος του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ). Την ασθενή συνοδεύει ομάδα ιατρών, ενώ το αεροσκάφος επέστρεψε στην 112 Πτέρυγα Μάχης, στην Ελευσίνα.

Τα έξοδα της πτήσης του αεροσκάφους καλύπτονται από τον ΕΟΜ.

Figure 1. ALFSG Checklist*

<http://youtu.be/H6yyTA-yNqc>

A. Admission and Diagnosis ALF Checklist

B. Admission and Daily ALF Checklist

DO NOT PLACE IN THE MEDICAL RECORD
ADMISSION AND DIAGNOSIS ALF CHECKLIST

THE FOLLOWING ARE TO BE DONE ON ADMISSION AND DAILY IN ALL CASES OF ALF:

- Neuro checks every 1-2 hours
- Head of the bed at 30°
- Head in neutral position
- Minimize stimulation (tracheal suctioning, chest physiotherapy, sternal rubbing)
- N-acetylcysteine (NAC) IV until INR <1.5 or resolution of encephalopathy*
- CXR and surveillance cultures (blood, urine, sputum) on admission and every 24-48 hrs
- Monitor blood glucose every 1-2 hours
- Avoid nephrotoxic drugs (aminoglycosides, NSAIDs, neomycin, etc) and IV contrast
- DVT prophylaxis (sequential compression device) despite coagulopathy; avoid heparin
- PPI for stress ulcer prophylaxis
- Communication: 1) intensivist and/or transplant hepatologist, 2) nurse, 3) patient's family

POSSIBLE ETIOLOGY	DIAGNOSTIC ITEMS TO DO IN ALL CASES OF ALF	DIAGNOSTIC ITEMS TO CONSIDER	SPECIFIC THERAPIES
Drug/toxin	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Obtain 6-month medication/toxin/ingestion history including OTC supplements, herbals, wild mushrooms, weight loss drugs <input type="checkbox"/> Urine and serum toxicology screens <input type="checkbox"/> Acetaminophen level 		Acetaminophen toxicity: NAC Mushroom poisoning: Charcoal, NAC, penicillin G and/or silibinin**
Viral	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Anti-HAV IgM <input type="checkbox"/> HBsAg, anti-HBc IgM, HBV DNA (quantitative) <input type="checkbox"/> Anti-HCV, HCV RNA 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-HEV HSV DNA EBV DNA CMV DNA Anti-HDV/HDV RNA 	HBV: Entecavir HSV: Acyclovir
Autoimmune	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Antinuclear antibody <input type="checkbox"/> Anti-smooth muscle antibody/anti-actin antibody <input type="checkbox"/> Immunoglobulin G 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-liver/kidney microsomal antibody Liver biopsy 	Corticosteroids
Vascular Budd Chiari Ischemia	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Abdominal ultrasound with Doppler 	<ul style="list-style-type: none"> CT/MRI Assess for hypercoagulable state including search for malignancy Interventional radiology consultation Echocardiography/EKG 	Budd Chiari: Anticoagulation, TIPS
Wilson	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Check for hemolytic anemia (high indirect bilirubin), low alkaline phosphatase, renal failure, acidosis 	<ul style="list-style-type: none"> Ceruloplasmin 24-hour urine for copper Serum copper Ophthalmology consultation to look for Kayser-Fleischer rings 	Consider early CRRT
AFLP / HELLP		<ul style="list-style-type: none"> β-HCG Obstetrics consultation 	Early delivery
Malignancy		<ul style="list-style-type: none"> CT/MRI Liver biopsy 	
Indeterminate		<ul style="list-style-type: none"> Liver biopsy 	

OTC, over-the-counter; NAC, N-acetylcysteine; CRRT, continuous renal replacement therapy
*For all patients with ALF and encephalopathy grade III/IV regardless of etiology, and for all cases of suspected acetaminophen toxicity
**Not FDA approved

Instructional video:
<http://youtu.be/H6yyTA-yNqc>

DO NOT PLACE IN THE MEDICAL RECORD
ADMISSION AND DAILY ALF CHECKLIST

THE FOLLOWING ARE TO BE EVALUATED AT THE TIME OF ADMISSION AND DAILY:

<p>1. NEUROLOGIC</p> <p>Abrupt deterioration in mental status?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Head CT to look for intracranial hemorrhage <p>Serum sodium <145 mMol/L?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Consider using hypertonic saline for prophylaxis of intracranial hypertension to maintain serum Na between 145-150 mMol/L; carefully monitor rate of Na rise; discuss serum Na goal with healthcare team if patient on CRRT <p>Intubated, agitated or in pain?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No → Avoid sedating medications (benzodiazepines, narcotics, central-acting anti-emetics) <input type="checkbox"/> Yes → Use propofol and/or fentanyl <p>Spontaneous hypothermia (34-37 °C)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Do not warm patient <p>Encephalopathy grade III/IV?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Consider mannitol 0.25-0.5 g/kg IV q6 hours if serum osmolality <320 mOsm/L or hypertonic saline boluses for treatment of suspected intracranial hypertension <input type="checkbox"/> Yes → Consider intracranial pressure monitoring <ul style="list-style-type: none"> • Goal intracranial pressure <25 mm Hg • Goal cerebral perfusion pressure 50-80 mm Hg 	<p>5. RENAL</p> <p>1) Oliguria or 2) rise in creatinine >0.3 mg/dL or 3) ammonia >150 μM or 4) volume overload or 5) established/suspected intracranial hypertension?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No → Consider renal consultation/early hemodialysis line placement <input type="checkbox"/> Yes → Initiate CRRT (CRRT preferred over intermittent HD even if hemodynamically stable) <p>6. HEMATOLOGY</p> <p>Clinically significant bleeding?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No → Do not correct INR <input type="checkbox"/> Yes → Correct thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and coagulopathy <p>Planned invasive procedure?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No → Do not correct INR <input type="checkbox"/> Yes → Correct thrombocytopenia and hypofibrinogenemia (INR does not predict bleeding risk in patients with ALF)
<p>2. PULMONARY</p> <p>Encephalopathy grade III/IV?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Intubate; prefer low tidal volume ventilation to avoid acute lung injury <p>Intubated and spontaneously hyperventilating?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Do not correct ventilation 	<p>7. ENDOCRINE</p> <p>Glucose <80 mg/dL?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Dextrose <p>Glucose >180 mg/dL?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Insulin
<p>3. INFECTIOUS DISEASE</p> <p>1) Progression of encephalopathy or grade III/IV or 2) SIRS or 3) clinical deterioration or 4) patient listed for transplant?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Consider broad-spectrum antibiotics 	<p>8. GASTROINTESTINAL</p> <p>Enteral feeding possible (PO or NG)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Begin as early as possible <p>9. EARLY TRANSPLANT EVALUATION</p> <p>Encephalopathy?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Consult transplant center/transplant hepatologist early <p>Potential liver transplant candidate?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Begin transplant evaluation per center protocol <p>All criteria for Status 1A listing met?</p> <p>All 3 of following criteria must be met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Onset of encephalopathy within 8 weeks of first symptoms of liver disease 2. In the ICU 3. a) INR >2 or b) intubated or b) on CRRT <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes → Consider listing, in consultation with transplant team

NAC, N-acetylcysteine; CRRT, continuous renal replacement therapy

Last updated 2/1/2013

Instructional video:
<http://youtu.be/H6yyTA-yNqc>