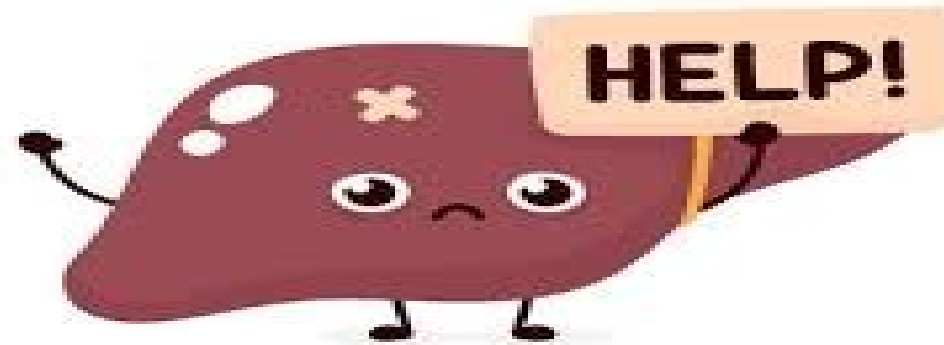


Οξεία ηπατική ανεπάρκεια- οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια



Ηλιάνα Μάνη
Παθολόγος, Επιμ ΄Β ΕΣΥ
΄Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Σχετιζόμενες κατευθυντήριες οδηγίες

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure

J Hepatol. 2017 May;66(5):1047-1081.

EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure

J Hepatol. 2023 Aug;79(2):461-491.

Στόχος: Ορισμοί – Αίτια - Αντιμετώπιση

Οξεία
ηπατίτιδα



Οξεία ηπατική
ανεπάρκεια

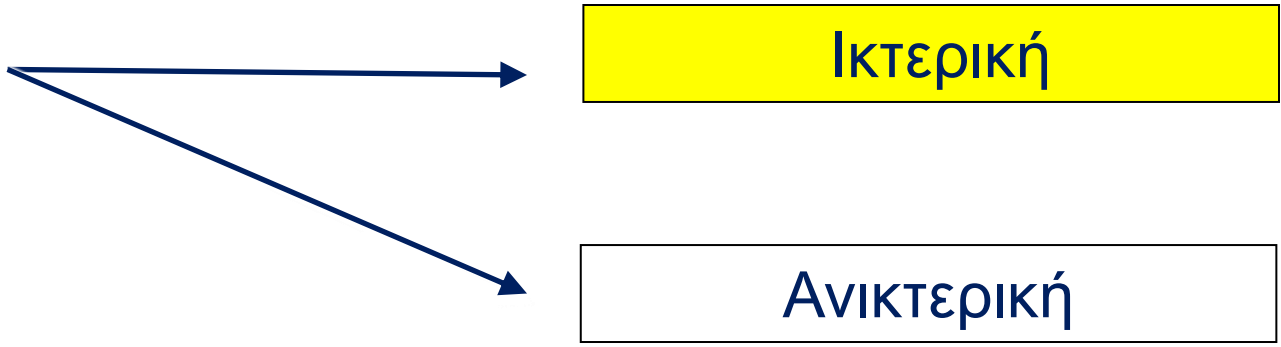
Οξεία επί χρονίας
ηπατική ανεπάρκεια

Ορισμός ηπατίτιδας

□ Νέκρωση και φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος

A) Οξεία: < 6 μήνες, ALT > 10ΧΑΦΤ

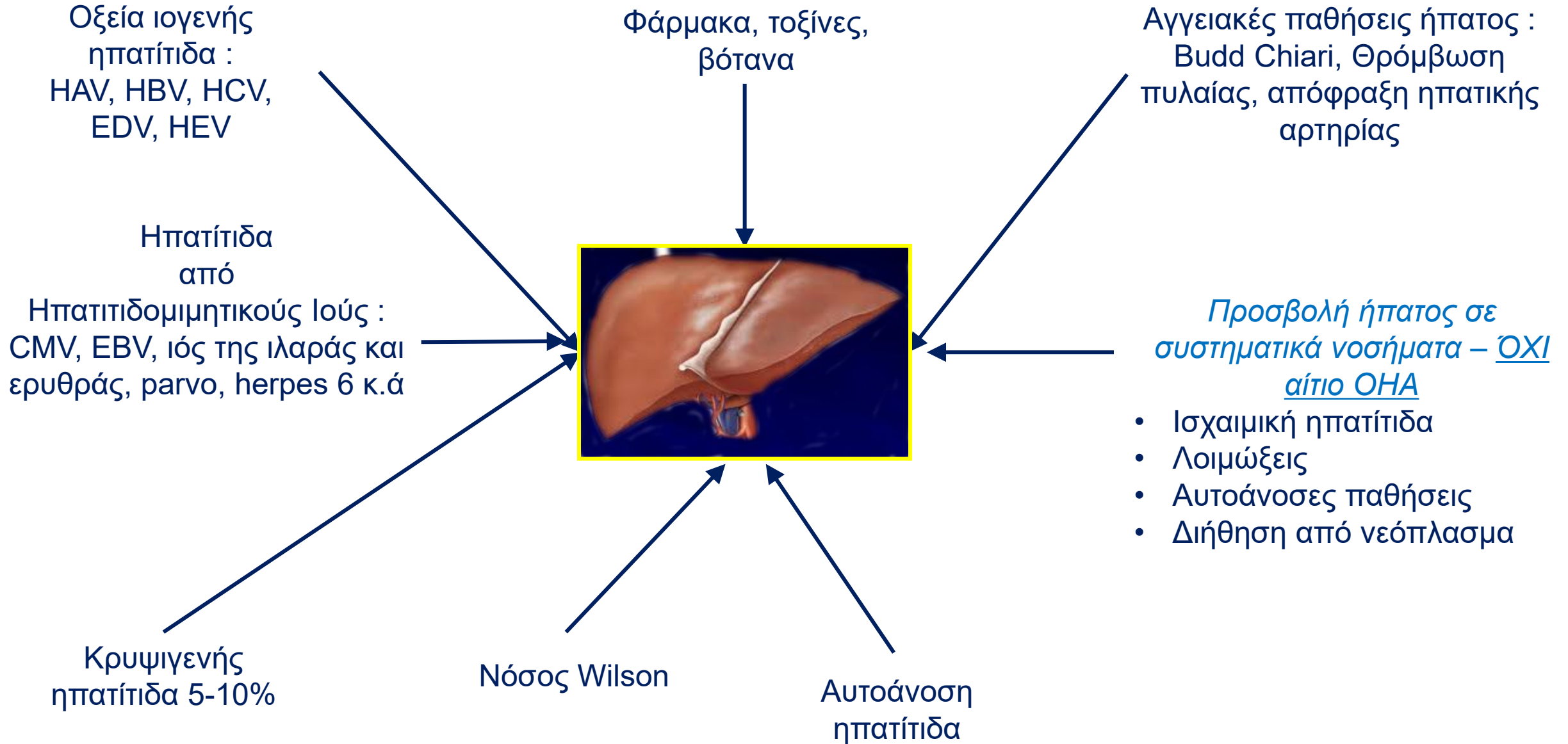
B) Χρονία : > 6 μήνες



Ικτερική

Ανικτερική

Διαφορική διάγνωση οξείας ηπατίτιδας – οξείας ηπατικής ανεπάρκειας



Οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ)

Ορισμός : Διαταραχής της πήξης ηπατικής αιτιολογίας : **INR > 1.5**

+

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Λόγω πρωτοπαθούς ηπατικής νόσου

σε ασθενή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

- ❑ Εξαιρέσεις: Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Σύνδρομο Budd – Chiari
Νόσος Wilson ανεξαρτήτως βαθμού υποκείμενης ίνωσης ή
προηγούμενης διάγνωσης
- 1^η διάγνωση
Όχι υποκείμενη κίρρωση

Σταδιοποίηση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας – Κλίμακα West - Haven

Μη εμφανής (Covert)

Υποκλινική – «Ελάχιστη» (Minimal)

Παθολογικά ευρήματα σε
νευροψυχολογικές/
νευροφυσιολογικές δοκιμασίες

Βαθμού 1

- Διαταραχή προτύπου ύπνου
- Ευφορία ή άγχος
- Διαταραχή συγκέντρωσης, προσοχής

Βαθμού 2

- Αποπροσανατολισμός στο χρόνο
- Πτερυγοειδής τρόμος
- Λήθαργος, απάθεια
- Εμφανής αλλαγή προσωπικότητας / ακατάλληλη συμπεριφορά
- Δυσπραγία

Βαθμού 3

- Υπνηλία, stupor
- Αποπροσανατολισμός στο χώρο

Βαθμού 4

Κώμα

Κλινικά εμφανής (Overt)

Τι δεν είναι οξεία ηπατική ανεπάρκεια

1. Μεμονωμένη διαταραχή της πήξης χωρίς ηπατική εγκεφαλοπάθεια
= οξεία ηπατική βλάβη (Acute Liver Injury, ALI) – Μπορεί να εξελιχθεί σε ΟΗΑ
2. Προσβολή ήπατος στα πλαίσια συστηματικής νόσου

Τύποι οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

Τύπος	Ορισμός	Χαρακτηριστικά
Υπεροξεία	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια εντός 7 ημερών από εκδήλωση ικτέρου	↑↑ INR ↑↑ αμινοτρανσφεράσες Ήπιος /απών ίκτερος Καλύτερη πρόγνωση
Οξεία	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια 8-28 ημέρες από ίκτερο	Ομοίως με υπεροξεία
Υποξεία	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια 5-12 εβδομάδες από ίκτερο	Ηπιότερη ↑ αμινοτρανσφερασών ↑↑ ίκτερος Ήπια / μέτρια διαταραχή πήξης Δυσμενέστερη πρόγνωση

Διάρκεια νόσου > 28 εβδομάδες από έναρξη εγκεφαλοπάθειας = Χρόνια νόσος

Τύπος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας βάσει υποκείμενης αιτιολογίας

Precipitant	Examples	Presentation
Viral	Hepatitis A, E, B (less frequent CMV, HSV, VZV, Dengue)	Acute/fulminant
Drugs/toxins	Paracetamol (acetaminophen), phosphorous, <i>Amanita phalloides</i>	Acute/fulminant and subacute/subfulminant
	Anti-tuberculous, chemotherapy, statins, NSAI, phenytoin, carbamazepine, ecstasy, flucloxacillin	Acute/fulminant
Vascular	Budd Chiari	Acute/fulminant and subacute/subfulminant
	Hypoxic hepatitis	Acute/fulminant
Pregnancy	Pre-eclamptic liver rupture, HELLP, fatty liver of pregnancy	Acute/fulminant
Other	Wilson disease, autoimmune, lymphoma, malignancy, HLH	Acute/fulminant and subacute/subfulminant

Επιδημιολογικά δεδομένα

- ΣΠΑΝΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
- ΕΛΛΕΙΠΗ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΛΗΘΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ
- Σημαντική ετερογένεια στα αίτια ανά γεωγραφική περιοχή

Country	UK [*]	US	Canada	Scandinavia	France	Spain	Chile [†]	Australasia	Sudan	India	Germany
Reference	Bernal <i>et al.</i> [16]	Ostapowicz <i>et al.</i> [17]	Tessier <i>et al.</i> [18]	Brandsaeter <i>et al.</i> [19]	Ichai <i>et al.</i> [20]	Escorsell <i>et al.</i> [21]	Uribe <i>et al.</i> [22]	Gow <i>et al.</i> [23]	Mudawi <i>et al.</i> [24]	Khuroo <i>et al.</i> [25]	Hadem <i>et al.</i> [26]
No. of cases	310	308	81	315	363	267	27	80	37	180	109
Years	1994– 2004	1998– 2001	1991– 1999	1990– 2001	1986– 2006	1992– 2000	1995– 2003	1988– 2001	2003– 2004	1989– 1996	2008– 2009
Paracetamol (%)	43	39	15	17	7	2	0	36	0	0	9
Non-paracetamol drug reactions (%)	8	13	12	10	21	14	7	6	8	0.6	32
Hepatotropic viruses (%)	7	12	30	12	33	37	37	14	27	68 (44 Hep E)	21
Indeterminate (%)	30	17	27	43	18	32	44	34	38	31	24
Other causes (%)	13	19	16	17	21	15	11	10	27	0	14

^{*} Patients listed for orthotopic liver transplantation only.

[†] Paediatric patients only.

Αντιμετώπιση

1. Αναζήτηση αιτίας

2. Αναζήτηση επιπλοκών

3. Αποκλεισμός κίρρωσης

4. Αξιολόγηση βαρύτητας
ηπατικής βλάβης

5. Αντιμετώπιση

Ορολογικός έλεγχος για οξείες ιογενείς ηπατίτιδες

Ηπατίτιδα	Ορολογικός δείκτης	Δυσκολία στη διάγνωση
Ηπατίτιδα Α	IgM anti HAV	IgM (-) 6.5-11% κατά την έναρξη των συμπτωμάτων Μέγιστος τίτλος 1 εβδομάδα μετά την κλινική νόσηση
Ηπατίτιδα Β	IgM anti-HBc	IgM anti-HBc θετικό και στην αναζωπύρωση ηπατίτιδας Β
Ηπατίτιδα Δ	IgM anti –HDV, anti – HDV ολικό	
Ηπατίτιδα C	anti - HCV Σε ισχυρή υποψία οξείας HCV σε ανοσοκατεσταλμένους και αιμοκαθερόμενους, HCV-RNA στον αρχικό έλεγχο	Το anti – HCV δε διακρίνει μεταξύ οξείας και παλαιάς ή ιαθείσας λοίμωξης
Ηπατίτιδα Ε	Ανοσοεπαρκείς: Anti-HEV-IgM και IgG και HEV RNA Ανοσοκατεσταλμένοι : HEV RNA ± Ορολογικός έλεγχος	Μειωμένη ευαισθησία/ ειδικότητα ανοσοενζυμικών μεθόδων Διαφορά ευαισθησίας εργαστηριών για Ανίχνευση HEV – RNA 100-1000

Χαρακτηριστικά ευρήματα σε διάφορα αίτια ΟΗΑ

Αιτιολογία	Χαρακτηριστικά
Νεοπλασματική διήθηση	Ιστορικό κακοήθειας, εκσεσημασμένη ηπατομεγαλία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένοι καρκινικοί δείκτες
Ισχαιμική ηπατίτιδα	Μεγάλη αύξηση τρανσαμινασών, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογενάσης και κρεατινίνης που ομαλοποιούνται σύντομα μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση. Συχνά ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή χρόνιας αναπνευστικής νόσου
Υπερδοσολογία Παρακεταμόλης	Πολύ υψηλές τρανσαμινάσες, χαμηλή χολερυθρίνη. Ταχέως εξελισσόμενη νόσος με εμφάνιση οξέωσης και νεφρικής ανεπάρκειας. Τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου αποτελούν δείκτη καλής πρόγνωσης αλλά χρήζουν αναπλήρωσης
Άλλα φαρμακευτικά αίτια	Η υποξεία μορφή μπορεί να μιμείται κίρρωση κλινικά και απεικονιστικά
Οξύ σύνδρομο Budd Chiari	Κοιλιακό άλγος, ασκίτης, ηπατομεγαλία. Απουσία ροής στις ηπατικές φλέβες και ανάστροφη ροή στην πυλαία φλέβα στο υπερηχογράφημα
Δηλητηρίαση από μανιτάρια	Γαστρεντερικά συμπτώματα σύντομα μετά τη βρώση. Ταχεία ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Συνήθως υποξεία. Μπορεί να υπάρχουν θετικά αυτοαντισώματα, αυξημένη ανοσοσφαιρίνη G,

Επιπλοκές οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ

ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Υπογλυκαιμία
- Υπονατριαιμία
- Υποφωσφαταιμία
- Υποκαλιαιμία

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Οξεία νεφρική βλάβη
- Λειτουργική
- Άμεση επίδραση τοξινών

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Πνευμονική συμφόρηση
- Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

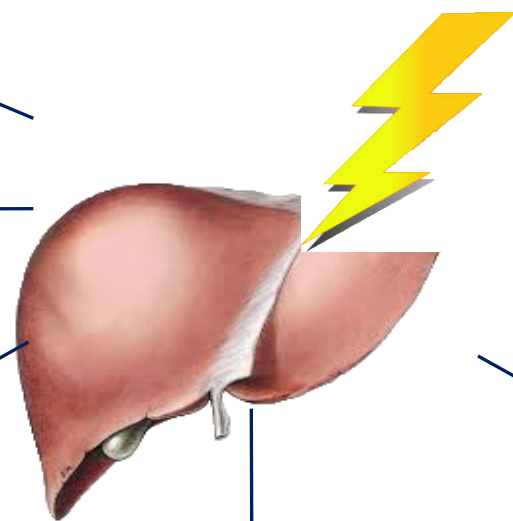
- Υπερδυναμική κυκλοφορία
- Αρρυθμίες

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Βακτηριακές
- Μυκητιασικές
- Ιογενείς

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΞΗΣ

- Θρομβοπενία
- Μείωση αντιπηκτικών και προπηκτικών παραγόντων



**Διαφορική Διάγνωση
οξείας από
παρόξυνση χρόνιας
ηπατοπάθειας**

Ευρήματα	Οξεία ηπατίτιδα	Παρόξυνση χρόνιας ηπατοπάθειας
Κλινικά χαρακτηριστικά		
• Αραχνοειδείς σπίλοι	- (Προσοχή σε υπερθυρεοειδισμό, κύηση, κα)	+
• Ηπατικές παλάμες	- (Προσοχή σε υπερθυρεοειδισμό, κύηση, κα)	+
• Κοιλιακό επίφλεβο	-	+
Εργαστηριακός έλεγχος		
• Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών	± Μεμονωμένη αύξηση μιας τάξης: IgG, IgM, IgA	Αύξηση όλων των τάξεων ανοσοσφαιρινών
• Λευκωματίνη	Συνήθως φυσιολογική	Μειωμένη
• Γενική αίματος	Ποικίλει, πιθανή λευκοκυττάρωση	Ποικίλει, συχνά πενίες
Υπερηχογράφημα ήπατος	Πιθανή ηπατοσπληνομεγαλία	Υβώδης παρυφή ήπατος
		Κιρρωτικοί όζοι
		Ευρήματα πυλαίας υπέρτασης
Ενδοσκοπικός έλεγχος	Φυσιολογικός	Κιρσοί οισοφάγου
		Πυλαία γαστροπάθεια
Ελαστογραφία ?	Δε χρησιμοποιείται-ελλιπή δεδομένα	Δε χρησιμοποιείται-ελλιπή δεδομένα
Βιοψία ήπατος	Απούσα – Ήπια ίνωση	Ήπια ίνωση - κίρρωση

Αντιμετώπιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

❑ **A. Συμπτωματική** στις περισσότερες περιπτώσεις

Δίαιτα: «ότι δύναται» - Ελεύθερη

Διακοπή αλκοόλ και των μη απαραίτητων για τη ζωή φαρμάκων.

Αντιμετώπιση ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Θεραπεία :

- Χορήγηση διαλύματος γλυκόζης (10%-20%) με στόχο τιμή σακχάρου ± 140 mg/dl
- Στόχος νατρίου 135-145 mmol/l
- Διόρθωση των παραγόντων πήξης μόνο επί αιμορραγίας
- N-ακετυλκυστεΐνη πρώιμα, ακόμα και σε μη επαγόμενη από παρακεταμόλη ηπατική βλάβη

Προληπτικά μέτρα :

- Αποφυγή κατασταλτικών φαρμάκων
- Αποφυγή ηπατοτοξικών και νεφροτοξικών ουσιών

Επί ηπατικής εγκεφαλοπάθειας :

- Μεταφορά σε μονάδα αυξημένης φροντίδας πρώιμα επί διαταραχής του επιπέδου συνείδησης
- Ήσυχο περιβάλλον, κλίση κλίνης $> 30^\circ$
- Διασωλήνωση επί εγκεφαλοπάθειας 3^{ου} βαθμού
- Χαμηλή ουδός για έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής επί επιδείνωσης αιμοδυναμικών παραμέτρων ή/ και επιδείνωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

B. Αιτιολογική αντιμετώπιση

Διαθέσιμη μόνο για:

- Ιογενείς ηπατίτιδες B, C, E ;
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Φαρμακευτικές (αντίδοτο, κορτικοειδή)
- Νόσος Wilson
- Badd-Chiarri

Αιτιολογικές Θεραπείες

Ηπατίτιδα	Ενδείξεις θεραπείας	Είδος θεραπείας
Ηπατίτιδα Β	5% : •Οξεία ηπατική ανεπάρκεια •Σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Β (INR>1.5) •Επιπλεγμένη πορεία (Συμπτώματα, ίκτερος > 4 εβδομάδες)	Tenofovir, entecavir
Ηπατίτιδα C	Όλοι οι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C είναι υποψήφιοι για θεραπεία πριν την τεκμηρίωση εγκατάστασης χρονιότητας	Επιλογή σχήματος βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, συννοσηροτήτων και συγχρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής
Ηπατίτιδα Ε	Σοβαρή οξεία ΗΕ ή οξεία ηπατική ανεπάρκεια	Ριμπαβιρίνη Χωρίς τεκμηριωμένο όφελος : κορτικοστεροειδή, Sofosbuvir/ribavirin

Αιτιολογικές Θεραπείες

Ηπατίτιδα	Ενδείξεις θεραπείας	Είδος θεραπείας
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	- Όλοι - Τα κορτικοστεροειδή αποτελεσματικά κατά την έναρξη της νόσου. - Η χορήγηση τους δεν πρέπει να αναστέλλει τις διαδικασίες αξιολόγησης για μεταμόσχευση ήπατος	Πρεδνιζολόνη (0.5-1 mg/kg/ημέρα) (ή και υψηλότερες)
Φαρμακευτική ηπατίτιδα	Όταν υπάρχει ειδικό αντίδοτο Κορτικοειδή σε συνδρομο υπερευαισθησίας	Βαλπροϊκό: ΕΦ καρνιτίνη (100mg/kg για 30 min, 15mg/kg ανά 4 ώρες) Παρακεταμόλη: N- ακετυλ-κυστεΐνη Λεφλουνομίδη, τερβιναφίδη: Χολεστυραμίνη (4g / 6 ώρες για 2 εβδομάδες)
Ισχαιμική ηπατίτιδα	Όλοι	Αποκατάσταση αιμοδυναμικής ισορροπίας
Νόσος Wilson	Όλοι	Χηλικοί παράγοντες ± Ψευδάργυρος Χαμηλά ποσοστά επιβίωσης άνευ μεταμόσχευσης
Budd Chiari	Όλοι	Παρεμβάσεις επαναιμάτωσης

Πρόγνωση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

❑ Θνητότητα χωρίς μεταμόσχευση: 60%, ευρεία διακύμανση.

- 30% σε ΟΗΑ από παρακεταμόλη
- 75% σε ΟΗΑ από ουσίες εκτός παρακεταμόλης
- 83% σε ΟΗΑ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας

❑ Μεταμόσχευση ήπατος : Επιβίωση έτους 80%

Table 5. Primary or secondary causes of ALF and need for transplantation.

Disease group	Hepatic/primary ALF (Emergency transplantation may be a treatment option)	Extrahepatic/secondary liver failure and AoCLF (Emergency transplantation is not a treatment option)
Acute liver failure	Drug related	Ischaemic hepatitis (HH)
	Acute viral hepatitis	Systemic diseases:
	Toxin-induced ALF	• Haemophagocytic syndromes
	Budd-Chiari syndrome	• Metabolic disease
	Autoimmune	• Infiltrative disease
	Pregnancy related	• Lymphoma
Chronic liver disease presenting with a phenotype of ALF	Fulminant presentation of Wilson disease	• Infections (e.g., malaria)
	Autoimmune liver disease	Liver resection for either secondary deposits or primary liver cancer
	Budd-Chiari	Alcoholic hepatitis
	HBV reactivation	

Κριτήρια μεταμόσχευσης ήπατος σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Κριτήριο	Αιτιολογία	Δείκτες κακής πρόγνωσης	Ευαισθησία	Ειδικότητα
KCC	Όλες	Αιτιολογία, εγκεφαλοπάθεια, INR, χολερυθρίνη, κρεατινίνη	69	92
Clichy	Όλες	HE+παράγοντας V<20% (<30 ετών) ή <30% (>30 ετών) HE III-IV+ παράγοντας V < 20%	- 86	- 76
Λόγος VIII / V Παράγοντας V	Παρακεταμόλη	VIII / V > 30 V<10%	91 91	91 100
Φωσφόρος	Παρακεταμόλη	PO ₄ ³⁻ >1.2 mmol/L τις μέρες 2 ή 3	89	100
APACHE II	Όλες	APACHE II > 19	68	87
Gc – globulin	Όλες	Gc-globulin < 100mg/L Παρακεταμόλη Άλλα αίτια	73 30	68 100
Γαλακτικό	Παρακεταμόλη	Γαλακτικό εισαγωγής > 3.5mmol/L ή > 3 mmol/L μετά χορήγηση υγρών	81	95
a – Fetoprotein (AFP)	Παρακεταμόλη	AFP < 3.9 g/L 24 ώρες μετά τη μέγιστη ALT	100	74
MELD	Παρακεταμόλη	MELD > 33 κατά την έναρξη εγκεφαλοπάθειας	60	69
	Άλλα αίτια	MELD > 32	76	67

Κριτήρια King's college μεταμόσχευσης ήπατος σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Αίτια εκτός παρακεταμόλης:

INR > 6.5 (PT > 100 sec)

Ή

3 από 5 από τα εξής :

- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια φαρμακευτικής ή άγνωστης αιτιολογίας
- Ηλικία < 10 έτη ή > 40 έτη
- Διάστημα από την εμφάνιση ικτέρου έως την ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας > 7 ημέρες
- Χολερυθρίνη > 17.4 mg/dL
- INR > 3.5 (PT > 50 sec)

Παρακεταμόλη:

Ph < 7.3 ή Γαλακτικό οξύ > 3 mmol/L

μετά από χορήγηση υγρών και > 24 ώρες από την λήψη παρακεταμόλης

Ή

Τα ακόλουθα 3 κριτήρια :

- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια > 3 βαθμού
- Κρεατινίνη > 3.4 mg/dL
- INR > 6.5 (PT > 100 sec)

Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

Ορισμός κίρρωσης

Κίρρωση: Ανάπτυξη αναγεννητικών όζων, περιβαλλόμενων από πυκνά ινώδη διαφράγματα ως απάντηση σε χρόνια βλαπτικό ερέθισμα, που οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής και του αγγειακού δικτύου, πυλαία υπέρταση και ηπατική νόσο τελικού σταδίου.

Κλινικά στάδια κίρρωσης και η σημασία τους

**Αντιρροπούμενη
Κίρρωση**

**Ασυμπτωματική
νόσος**

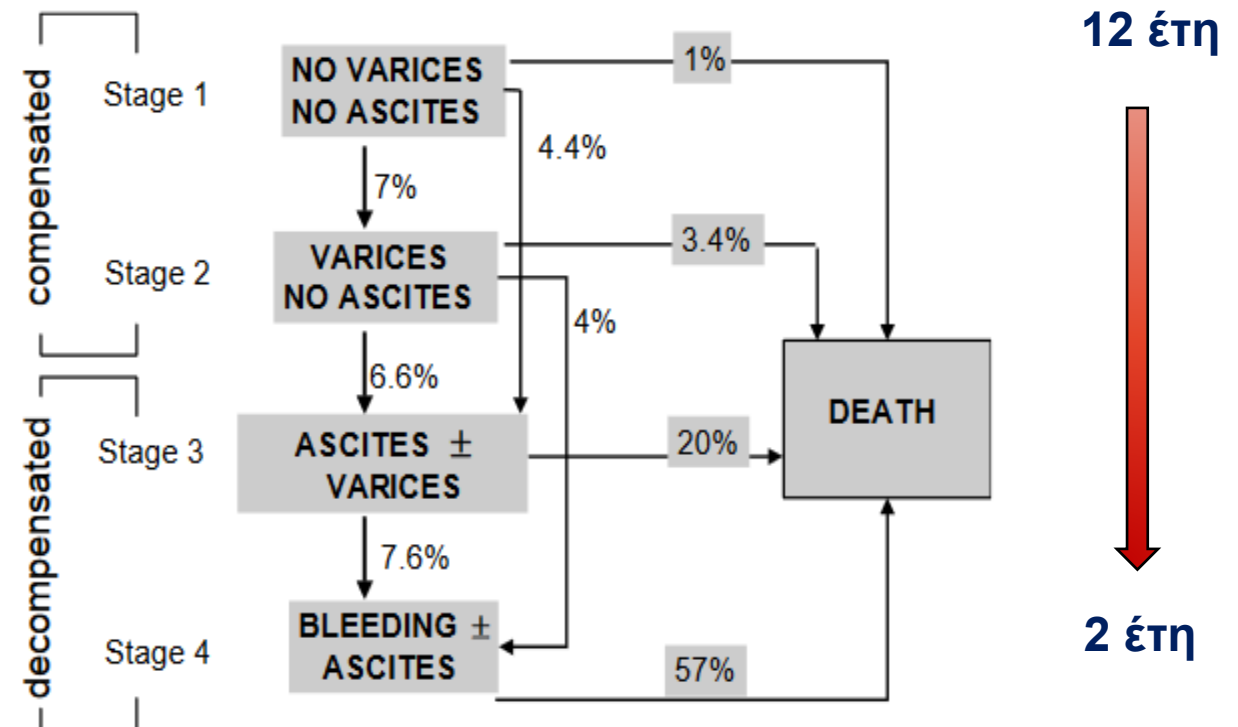
5-7% έτος



Μη αντιρροπούμενη κίρρωση

- Κίρροραγία
- Ασκίτης
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Ετήσια θνητότητα ανά στάδιο νόσου



Νέα σταδιοποίηση

Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες
Αλκοόλ
Μεταβολικά σχετιζόμενη λιπώδης νόσος ήπατος
Αυτοάνοσες παθήσεις ήπατος

Υπερδυναμική κυκλοφορία
Χρόνια φλεγμονή
Βακτηριακή διαμετάθεση



Increasing fibrosis

METAVIR 4A

METAVIR 4B

METAVIR 4C

Lifestyle Modifiers of
Liver Disease
Progression



Λοιμώξεις
Φαρμακευτική
ηπατοτοξικότητα

Increasing Portal hypertension

MPH
HVPG >5 and <10 mmHg

CSPH
HVPG ≥ 10 mmHg

Higher risk of major events
HVPG ≥12

Increasing clinical severity

Compensated cirrhosis

Decompensated cirrhosis

Late decompensation

No varices
Mild PH
CSPH

Varices
(CSPH)

Bleeding
alone

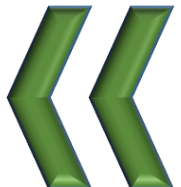
Non bleeding
decompensation

≥2 decompensating events

Refractory ascites;
PSE/jaundice;
HRS, other organs
dysfunction;
ACLF

ACLF

Αιτιολογική θεραπεία



Αντιρροπούμενη κίρρωση

Όχι κίρσοι

Mild Portal Hypertension

Clinical Significant Portal Hypertension

Κίρσοι

- Μικρή πιθανότητα ρήξης αντιρρόπησης
- 5^{ης} θνητότητα: 1.5%

5-ετής κίνδυνος:

- Θάνατος προ ρήξης αντιρρόπησης: 10%
- Κίρσορραγία: 8%
- Ρήξη αντιρρόπησης εκτός κίρσορραγίας: 20%
- ≥ 1 ταυτόχρονα συμβάματα ρήξης αντιρρόπησης: 4%

1^ο Σύμβαμα Ρήξης
αντιρρόπησης:

Ασκίτης: 18-36%
Κίρσορραγία: 9.5-18%
Εγκεφαλοπάθεια: 2-7%
Ίκτερος 1.5%
 ≥ 1 ταυτόχρονα: 13%-27%

Μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Κίρσορραγία

5-ετής κίνδυνος:

- Θάνατος: 20%
- Επαναιμορραγία πριν άλλο σύμβαμα: 19%

1^ο σύμβαμα εκτός
κίρσορραγίας

5-ετής κίνδυνος:

- Θάνατος πριν από επιπλέον σύμβαμα: 30%

≥ 2 σύμβαματα

5-ετής κίνδυνος:

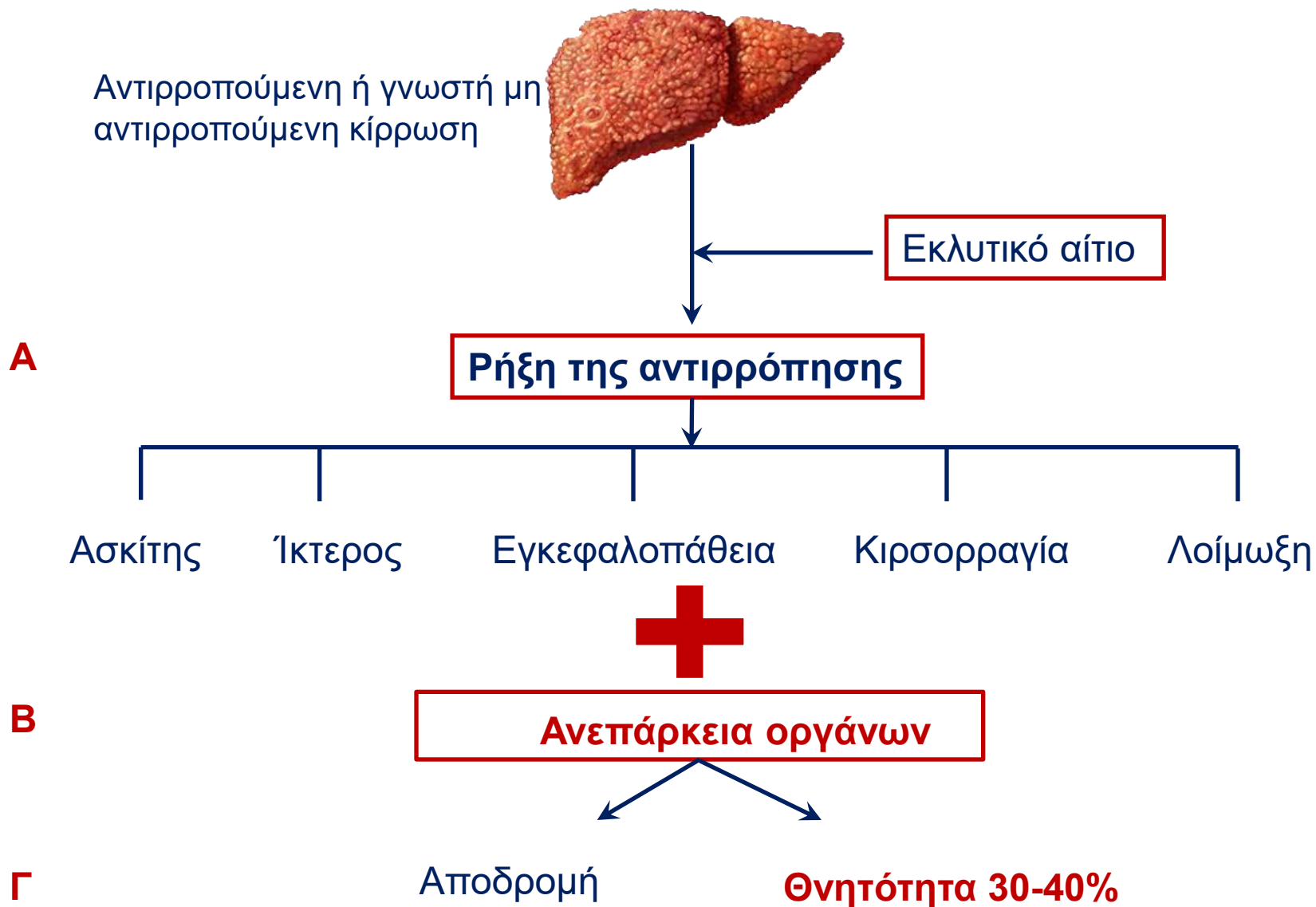
- Θάνατος 88%

Τελικό στάδιο

Θνητότητα
έτους:
60-80%

Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ)

Ορισμός : Οξεία ρήξη της αντιρρόπησης επί εδάφους κίρρωσης με συνοδό ανεπάρκεια οργάνων και υψηλή βραχυπρόθεσμη θνητότητα



Cerebral

- HE grade I-II (West-Haven criteria)
- HE grade III-IV (West-Haven criteria)

Respiration

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$
or
- $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 214$

Circulation

- Need for vasopressor

Liver

- Bilirubin ≥ 12.0 mg/dl

Coagulation

- INR ≥ 2.5

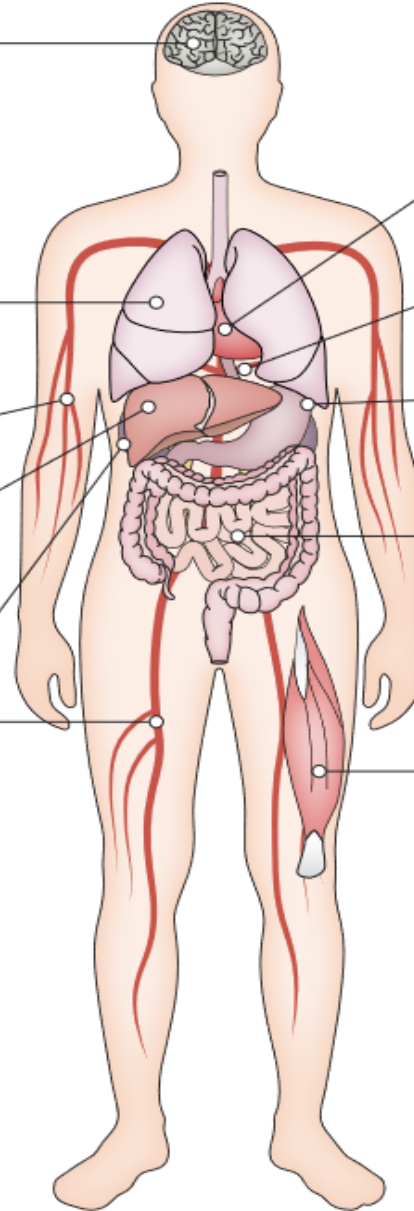
Kidney

- Creatinine 1.5-1.9 mg/dl
- Creatinine ≥ 2 mg/dl
- Need for renal replacement therapy

Organ function assessment



Organ dysfunction (yellow section)
Organ failure (red section)



Heart

- Cirrhotic cardiomyopathy

Immune system

- Immune deficiency
- Systemic inflammation

Adrenal glands

- Adrenal insufficiency

Gut

- Barrier dysfunction
- Bacterial translocation

Muscle

- Sarcopenia
- Frailty

Ταξινόμηση ACLF και η σημασία της

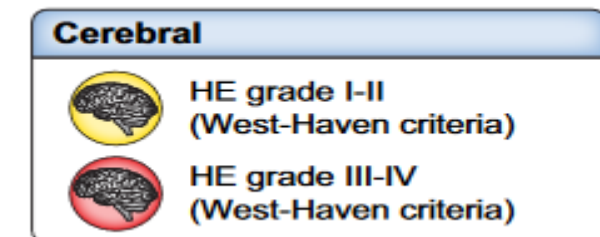
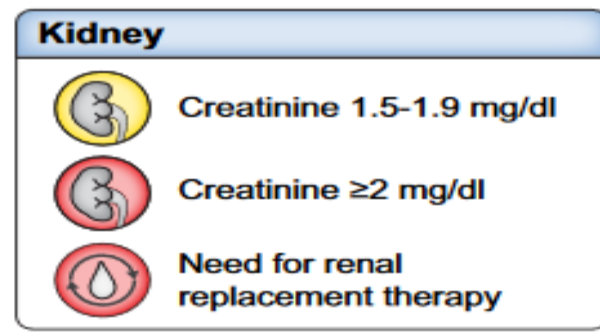
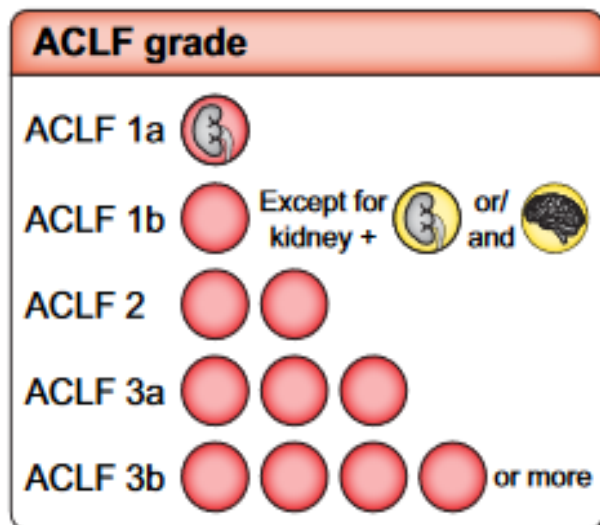
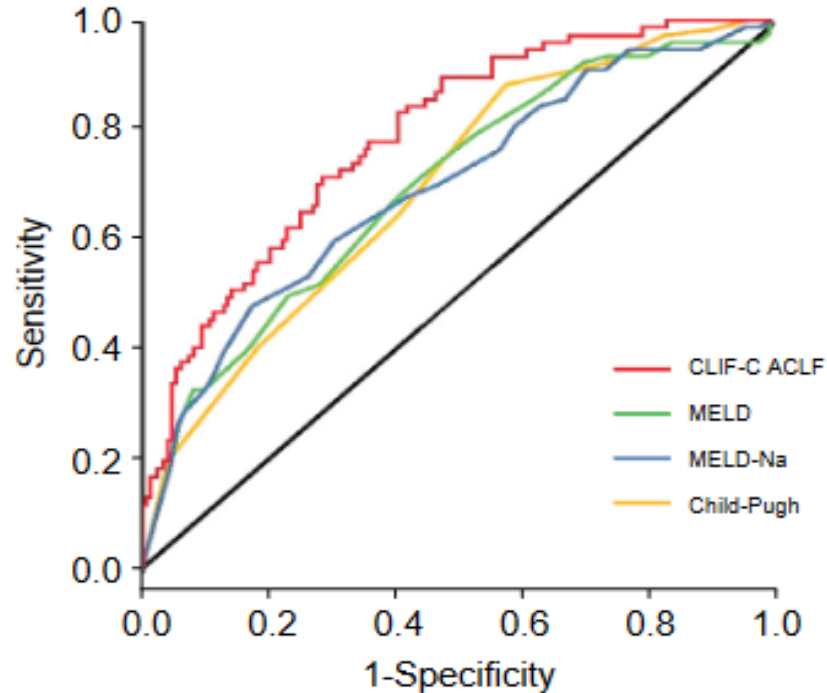


Table 3. Case fatality rate at 28 days among patients of the CANONIC cohort, according to the number and type of organ failures and the presence or absence of kidney or brain dysfunction*

Number and type of organ failure	All patients	No kidney or brain dysfunction	Either kidney or brain dysfunction
No organ failure	39/874 (4.5)	20/562 (3.6)	19/312 (6.2)
One organ failure	39/267 (14.6)	17/184 (9.2)	22/83 (26.5)
Liver failure	14/101 (13.9)	4/68 (5.9)	10/33 (30.3)
Cerebral failure	3/30 (10.0)	2/25 (8.0)	1/5 (20.0)
Coagulation failure	3/28 (10.7)	1/19 (5.3)	2/9 (22.2)
Circulation or lung failure	3/22 (13.6)	1/15 (6.7)	2/7 (28.6)
Kidney failure	16/86 (18.6)	9/57 (15.8)	7/29 (24.1)
Two organ failures	31/97 (32.0)	19/66 (28.8)	12/31 (38.7)
Three organ failures or more	33/42 (78.6)	25/29 (86.2)	8/13 (61.5)

*Adapted from ref. 2. Kidney dysfunction is defined by creatinine levels ranging from 1.5 mg/dl to 1.9 mg/dl and brain dysfunction by hepatic encephalopathy grade 1 or 2.

Πως αξιολογώ την πρόγνωση στην ΟΕΧΗΑ?



		AUROC (95% CI)	<i>p</i> value vs. CLIF-C ACLF
—	CLIF-C ACLF	0.79 (0.73-0.85)	
—	MELD	0.70 (0.62-0.77)	0.0089
—	MELD-Na	0.70 (0.62-0.77)	0.0097
—	Child-Pugh	0.70 (0.63-0.77)	0.0075

Recommendations

- In patients with ACLF, the CLIF-C ACLF score should be used sequentially to provide prognostic information (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

Statement

- In patients with ACLF, the CLIF-C ACLF score provides more accurate information than the MELD score, MELD-Na score, and Child-Pugh score in predicting the risk of 28-day and 90-day mortality (**LoE 2, strong consensus**).

Variables	Data	CLIF-C OF score
Bilirubin	15 mg/dL	Liver score 3 Liver failure ☒ Yes ☐ No
Creatinine	2 mg/dL	Kidney score 2 Kidney failure ☒ Yes ☐ No
Renal replacement therapy	☐ Yes ☒ No	
West–Haven grade for hepatic encephalopathy (HE)	☐ 0 ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3 ☐ 4	Brain score 2 Brain failure ☐ Yes ☒ No
International normalized ratio (INR)	2.5	Coagulation score 3 Coagulation failure ☒ Yes ☐ No
Mean arterial pressure (MAP)	80 mmHg	Circulatory score 1 Circulatory failure ☐ Yes ☒ No
Use of vasopressors (circulatory failure indication)	☐ Yes ☒ No	
Select one: ☒ PaO ₂ (preferred) ☐ SpO ₂	70 mmHg %	Respiratory score 3 Respiratory failure ☒ Yes ☐ No
FiO ₂	40 %	
Mechanical ventilation (respiratory failure indication)	☐ Yes ☒ No	
		Total no. of organ failures 4 CLIF-C OF score 14 ACLF grade ACLF-3

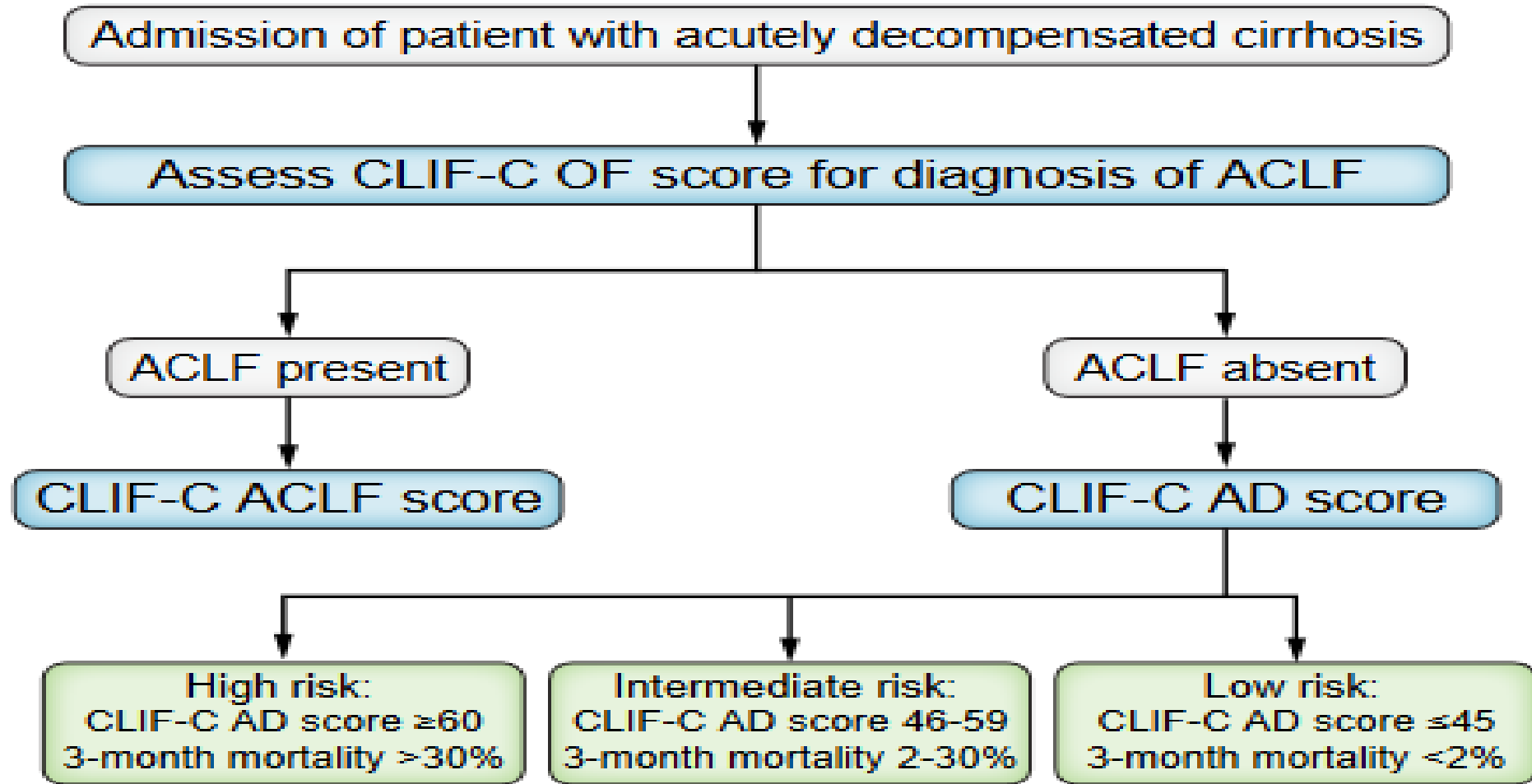
Reset
Calculate

CLIF-C ACLF score calculator

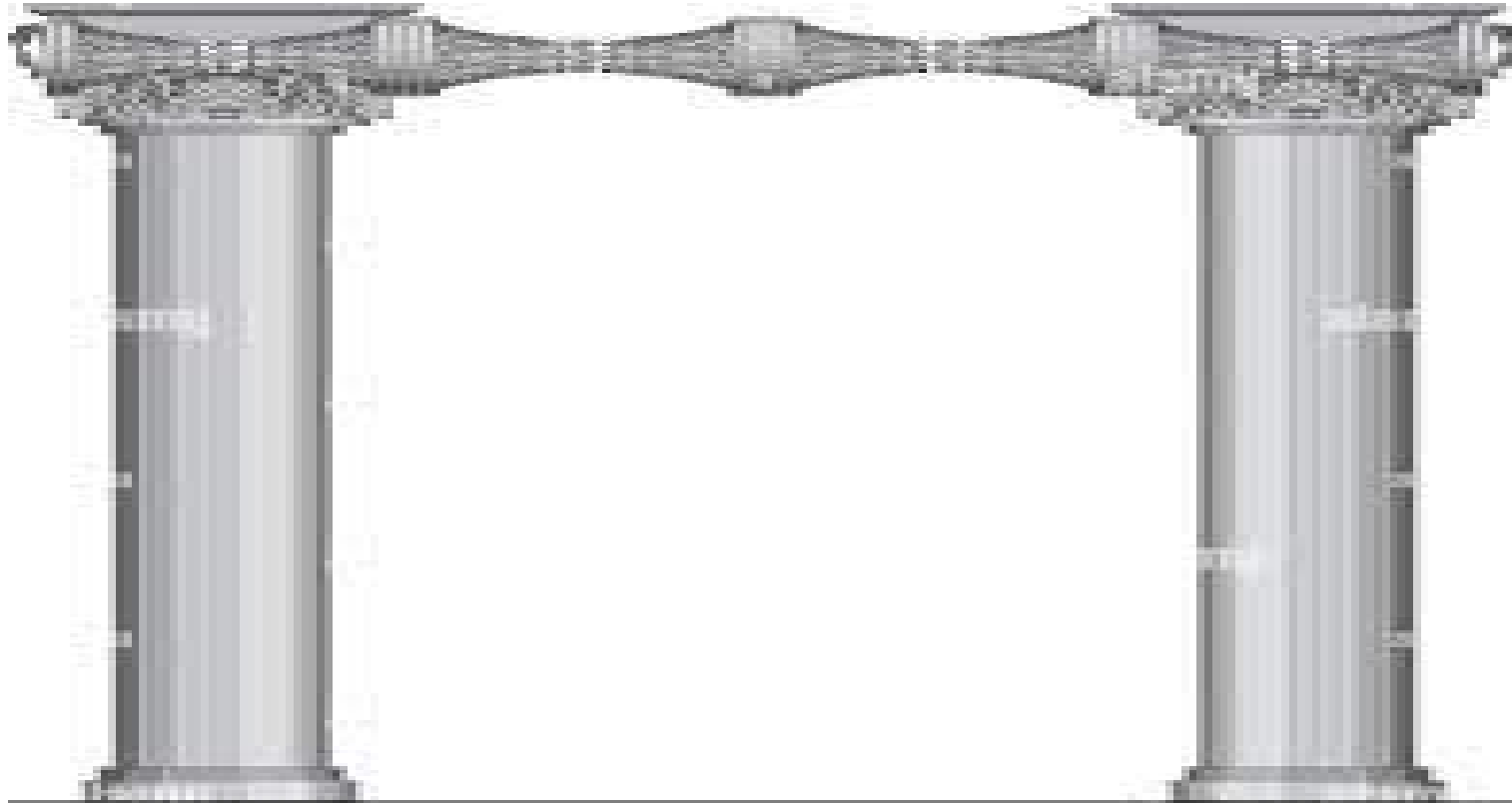
Variables	Data	CLIF-C ACLF score and probability of death
Age	55 years	
White blood cell count	10500 x 10 ⁹ cells/L	
		CLIF-C ACLF score 107
		1-month mortality 100 %
		3-month mortality 100 %
		6-month mortality 100 %
		12-month mortality 100 %

Reset
Calculate

Αξιολόγηση ασθενούς με ΟΕΧΗΑ



Αντιμετώπιση ΟΕΧΗΑ



**Αντιμετώπιση
υποκείμενης αιτίας**

**Αντιμετώπιση
οργανικής ανεπάρκειας**

Αίτια ΟΕΧΗΑ

Συχνά αίτια:

1. Βακτηριακές λοιμώξεις

- Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα
- Λοίμωξη ουροποιητικού
- Πνευμονία
- Χολαγγειίτιδα
- Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

2. Μυκητιασικές λοιμώξεις

3. Αλκοολική ηπατίτιδα

4. Αιμορραγία πεπτικού με shock

5. Φαρμακευτική τοξικότητα

- Νεφρό
- Κεντρικό νευρικό σύστημα

Σπανιότερα αίτια:

1. Εξωηπατικά αίτια

- Ιογενείς λοιμώξεις (EBV, CMV, HIV, HSV, SARS-CoV-2, γρίπη, RSV)
- Παρασιτικές λοιμώξεις
- Χειρουργικές / επεμβατικές πράξεις

2. Ηπατικά αίτια

- Ιογενείς λοιμώξεις
 - Ιογενής ηπατίτιδα επί εδάφους κίρρωσης
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Νόσος Wilson
- Ισχαιμική ηπατίτιδα

Περίπτωση ασθενούς

Παρούσα νόσος

Ασθενής 37 ετών, άνδρας

Βασικό σύμπτωμα :

1) Ικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκότων από μηνός

1) Διόγκωση κοιλίας από 15 ημέρες

2) Ευαισθησία δεξιού υποχονδρίου από 24ώρου



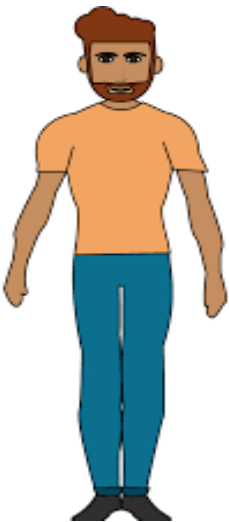
Ατομικό αναμνηστικό

- ❑ Αναφέρεται κληρονομική σφαιροκυττάρωση – 2 επεισόδια ικτέρου σε παιδική και εφηβική ηλικία
- ❑ Χολολιθίαση
- ❑ Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης : 10 μονάδες (~80gr) / ημέρα για 10 έτη
- ❑ Δεν λαμβάνει καμία φαρμακευτική αγωγή



Αντικειμενική εξέταση

Θερμοκρασία: 36.6 °C



Αναπνευστικό:

Συχνότητα αναπνοών 15/min
Φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα
SpO2: 98% (FiO2 21%)

Καρδιαγγειακό

S1S2 ευκρινείς
Αρτηριακή πίεση: 100/70
Σφύξεις: 105/min

Κοιλία:

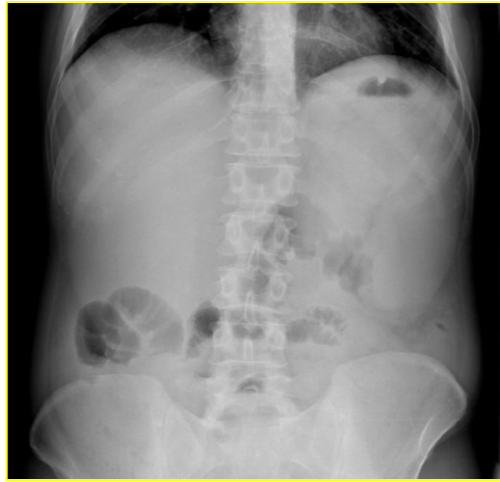
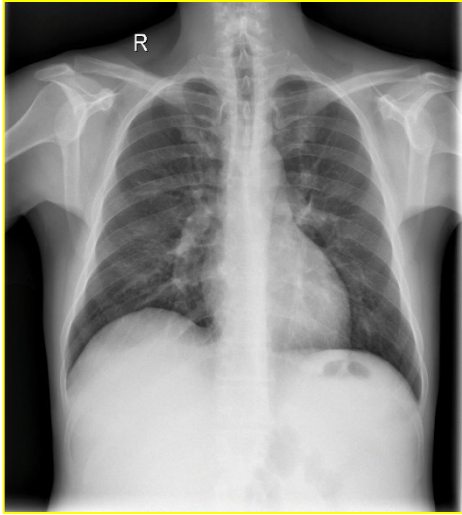
Ηπατοσπληνομεγαλία. Μέτρια
ασκίτικη συλλογή

Λοιπά:

Ίκτερος
Ηπατικές παλάμες
Αραχνοειδείς σπίλοι ωμική ζώνη –
θώρακας - ράχη

Αιμοσφαιρίνη	10.5 g/dl (12-18)
MCV	118 fl
Αιμοπετάλια	90.000x 10 ⁹ /L
Λευκά αιμοσφαίρια	7750 x 10 ⁹ /L (5200 -12400)
Πολυμορφοπύρρηνα	88%
Ασπαρτική αμινοτρανφεράση (AST)	170 U/L (< 40 U/L)
Αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT)	40 U/L (< 40 U/L)
Αλκαλική φωσφατάση (ALP)	70 U/L (40-150)
Γαλακτική τρανσγουταμινάση (γ GT)	320 U/L (9-36)
Ολική χολερυθρίνη	16 mg/dl (0.2-1.2)
Άμεση χολερυθρίνη	10.1 mg/dl (<0.5)
Λευκωματα/λευκωματίνη	7.1 / 2.3 (6.4-8.3 / 3.5-5)
Ουρία/Ουρικό οξύ	40 mg/dl (15-43) / 1 mg/dl (3.5-6.8)
Κρεατινίνη	0.6 mg/dl (0.5 – 1.1)
PT / INR	26 sec / 2.4 (11-14 / 0.85-1.2)
APTT	57 sec (27-35)
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	23 mg/dl

Απεικονιστικός έλεγχος



Υπερηχογράφημα ήπατος:

- Ήπαρ με επιμήκη άξονα 16 cm, κίρρωτική απεικόνιση
- Σπληνομεγαλία (16 x10 cm)
- Ασκιτική συλλογή
- Διάταση χοληδόχου κύστης (10x4 cm) με παρουσία χολολίθων έως 1.4 εκ, εξοίδηση και πάχυνση του τοιχώματος έως 6.7 μμ. Περιχολοκυστική συλλογή υγρού. Χοληδόχος πόρος 6.3 mm

Διερεύνηση (1)

Ατομικό
αναμνηστικό
κατάχρησης
αιθυλικής αλκοόλης

↑ MCV

↑ γGT

Ίκτερος (↑ DBIL)

Μέτρια αύξηση
τρανσαμινασών :
AST < 500
ALT < 200

AST/ALT > 2/1

**Διερεύνηση
οξείας
παθολογίας**

**Ενδείξεις
χρόνιας
ηπατοπάθειας**

Λοβωτή παρυφή
ήπατος

Σπληνομεγαλία

Ασκίτης

Στίγματα χρόνιας
ηπατικής νόσου

Διαγνωστικές αμφιβολίες

Ατομικό αναμνηστικό
κατάχρησης
αιθυλικής αλκοόλης

↑ MCV

↑ γGT

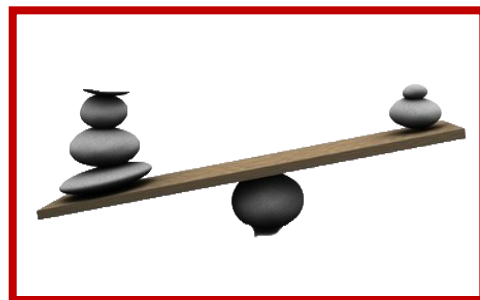
Ίκτερος (↑ DBIL)

Μέτρια αύξηση
τρανσαμινασών :

AST < 500

ALT < 200

AST/ALT > 2/1



Νεαρή ηλικία

Επεισόδια ικτέρου σε νεαρότερη
ηλικία

Ουρικό οξύ = 1 mg/dl (3.5-6.8)

ALP = 70 U/L

ALP/TBIL = 4.3

Εργαστηριακά ευρήματα σε νόσο Wilson

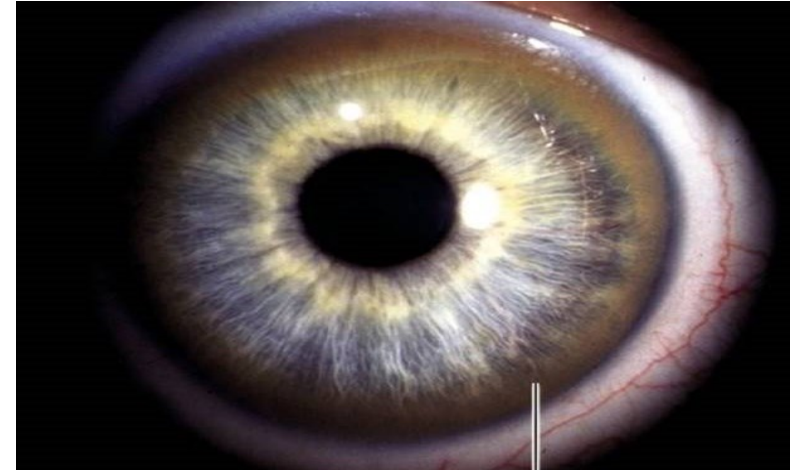
- ❑ Coombs (-) αιμολυτική αναιμία
- ❑ Τρανσαμινάσες < 2000 IU/L
- ❑ AST/ALT > 2.2
- ❑ Φυσιολογική ή και πολύ χαμηλή ALP (< 40 U/L)
- ❑ ALP/TBIL < 4
- ❑ Χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος
- ❑ Ταχέως εξελισσόμενη οξεία νεφρική βλάβη
- ❑ Παράταση χρόνων πήξης μη ανταποκρινόμενη σε βιταμίνη Κ



Parameter	Value	Unit	Reference Range
Leukocytes	8,500	/mm ³	(4,000-10,000)
Red Cells	4,920,000	/mm ³	(4,000-5,000)
Hematocrit	43.80	%	(40.00-50.00)
Hemoglobin	15.25	g/dl	(12.00-16.00)
M.C.V.	88.60	fL	(80.00-100.00)
M.C.H.	39.60	pg	(27.00-32.00)
M.C.H.C.	34.78	g/dl	(32.00-36.00)
Platelets	1,000	/mm ³	(150,000-400,000)
WBC	90	%	(17.00-13.00)
Neutrophils	70	%	(40.00-75.00)
Lymphs	20	%	(10.00-20.00)
Mon	10	%	(10.00-15.00)
Eos	0	%	(0.00-5.00)
Baso	0	%	(0.00-2.00)

Διερεύνηση νόσου Wilson (4^η ημέρα νοσηλείας)

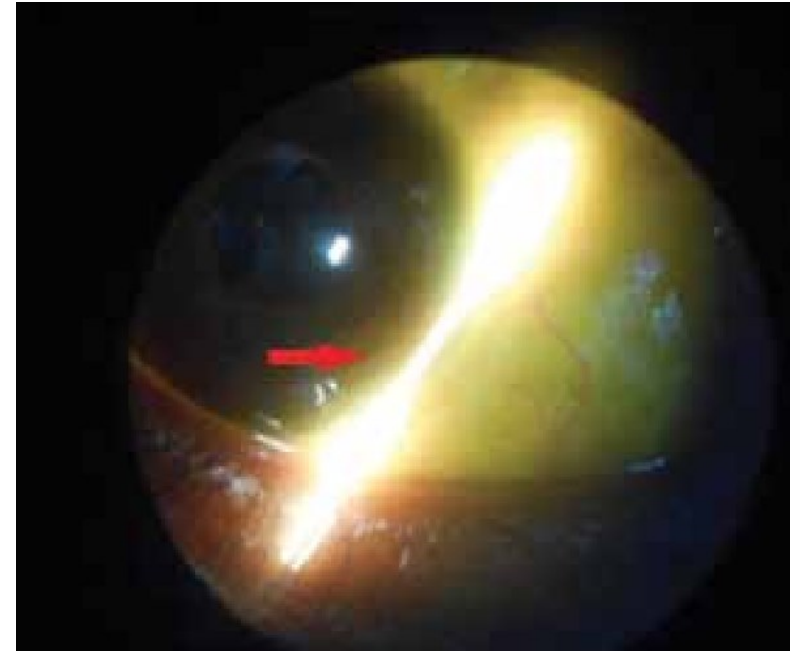
1) Δακτύλιοι Kayser-Fleischer και στους 2
οφθαλμούς (+)



2) Χαλκός ούρων 24ώρου = 678 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (<80)

3) Δοκιμασία πρόκλησης D-πενικιλλαμίνης: 2500
 $\mu\text{g}/24\text{h}$

4) Ceruloplasmin = 23 mg/dl (20-60)



Πορεία νόσου

□ 14^η ημέρα νοσηλείας : Κιρσορραγία. Τοποθέτηση 4 ελαστικών δακτυλίων

Εγκεφαλοπάθεια gr II

□ 16^η ημέρα νοσηλείας: Διακομιδή προς επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος

□ **21^η ημέρα :**



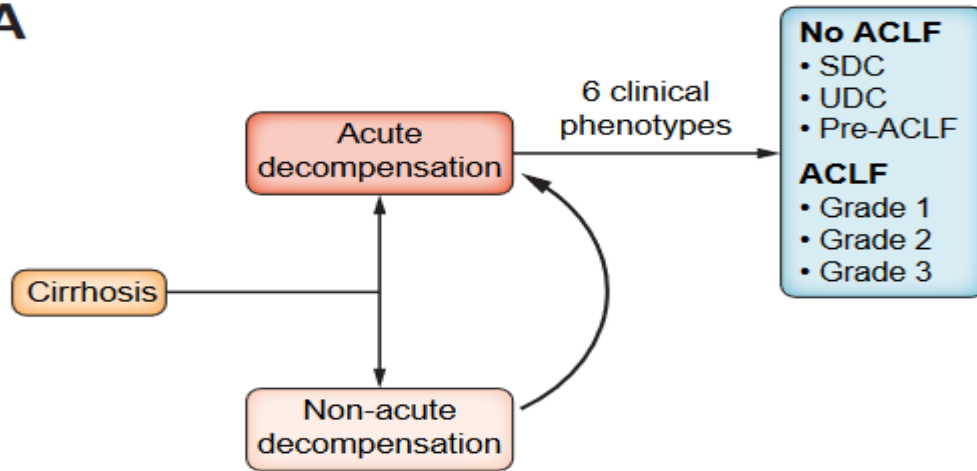
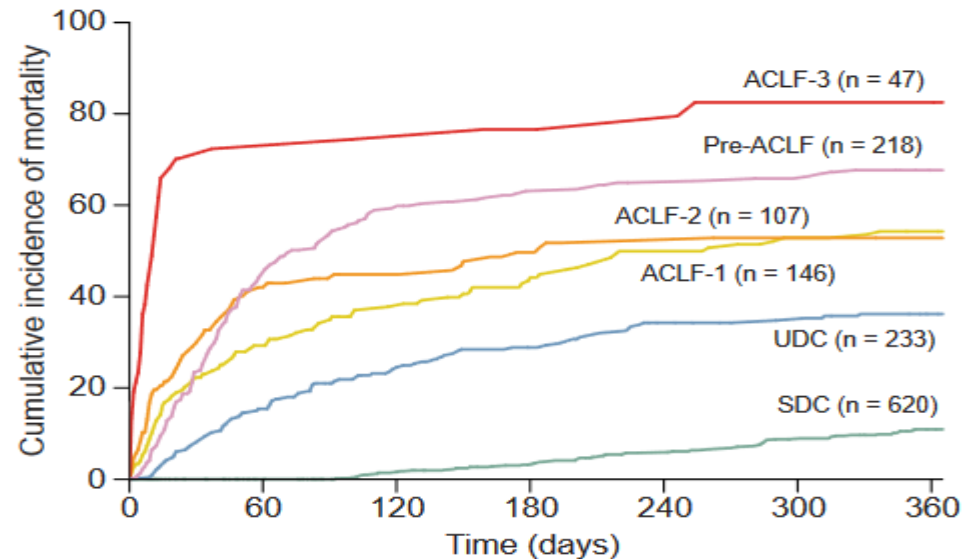
Ερωτήσεις?

Ευχαριστώ πολύ

Σύστημα βαθμολόγησης πρόβλεψης θνητότητας στην ΟΕΧΗΑ (CLIF-OF, THE CLIF-ORGAN FAILURE SCORE SYSTEM)

CLIF-SOFA score Organ/System	Sub-score		
	1	2	3
Ηπαρ Χολερυθρίνη(mg/dl)	<6	≥ 6 and < 12	≥ 12
Νεφρός Κρεατινίνη(mg/dl)	<2	≥ 2 and < 3.5	≥ 3.5ή αιμοκάθαρση
Εγκέφαλος West –Haven βαθμός για Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια	Grade 0	Βαθμός1-2	Βαθμος 3-4
Πήξη INR	< 2.0	≥ 2.0 < 2.5	≥ 2.5
Κυκλοφοριακό Μεση Αρτ Πίεση -MAP (mm/Hg)	≥ 70	< 70	Αγγειοσυσπαστικ ά
Αναπνευστικό PaO2/FiO2 (mmHg) or SaO2/FiO2	>300 or >357	≤300 and >200ή >214&≤ 357	≤ 200ή ≤ 214

8% of all transplants are performed because of ALF as the primary indication. Sub-analysis of this 8% shows that 19% of cases are related to viral infection, 18% to drug-induced liver injury, 4% secondary to toxic insults and 3% postoperative or traumatic events, whilst 56% are attributable to unknown or other causes

A**B**

SDC (patients in this group were discharged and not readmitted during the 3-month follow-up), UDC (patients in this group developed liver-related complications, but not ACLF, and were readmitted during the 3-month follow-up), or pre-ACLF (because patients in this group developed ACLF during the 3-month follow-up). Patients who present with ACLF meet criteria for one of three grades of ACLF. Overall, patients with acutely decompensated cirrhosis may therefore be divided into six distinct groups. Modified from Jalan et al.¹⁹⁴ and D'Amico et al.¹ (B) shows the outcomes of the six groups (Reproduced from 194).

ACLF, acute-on-chronic liver failure; SDC, stable decompensated cirrhosis; UDC, unstable decompensated cirrhosis.