



**4ο ΣΥΜΠΟΣΙΟ-"ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΜΕΘ-  
-Τι κάνουμε τώρα?"**

**ΑΘΗΝΑ, 8-9 Φεβρουαρίου 2019**

**Α' ΚΕΘ ΕΚΠΑ - ΓΝΑ 'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'**

# **ΘΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**



**Στέλιος Κόκκορης, MD, PhD**  
**ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ - ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**  
**ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α'**  
**Α' ΚΕΘ ΕΚΠΑ**  
**ΓΝΑ 'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'**

## \*ΕΡΩΤΗΣΗ 1<sup>η</sup>

Ποιός από τους παρακάτω ασθενείς πληροί τα κριτήρια της ΟΗΑ;

1. ALT=10.000 U/L, INR=5, TBIL=3.5 mg/dL
2. TBIL=17 mg/dL, INR=8, ALT=1.000 U/L
3. INR=1.48, ALT=5.000 U/L, ALB=1.5 g/dL, κώμα
4. INR=1.54, ALT=400 U/L, TBIL=1.8 mg/dL, αποπροσανατολισμός
5. ΚΑΝΕΝΑΣ

# \*ΑΠΑΝΤΗΣΗ

## ALF:

- **INR  $\geq 1.5$**
- **HE**
- **No history of cirrhosis**
- **Duration (jaundice to HE)  $< 26$  weeks**

### ALF phenotypes

|                     | Hyperacute (within 7 d)           | Acute (8-28 d) | Subacute (5-26 wk)     |
|---------------------|-----------------------------------|----------------|------------------------|
| Etiology example    | Acetaminophen DILI, hepatitis A/E | Hepatitis B    | Non-acetaminophen DILI |
| Transaminases       | +++                               | ++             | +                      |
| Bilirubin           | +                                 | ++             | +++                    |
| INR                 | +++                               | ++             | +                      |
| Cerebral edema      | High risk                         | High risk      | Low risk               |
| Survival without LT | High                              | Intermediate   | Low                    |

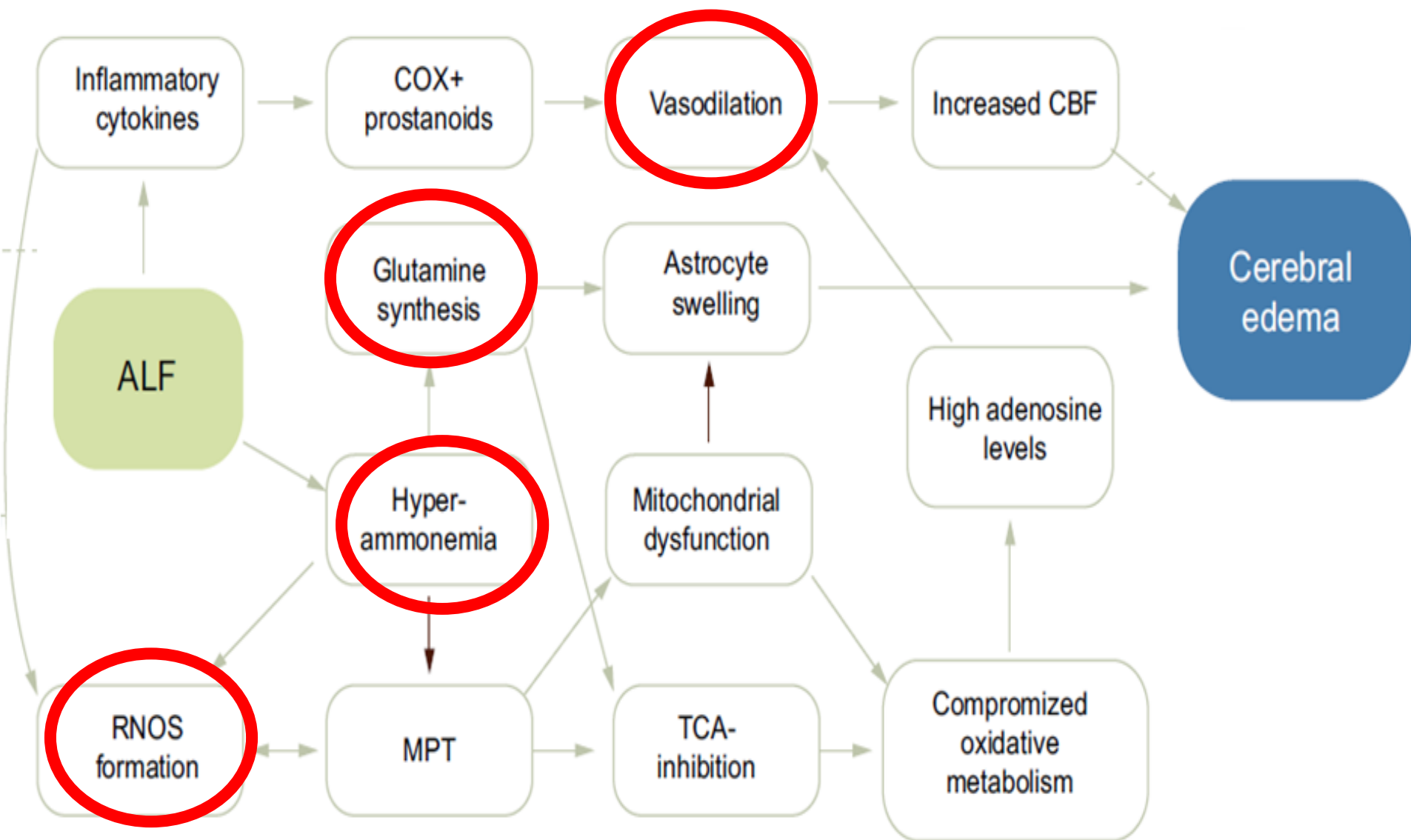
## GRADES OF ENCEPHALOPATHY

| GRADE | DEFINITION  |
|-------|---|
| I     | Changes in behavior with minimal change in level of consciousness                             |
| II    | Gross disorientation, drowsiness, possibly asterixis, inappropriate behavior                  |
| III   | Marked confusion; incoherent speech, sleeping most of the time but arousable to vocal stimuli |
| IV    | Comatose, unresponsive to pain, decorticate or decerebrate posturing                          |

*Note: some patients will overlap grades; clinical judgment is required.*

*Gastroenterology 1977;72:573-583.*

# Pathophysiology of brain edema



# ALF EPIDEMIOLOGY

'fulminant hepatic failure'

- **USA: 2.000 cases/year**

Hepatology 2008;47

- **UK: 1-8/million of population**

Lancet 2010;376

## ALF etiologies

---

### Viruses

Hepatitis A, B, D, or E viruses ~~HCV~~

Cytomegalovirus

Epstein-Barr virus

Herpes simplex virus

Varicella zoster virus

Parvovirus

### Drug-induced liver injury

#### Acetaminophen

Non-acetaminophen (eg, isoniazid, phenytoin, valproate, propylthiouracil, nitrofurantoin)

Recreational drugs (eg, cocaine, MDMA)

### Autoimmune hepatitis

Ischemic/congestive hepatitis

Budd-Chiari syndrome

Wilson disease

### *Amanita phalloides*

Pregnancy (eg, acute fatty liver of pregnancy, HELLP syndrome)

Heat stroke

Malignant infiltration

### Seronegative (indeterminate)

## \*ΕΡΩΤΗΣΗ 2<sup>η</sup>

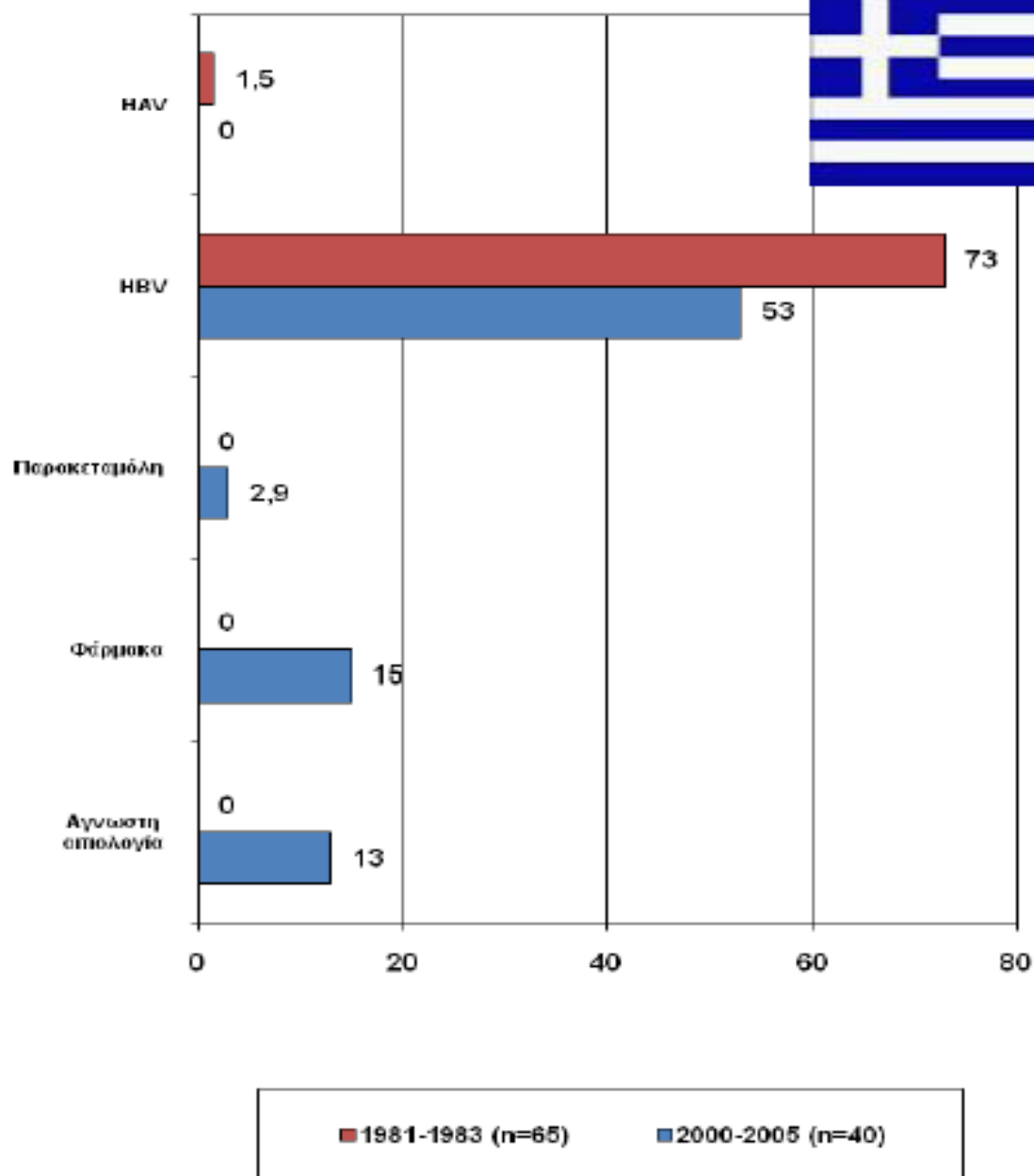
**Η συχνότερη αιτία ΟΗΑ στην Ελλάδα είναι:**

1. HAV
2. HBV
3. Paracetamol
4. Άλλα φάρμακα εκτός Paracetamol





# \* ΑΠΑΝΤΗΣΗ



*Papaevangelou et al. Hepatology 1983*  
*Koskinas, Deutsch et al. Liver International 2008*

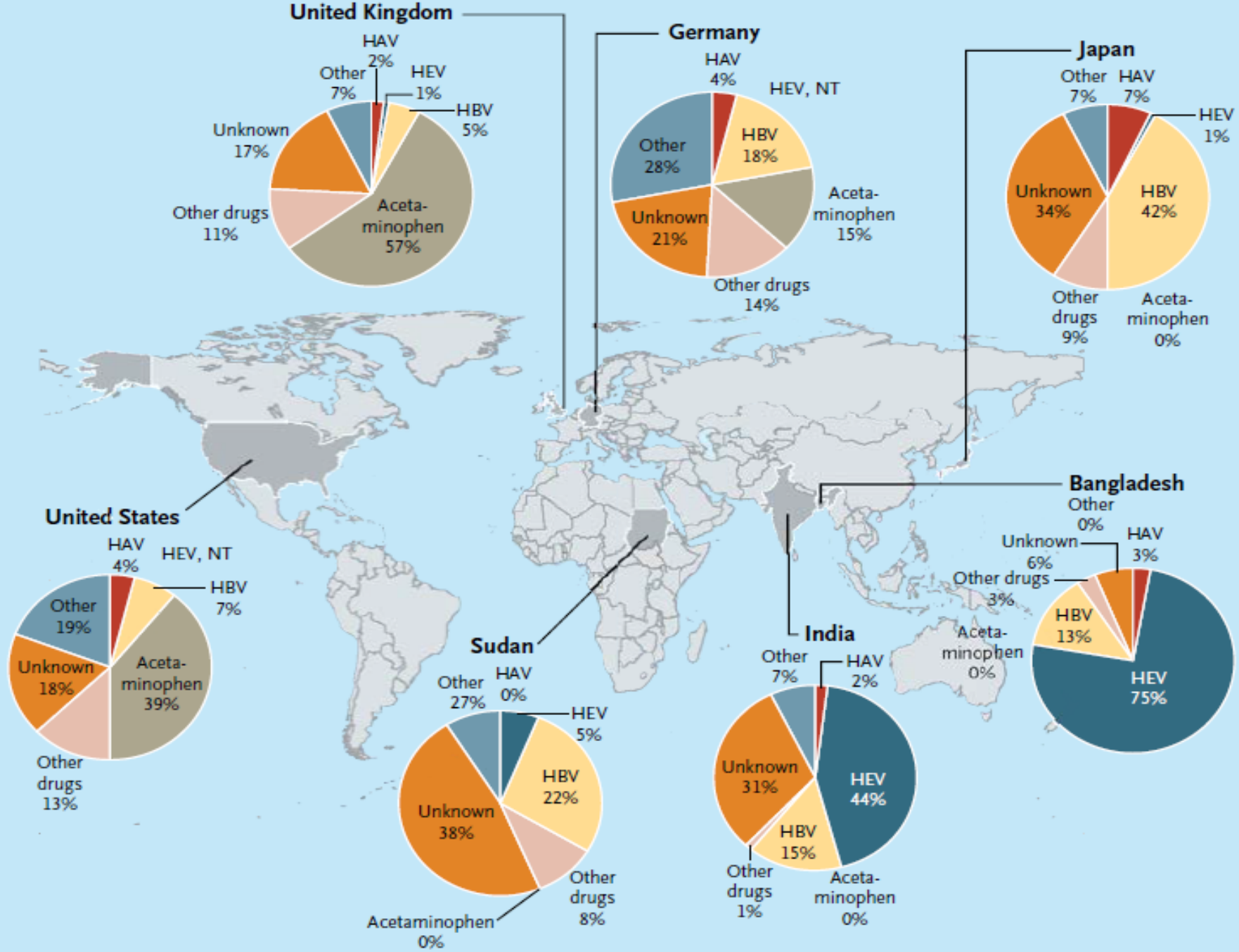


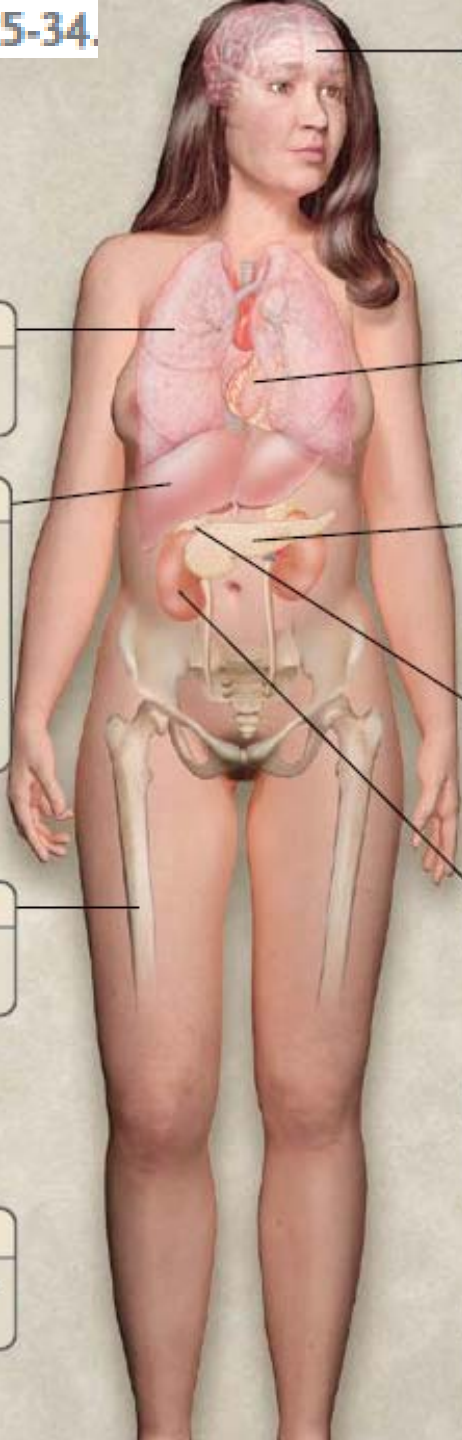
Figure 3. Worldwide Causes of Acute Liver Failure.

**Lungs**  
Acute lung injury  
Acute respiratory distress syndrome

**Liver**  
Loss of metabolic function  
Decreased:  
Gluconeogenesis → hypoglycemia  
Lactate clearance → lactic acidosis  
Ammonia clearance → hyperammonemia  
Synthetic capacity → coagulopathy

**Bone marrow**  
Frequent suppression, particularly  
in viral and seronegative disease

**Circulating leukocytes**  
Impaired function, with immunoparesis  
contributing to high risk of sepsis



**Brain**  
Hepatic encephalopathy  
Cerebral edema  
Intracranial hypertension

**Heart**  
High output state  
Frequent subclinical myocardial injury

**Pancreas**  
Pancreatitis, particularly in  
acetaminophen-related disease

**Adrenal gland**  
Inadequate glucocorticoid production  
contributing to hypotension

**Kidney**  
Frequent dysfunction or failure

**Portal hypertension**  
May be prominent in subacute disease  
and confused with chronic liver disease

**Systemic inflammatory response**  
High energy expenditure or  
rate of catabolism

**ALF**  
**=**  
**SIRS**  
**=**  
**MOF**  
**=**  
**ICU**

**Table 2.** King's College criteria for the selection of recipients for emergency liver transplantation

| Acetaminophen-induced ALF  | Nonacetaminophen-induced ALF   |
|--|--|
| List for transplantation if  | List for transplantation if  |
| Arterial pH less than 7.30 (regardless of grade of encephalopathy) or arterial lactate more than 3.0 mmol/l after adequate fluid resuscitation | INR more than 6.5 and encephalopathy present (irrespective of the grade)                     |
| Strongly recommend listing if  |  |
| Arterial lactate more than 3.5 mmol/l after early fluid resuscitation  |  |
| List for transplant if all three of the following occur within 24 h  | Or, any three of the following (irrespective of the grade of encephalopathy) are present     |
| Grade 3 or 4 hepatic encephalopathy  | Age less than 10 or more than 40 years old   |
| INR more than 6.5  | Interval from jaundice to encephalopathy of more than 7 days                                 |
| Creatinine more than 300 μmol/l  | INR at least 3.5   |
|  | Serum bilirubin at least 300 μmol/l  |
|  | Unfavourable cause (seronegative hepatitis, idiosyncratic drug reaction or Wilson's disease) |

*Sen=61%, Sp=86%*

**Sen=77%, Sp=72%**

**Curr Opin Crit Care 2015, 21**

$$\mathbf{MELD} = (9.57 * \ln[\text{Cr}]) + (3.78 * \ln[\text{TBIL}]) + (11.2 * \ln[\text{INR}]) + 6.43$$

# Current UK listing criteria for super-urgent liver transplantation

| Category | Aetiology  | Criteria   |
|----------|--|--|
| 1        | Paracetamol  | pH < 7.25 more than 24 h after overdose and after fluid resuscitation.   |
| 2        | Paracetamol  | Co-existing prothrombin time >100 s or INR >6.5, and serum creatinine >300 umol/L or anuria, and grade 3-4 encephalopathy.   |
| 3        | Paracetamol  | Significant liver injury and coagulopathy following exclusion of other causes of hyperlactataemia after adequate fluid resuscitation: arterial lactate >5 mmol/L on admission and >4 mmol/L 24 h later in the presence of clinical hepatic encephalopathy.   |
| 4        | Paracetamol  | Two of the three criteria from Category 2 with clinical evidence of deterioration (eg increased ICP, FIO <sub>2</sub> >50%, increasing inotrope requirements) in the absence of clinical sepsis.   |
| 5        | Favourable nonparacetamol (such as acute viral hepatitis or ecstasy/cocaine induced ALF)     | The presence of clinical hepatic encephalopathy is mandatory and: prothrombin time >100 s, or INR >6.5, or any three from the following: age <10 or >40 y, prothrombin time > 50 s or INR > 3.5, any grade of hepatic encephalopathy with jaundice to encephalopathy time > 7 d, serum bilirubin > 300 umol/L.                                       |
| 6        | Unfavourable nonparacetamol (such as seronegative hepatitis or idiosyncratic drug reactions) | a) Prothrombin time > 100 s or INR > 6.5<br>b) In the absence of clinical hepatic encephalopathy then INR >2 after vitamin K repletion is mandatory and any two from the following: age <10 or > 40 y, prothrombin time >50 s or INR > 3.5; serum bilirubin > 300 umol/L and if encephalopathy is present then jaundice to encephalopathy time > 7 d |
| 7        | Acute presentation of Wilson disease or Budd-Chiari syndrome                                 | A combination of coagulopathy and any grade of encephalopathy.   |

## **\*ΕΡΩΤΗΣΗ 3<sup>η</sup>**

**Ποιά η συνολική επιβίωση της ΟΗΑ  
στο δυτικό κόσμο;**

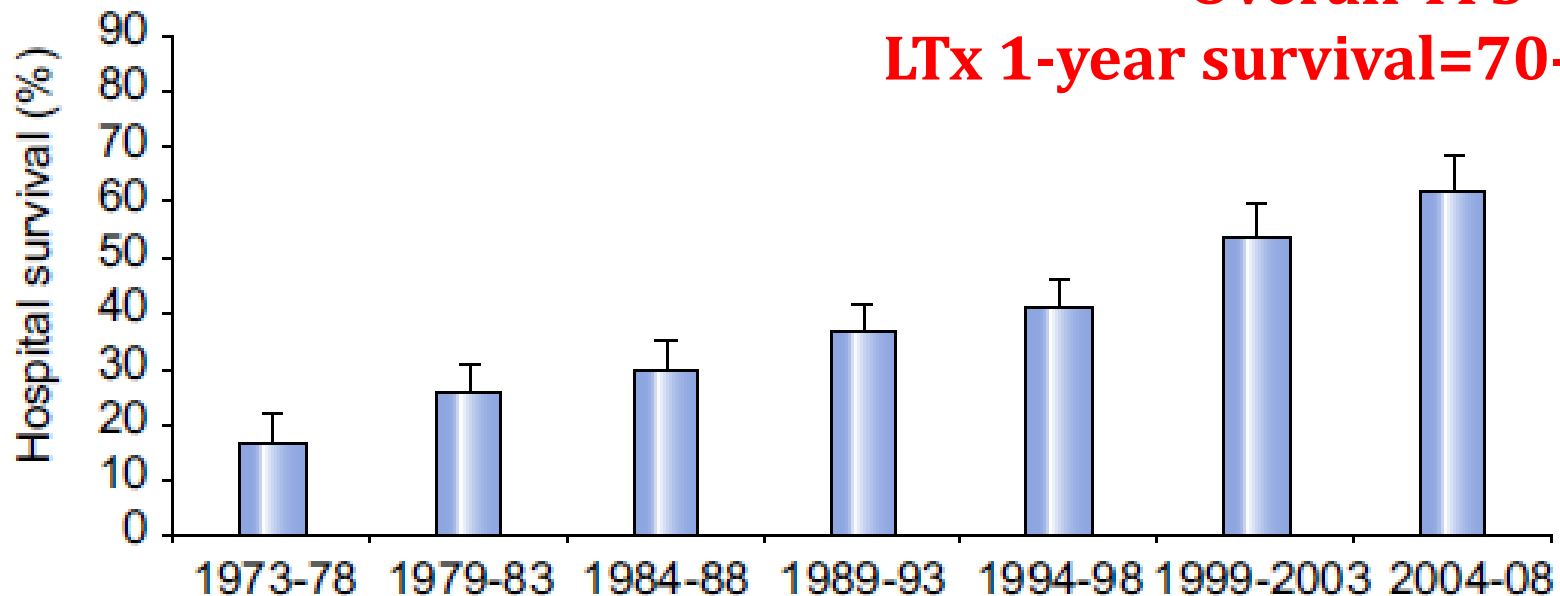
1. 50-70%
2. 70-80%
3. 40-50%
4. <30%

# \* ΑΠΑΝΤΗΣΗ

**Overall Survival=50-70%**

**Overall TFS=40%**

**LTx 1-year survival=70-80%**



**Fig. 1. Hospital survival for patients with ALF with encephalopathy of grade 3 and above, King's College Hospital, UK 1973-2008, (N = 2095). Error bars are**  
**Journal of Hepatology 2015 vol. 62 |**

**Συνολική επιβίωση ασθενών με ΟΗΑ στην Ελλάδα: 57.5%**

***Koskinas , Deutsch et al. Liver International 2008***



## Κακή πρόγνωση



**TFS < 25%**

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

## Καλή πρόγνωση



**TFS > 50%**

- Παρακεταμόλη
- HAV
- Ισχαιμική





**TABLE 2. INITIAL LABORATORY ANALYSIS**

|   |
|---|
| Prothrombin time/INR  |
| Chemistries<br>sodium, potassium, chloride, bicarbonate, calcium,<br>magnesium, phosphate glucose<br>AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, total bilirubin,<br>albumin creatinine, blood urea nitrogen |
| Arterial blood gas  |
| Arterial lactate  |
| Complete blood count  |
| Blood type and screen   |
| Acetaminophen level   |
| Toxicology screen   |
| Viral hepatitis serologies<br>anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HEV <sup>§</sup> ,<br>anti-HCV, HCV RNA*, HSV1 IgM, VZV   |
| Ceruloplasmin level*  |
| Pregnancy test (females)  |
| Ammonia (arterial if possible)  |
| Autoimmune Markers<br>ANA, ASMA, Immunoglobulin levels  |
| HIV-1, HIV-2 <sup>‡</sup>   |
| Amylase and lipase  |

**Σε ανοσοκαταστολή έλεγχος και για  
CMV, EBV, HSV1,2, HZV, adenovirus,  
Parvo-B19**

*\*Done to recognize potential underlying infection.*

*†Done only if Wilson disease is a consideration (e.g.,  
in patients less than 40 years without another  
obvious explanation for ALF); in this case uric acid  
level and bilirubin to alkaline phosphatase ratio may  
be helpful as well.*

*‡ Implications for potential liver transplantation.*

*§ If clinically indicated.*

## \*ΕΡΩΤΗΣΗ 4<sup>η</sup>

Σε μόλις διαγνωσμένη ΟΗΑ, η πιο σωστή αρχική κίνηση είναι:

1. Σύστημα MARS
2. Επικοινωνία με EOM
3. Lactuloze + Rifaximin
4. Mannitol
5. 3 + 4

# \* ΑΠΑΝΤΗΣΗ



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:  
The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

## RECOMMENDATION 2

**Contact with a transplant center** and plans to transfer appropriate patients with ALF should be initiated early in the evaluation process (III).

### **EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure<sup>☆</sup>**

Journal of Hepatology **2017** vol. 66

- Early referral of patients to a specialist centre will allow appropriate delineation of those likely to benefit from transplantation and offers an environment where focused expertise provides the greatest chance of spontaneous survival without LTx (**evidence level III, grade of recommendation 1**).

# CASE 1

- Γυναίκα 17 ετών εισάγεται με ίκτερο και αδυναμία, καταβολή. TBIL=6 mg/dL, ALT=12.000 U/L, INR=2. Μετά 15 ημέρες: INR=5, σύγχυση. Ετέθη η διάγνωση της ΟΗΑ λόγω οξείας ΗΒV. Έγινε άμεσα επικοινωνία με τον ΕΟΜ.
- Αεροδιακομιδή στην Ιταλία. Εκεί, διασωληνώθηκε λόγω κώματος. Λόγω δυσκολίας άμεσης εξεύρεσης μοσχεύματος ετέθη σε MARS. Σταδιακή βελτίωση δεικτών ηπατικής λειτουργίας. Μετά 40 ημέρες επιστροφή στην Ελλάδα σε καλή κατάσταση.

# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

1. Πως τίθεται η διάγνωση της ΟΗΑ λόγω οξείας HBV λοίμωξης;

HBsAg (-), **anti-HBc IgM (+)**, anti-HBsAb (-),  
HBV-DNA (-)

Clin J Gastroenterol (2014) 7

2. Έχει ένδειξη η έναρξη αντιϊκής αγωγής;



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:

The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

## RECOMMENDATION 14

***Nucleos(t)ide analogues should be considered for hepatitis B-associated acute liver failure and for prevention of post-transplant recurrence (III).***

## RATIONALE 14

The nucleoside analog lamivudine (and possibly other nucleos(t)ide analogues), used widely in the treatment of chronic hepatitis B, may be considered in patients with acute hepatitis B, although evidence of efficacy is equivocal.<sup>40,41</sup>

### 3. Με ποιόν άλλο μηχανισμό μπορεί να προκληθεί ΟΗΑ λόγω λοίμωξης από HBV;

Σε χρόνια φορέα HBV που θα χρειαστεί να λάβει ανοσοκατασταλτική αγωγή (Rituximab + Steroids + Chemo).

Clin J Gastroenterol (2014) 7

### 4. Τι πιθανότητες έχει να μετατραπεί σε χρόνια φορέα εάν επιβιώσει της οξείας φάσης;

Εάν επιβιώσει της οξείας φάσης, οι πιθανότητες μετατροπής σε χρόνια φορέα είναι μηδέν, λόγω ανοσολογικής κάθαρσης του ιού.

*Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. (2015)*

## 5. Ποιές οι ενδείξεις τοποθέτησης συστήματος εξωσωματικής υποστήριξης του ήπατος;



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:  
The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

### RECOMMENDATION 48

***Currently available liver support systems are not recommended outside of clinical trials; their future in the management of acute liver failure remains unclear (II-1).***

### RATIONALE 48

A recent meta-analysis, considering all forms of devices together, demonstrated no efficacy for bioartificial liver devices for the treatment of ALF.<sup>209</sup>

## EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure<sup>☆</sup>

### *Recommendations*

Liver support systems (biological or adsorbent) should only be used in the context of RCT (evidence level II-1, grade of recommendation 1).

Journal of Hepatology 2017 vol. 66

## AGA SECTION

### American Gastroenterology Association Institute Technical Review on Initial Testing and Management of Acute Liver Disease

| Study or Subgroup   | Liver support |            | Control |            | Weight       | Risk Ratio (Non-event)<br>M-H, Random, 95% CI | Risk Ratio (Non-event)<br>M-H, Random, 95% CI |
|---|---------------|------------|---------|------------|--------------|---|---|
|   | Events        | Total      | Events  | Total      |              |   |   |
| <b>1.2.1 Bioartificial liver systems</b>  |               |            |         |            |              |   |   |
| Demetriou 2004  | 60            | 85         | 53      | 86         | 12.5%        | 0.77 [0.50, 1.17]                             |   |
| Ellis 1996  | 8             | 12         | 7       | 12         | 2.1%         | 0.80 [0.28, 2.27]                             |   |
| Hillebrand 2010   | 5             | 14         | 1       | 4          | 4.8%         | 0.86 [0.43, 1.70]                             |   |
| <b>Subtotal (95% CI)</b>  |               | <b>111</b> |         | <b>102</b> | <b>19.3%</b> | <b>0.79 [0.56, 1.11]</b>                      |   |
| Total events  | 73            |            | 61      |            |              |   |   |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.08, df = 2 (P = 0.96); I <sup>2</sup> = 0% |               |            |         |            |              |   |   |
| Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)  |               |            |         |            |              |   |   |
| <b>1.2.2 Albumin dialysis methods (e.g. MARS)</b>   |               |            |         |            |              |   |   |
| Banares 2013  | 58            | 90         | 55      | 89         | 15.3%        | 0.93 [0.63, 1.37]                             |   |
| El Banayosy 2004  | 7             | 14         | 4       | 13         | 5.5%         | 0.72 [0.38, 1.37]                             |   |
| Heemann 2002  | 11            | 12         | 6       | 12         | 0.6%         | 0.17 [0.02, 1.18]                             |   |
| Saliba 2013   | 37            | 57         | 28      | 53         | 10.9%        | 0.74 [0.47, 1.17]                             |   |
| <b>Subtotal (95% CI)</b>  |               | <b>173</b> |         | <b>167</b> | <b>32.3%</b> | <b>0.79 [0.60, 1.06]</b>                      |   |
| Total events  | 113           |            | 93      |            |              |   |   |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 3.29, df = 3 (P = 0.35); I <sup>2</sup> = 9% |               |            |         |            |              |   |   |
| Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)  |               |            |         |            |              |   |   |

In summary, liver support systems may reduce overall mortality but **harms** and therefore the overall benefits remain highly uncertain.



## \*ΕΡΩΤΗΣΗ 5<sup>η</sup>

Η ασθενής έχει INR=5 και PLT=25.000/ $\mu$ L, χωρίς εμφανή αιμορραγία. Πρέπει να χορηγήσετε:

1. FFP
2. PLT
3. rfVII (Novo Seven<sup>®</sup>)
4. Beriplex<sup>®</sup> + Riastap<sup>®</sup>
5. 1+2
6. ΤΙΠΟΤΑ από τα παραπάνω

# \*ΑΠΑΝΤΗΣΗ

## EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure<sup>☆</sup>

Journal of Hepatology 2017 vol. 66

- The routine use of fresh frozen plasma and other coagulation factors is not supported, and should be limited to specific situations, such as insertion of ICP monitors or active bleeding (evidence level II-3, grade of recommendation 1).



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:

The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

### RECOMMENDATION 37

***Replacement therapy for thrombocytopenia and/or prolonged prothrombin time is recommended only in the setting of hemorrhage or prior to invasive procedures (III).***

### RATIONALE 37

A recent study has suggested that overall hemostasis as measured by thromboelastography is normal by several compensatory mechanisms, even in patients with markedly elevated INR.<sup>137</sup> In the absence of bleeding, it is not advisable to correct the INR with plasma,<sup>137</sup>

## CASE 2

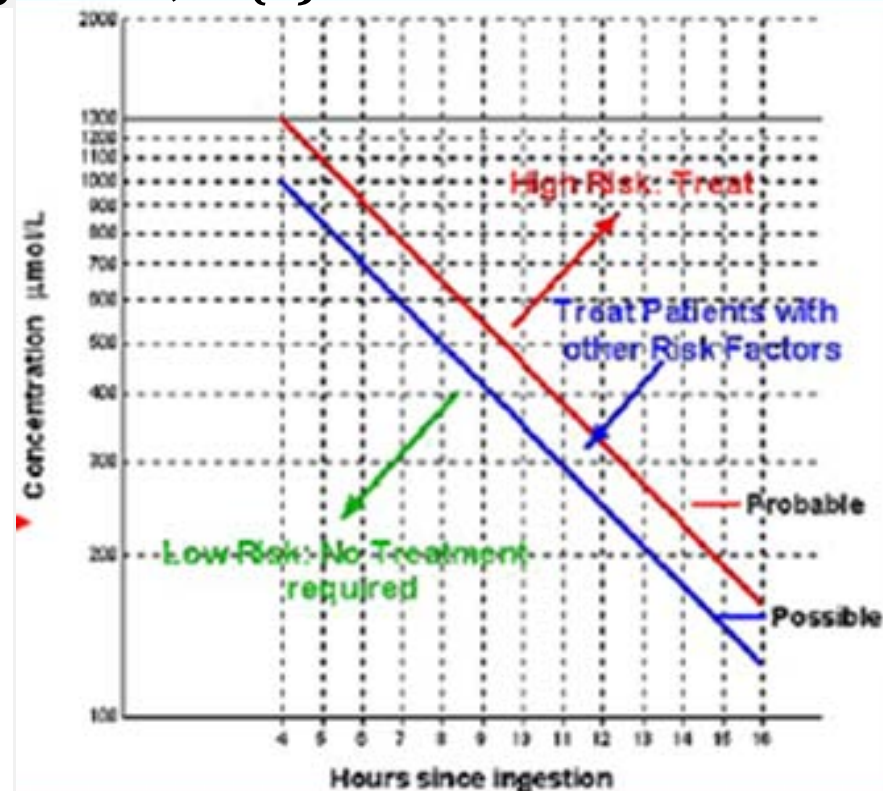
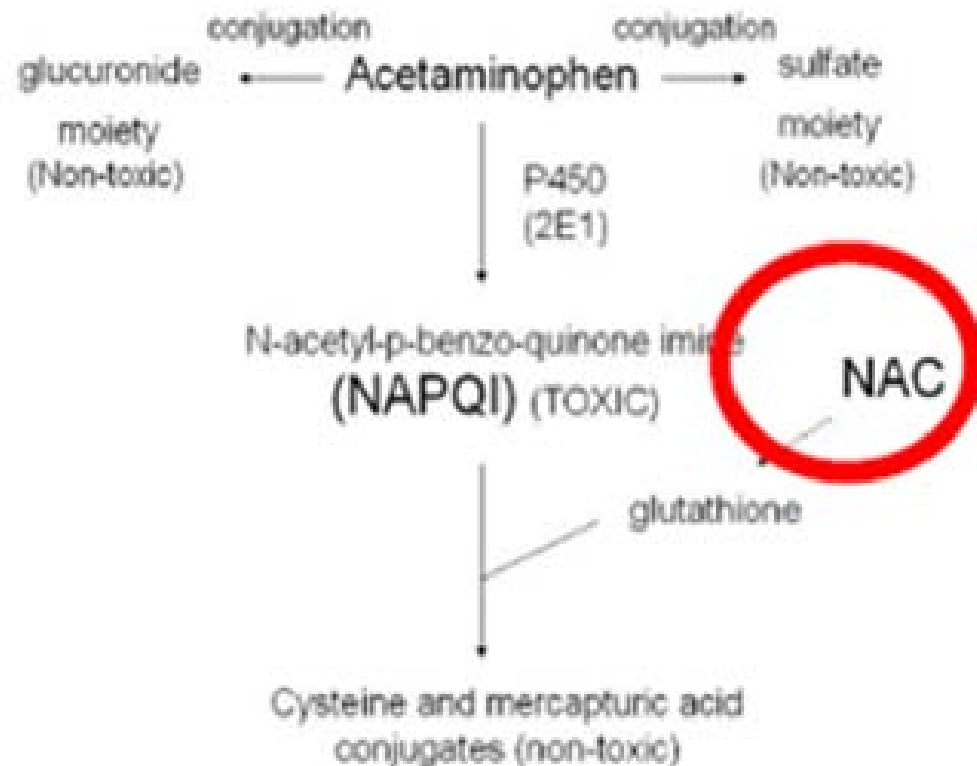
- Γυναίκα 25 ετών εισάγεται μετά από εκούσια φαρμακευτική δηλητηρίαση με μεγάλη ποσότητα Paracetamol προ 24 ωρών. ALT=500 U/L, INR=1.1. Μετά 3 ημέρες: ALT>10.000 U/L, INR=10.
- Επικοινωνία με EOM και άμεση αεροδιακομιδή στην Ιταλία. Διασωλήνωση λόγω κώματος στα πλαίσια HE grade 4. pH=7.21, Lac=7mM. Μεταμόσχευση άμεσα.
- Μετά 1 εβδομάδα οξεία απόρριψη μοσχεύματος και επαναμεταμόσχευση. Μετά 60 ημέρες θάνατος λόγω σηπτικών επιπλοκών.

# ΟΗΑ από Παρακεταμόλη

- απόπειρα αυτοκαταστροφής
- **Χρόνια αναλγησία (θεραπευτικές δόσεις 3-10g για 10 ημέρες)**
- Συνδυασμο με αιθυλικη αλκοολη
- διάγνωση όχι πάντα εύκολη

*Larson et al. Hepatology 2005*

*Prescott. Drugs 1983;25(3)*



# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

## 1. Έπρεπε να δοθεί NAC και άνθρακας;

NAC should be given as early as possible, but may still be of value **48 hours or more after ingestion.**

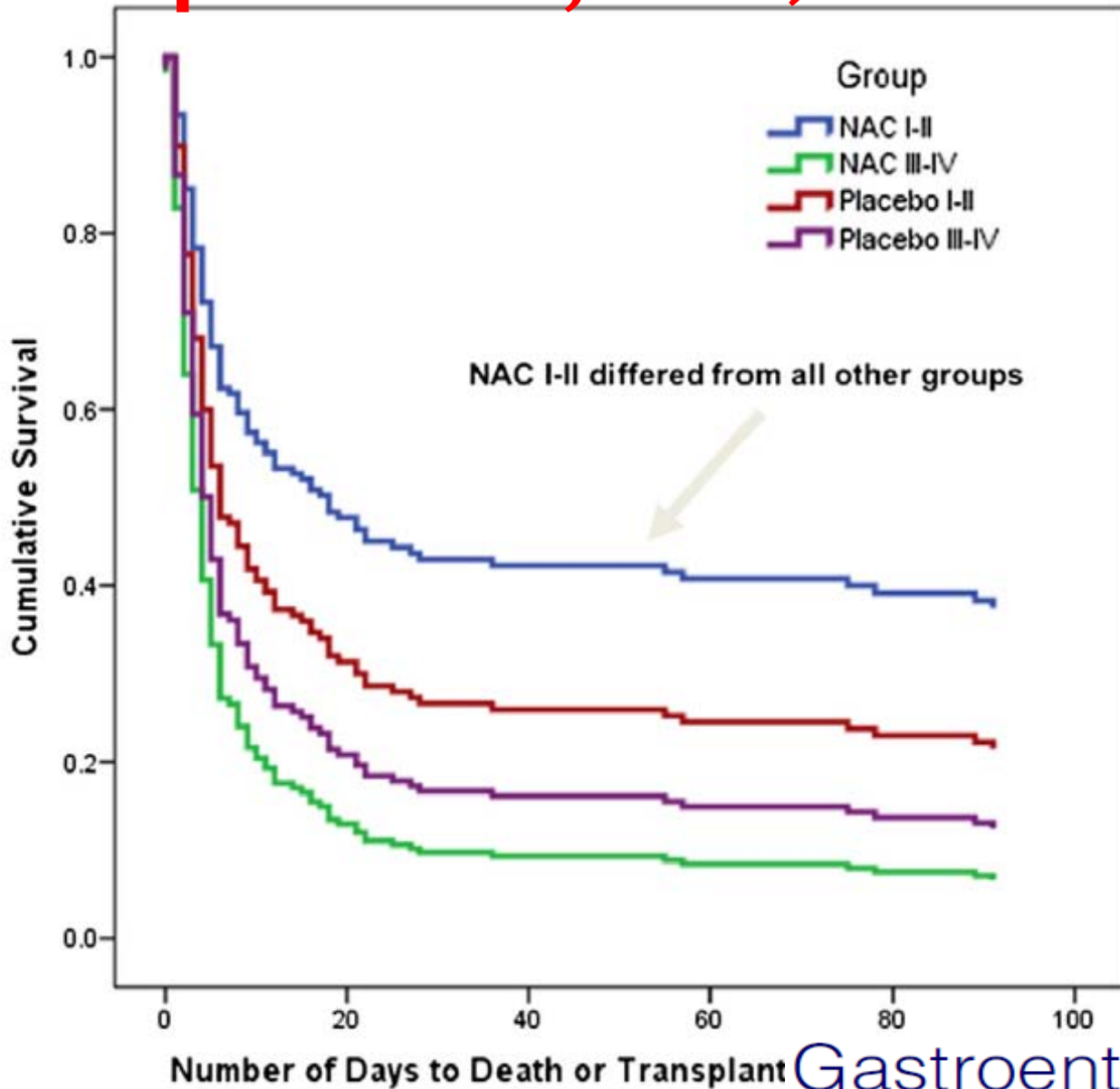
Lancet 1990;335

For patients with known or suspected acetaminophen overdose **within 4 hours of presentation** give activated charcoal just prior to starting NAC dosing (I).

AASLD Position Paper:

The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

## 2. Έχει θέση η NAC στις υπόλοιπες περιπτώσεις ΟΗΑ;



### 3. Ποιές οι ενδείξεις μεταμόσχευσης μετά ΟΗΑ οφειλόμενη σε Paracetamol;

**Table 2.** King's College criteria for the selection of recipients for emergency liver transplantation

Acetaminophen-induced ALF

List for transplantation if

Arterial pH less than 7.30 (regardless of grade of encephalopathy) or arterial lactate more than 3.0 mmol/l after adequate fluid resuscitation

Strongly recommend listing if

Arterial lactate more than 3.5 mmol/l after early fluid resuscitation

List for transplant if all three of the following occur within 24 h

Grade 3 or 4 hepatic encephalopathy

INR more than 6.5

Creatinine more than 300  $\mu$ mol/l

## 4. Ποιές οι ενδείξεις υπερ-επείγουσας μεταμόσχευσης ήπατος μετά ΟΗΑ οφειλόμενη σε Paracetamol;

**TABLE 5** Current UK listing criteria for **super-urgent liver transplantation**

| Category | Aetiology   | Criteria   |
|----------|-------------|--|
| 1        | Paracetamol | pH < 7.25 more than 24 h after overdose and after fluid resuscitation.   |
| 2        | Paracetamol | Co-existing prothrombin time >100 s or INR >6.5, and serum creatinine >300 $\mu\text{mol/L}$ or anuria, and grade 3-4 encephalopathy.  |
| 3        | Paracetamol | Significant liver injury and coagulopathy following exclusion of other causes of hyperlactataemia after adequate fluid resuscitation: arterial lactate >5 $\text{mmol/L}$ on admission and >4 $\text{mmol/L}$ 24 h later in the presence of clinical hepatic encephalopathy. |
| 4        | Paracetamol | Two of the three criteria from Category 2 with clinical evidence of deterioration (eg increased ICP, $\text{FiO}_2$ >50%, increasing inotrope requirements) in the absence of clinical sepsis.   |



## 5. Ποιά η θεραπεία του εγκεφαλικού οιδήματος στα πλαίσια της ΟΗΑ;

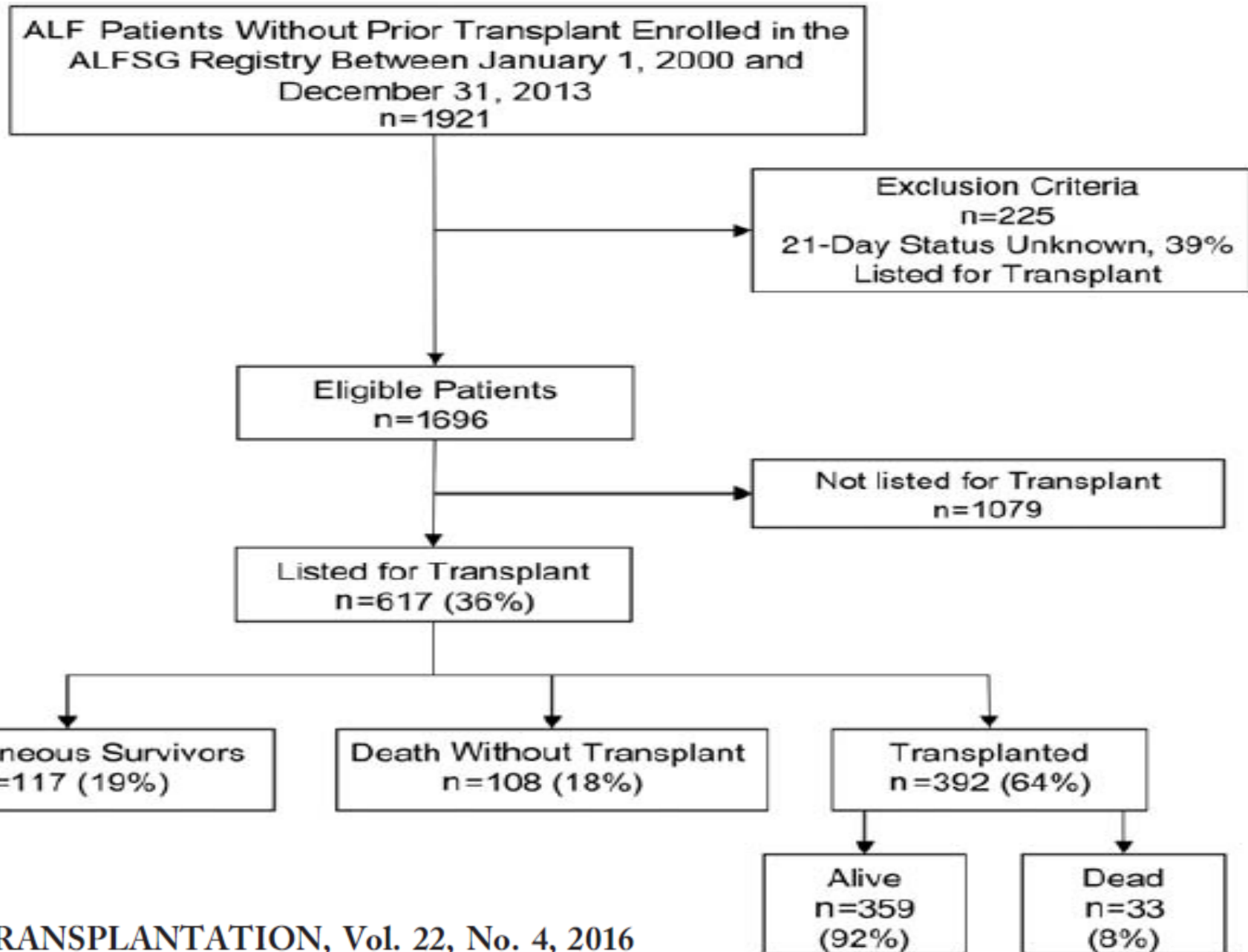
- Patients who progress to high-grade HE (III or IV) should undergo **endotracheal intubation**
- ICP monitoring** is recommended in ALF patients with high grade HE
- Na<sup>+</sup> level of 145-155 mEq/L** is recommended
- Barbiturates** and the induction of **hypothermia** to a core body temperature of 34-35°C may be considered (as a bridge to LTx)
- Prophylactic** administration of **mannitol** is not recommended
- Prophylactic phenytoin** is not recommended

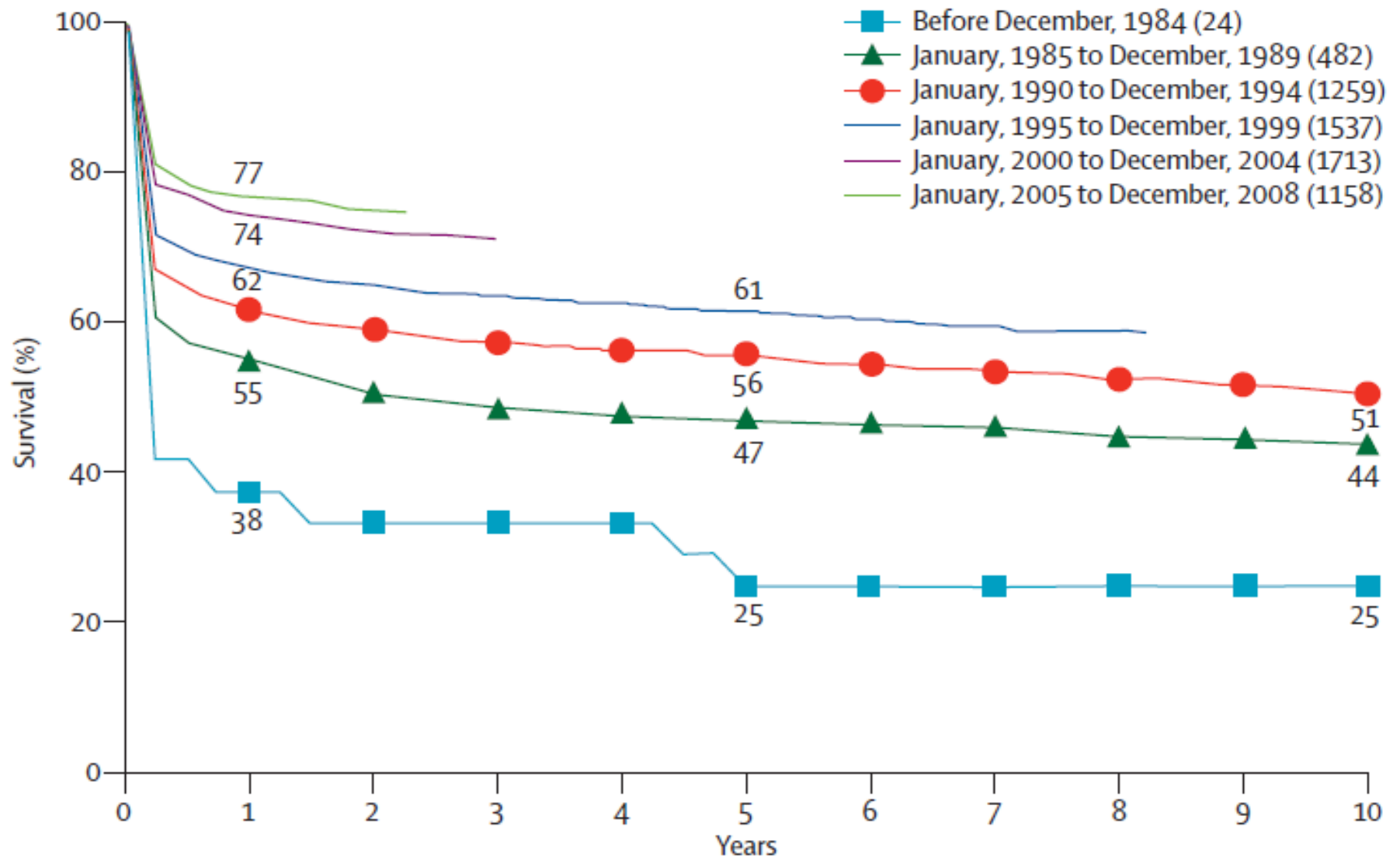
## 6. Ποιά είδη μεταμόσχευσης ήπατος υπάρχουν;

**Table 4 One-year survival following liver transplantation depending on the type of graft used**

|         | OLT <sup>[3]</sup> | LDLT <sup>[35,39]</sup> | ABO-incompatible <sup>[50]</sup> | Auxiliary LT <sup>[45]</sup> |
|---------|--------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Graft   | 73%                | 70%                     | 64%                              | 53%                          |
| Patient | 79%                | 70%-79%                 | 69%                              | 62%                          |

# LTx





**Figure 3: Survival after liver transplantation for acute liver failure by date of surgery in Europe, 1984-2008**  
 Data from the European liver transplant registry.<sup>129</sup> Numbers are completed 1, 5, and 10-year survival rates.

# CASE 3

- Γυναίκα 50 ετών εισάγεται με ναυτία, εμέτους, διάρροιες, μετά από αναφερόμενη βρώση άγριωνμανιταριών. Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος κφ. Μετά 4 ημέρες: INR=8, ALT>5.000 U/L, Cr=10 mg/dL, ανουρία, cardiogenic shock, Troponin>10.000 ng/mL.
- Επικοινωνία με EOM. Αδυναμία μεταφοράς στο εξωτερικό λόγω βαρύτητας. Διασωλήνωση και μεταφορά στη CICU με πολυοργανική ανεπάρκεια.
- Σταδιακή βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Μετά 20 ημέρες έξοδος από τη CICU.

# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

## 1. Με πόσα και τί είδουςμανιτάρια μπορεί να προκληθεί ΟΗΑ;

- σχετικά συχνή στην Ευρώπη (*Amanita phalloides*) και ΗΠΑ (*Amanita verna*)
- θανατηφόρα δόση = 50g = τρία μέσου μεγέθουςμανιτάρια.
- 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

## 2. Ποιά η πρόγνωση της ΟΗΑ απόμανιτάρια;

- ηπατική εγκεφαλοπάθεια μετά από 4-8 ημέρες.
- πρόγνωση δυσμενής, θνητότητα = 22-84%
- ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος

# 3. Ποιά η θεραπεία της ΟΗΑ από μανιτάρια;



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:

The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

## RECOMMENDATION 7

***In ALF patients with known or suspected mushroom poisoning, consider administration of penicillin G and N-acetylcysteine (III).***

### RATIONALE 7

Penicillin G and silibinin (silymarin or milk thistle) are the accepted antidotes despite a lack of controlled trials proving their efficacy.<sup>27-30</sup>

## RECOMMENDATION 8

***Patients with acute liver failure secondary to mushroom poisoning should be listed for transplantation as this procedure is often the only lifesaving option (III).***

### RATIONALE 8

Traditionally, very low rates of survival have been reported without transplantation,<sup>25</sup> but more recently complete recovery has been described with supportive care and medical treatment.<sup>26</sup>

# CASE 4

- Κορίτσι 16 ετών με ελεύθερο α/α. Εισαγωγή για αδυναμία, καταβολή, ίκτερο, και συμπτώματα HE grade 1. ALT=2.000 U/L, TBIL=2.6 mg/dL, INR=3, υπερ-γ-σφαιριναιμία.
- Αρχικός έλεγχος ρουτίνας, που περιλαμβάνει και τα auto-Ab's: ANA, anti- SMA, -LKM1, -SLA, -LC1:(-)
- Φάρμακα ή άλλες ουσίες (-)
- Τεστ κύησης (-)
- Άλλοι ιοί (-)
- Πλήρης απεικονιστικός έλεγχος: κφ



# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

## 1. Ποιές επιπλέον εξετάσεις θα στέλνατε;

Wilson: urinary Cu, plasma Ceruloplasmin, K-F rings

## 2. Θα κάνατε βιοψία;

Αν όλα τα παραπάνω αρνητικά, διασφαγιτιδική βιοψία. Στο 30% των ασθενών με AIH-ALF, τα αυτοαντισώματα είναι αρνητικά.

### **EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure<sup>☆</sup>**

Journal of Hepatology **2017** vol. 66

Autoimmune aetiology should be suspected in patients presenting other autoimmune disorders, elevated globulin fraction and autoantibodies. These features, however, may be **absent and liver biopsy may be required.** Early treatment with steroids may be effective;

### **3. Ποιά η πιθανότερη διάγνωση;**

AIH-ALF

### **4. Τί θεραπεία θα προτείνατε;**

Prednizolone 0.5-1 mg/KgBW. Αν μέσα σε 7 ημέρες δεν υπάρχει βελτίωση, προετοιμασία για μεταμόσχευση.



CONTENTS

[RECOMMENDATIONS](#)

FULL TEXT

REFERENCES

WEB SITE

## RECOMMENDATION 19

***Patients with coagulopathy and mild hepatic encephalopathy due to autoimmune hepatitis may be considered for corticosteroid treatment (prednisone, 40-60 mg/day) (III).***

## RATIONALE 19

Initiation of steroid therapy may be considered for some patients with early stage acute liver failure without multi-organ failure (prednisone starting at 40-60 mg/day).

## **EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure<sup>☆</sup>**

Journal of Hepatology **2017** vol. 66

however, lack of an improvement within seven days should lead to listing for emergency LTx without any delay, as steroids may increase mortality because of septic complications (evi-

# CASE 5

- Άνδρας 50 ετών με ελεύθερο α/α. Από εβδομάδος ίκτερος. Εισάγεται με: TBIL=7 mg/dL, ALT=500 U/L, INR=1.8, χωρίς συμπτώματα ΗΕ.  
Μετά 35 ημέρες: TBIL=27 mg/dL, ALT=400 U/L, INR=7.5, με έντονη κακουχία, αδυναμία και ευερεθιστότητα.
- Αρχικός έλεγχος ρουτίνας για ΟΗΑ: κφ
- Άλλοι ιοί: (-)
- Πλήρης απεικονιστικός έλεγχος: κφ

# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

## 1. Τι επιπλέον θα διερευνήσετε;

Εξονυχιστικό ιστορικό λήψης έως και 12 μήνες πριν:

- φαρμάκων (συνταγογραφούμενων και μη)
- βοτάνων
- προϊόντων αδυνατίσματος
- ναρκωτικών (κρακ, κοκαΐνη, ecstasy)
- συμπληρωμάτων διατροφής
- φαρμάκων εναλλακτικής, κινέζικης και ομοιοπαθητικής ιατρικής
- σκευασμάτων γυμναστηρίων
- σκευασμάτων μέσω internet

# Φάρμακα (>130 σκευάσματα)

- 10-15% όλων των περιπτώσεων ΟΗΑ
- Μέση τιμή χολερυθρίνης: 20.8 mg/dl +/- 11.5
- 20% ηωσινοφιλία
- 24% θετικά ANA, SMA
- Επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση 27%, συνολική 66%

## Drugs implicated in causing acute liver failure

### *Antimicrobials*

Isoniazid, with or without rifampicin

Trimethoprim/sulfamethoxazole

Nitrofurantoin

Terbinafine

Itraconazole

Ketoconazole

Amoxicillin

Ciprofloxacin

Azithromycin

Telithromycin

### *Anticonvulsants*

Phenytoin

Valproic acid

Carbamazepine

### *Complementary and alternative medications*

Lipokinetix (usnic acid)

Herbalife (unspecified)

Ma-huang and other Chinese herbs

Hydroxycut (unspecified)

### *Others*

Didofenac

Etodolac

Disulfiram

Propylthiouracil

Methyldopa

*Chemotherapeutic agents*

Gemtuzumab

# Βότανα

μη ελεγχόμενη εναλλακτική ιατρική (δυτικές χώρες+ παράδοση)



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

Κοιλιακό άλγος



**Κava**  
(**Piper methysticum**)  
= αγχολυτικό



**Atracctylis gummifera**  
Ρίζα γαϊδουράγκαθο



**Polygonum multiflorum**  
Βελτίωση μνήμης



**KHAT (Catha edulis)**  
Διέγερση, βελτίωση μνήμης



## 2. Ποιά η πιθανότερη διάγνωση;

DILI-ALF

## 3. Ποιά η πρόγνωση;

Επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση 27%.

**HEPATOLOGY 2010;52**

# 4. Ποιά η συνιστώμενη θεραπεία;

**TABLE 5** Current UK listing criteria for super-urgent liver transplantation

| Category | Aetiology  | Criteria  |
|----------|--|---|
| 5        | Favourable nonparacetamol (such as acute viral hepatitis or ecstasy/cocaine induced ALF)     | The presence of clinical hepatic encephalopathy is mandatory and: prothrombin time >100 s, or INR >6.5, or any three from the following: age <10 or >40 y, prothrombin time > 50 s or INR > 3.5, any grade of hepatic encephalopathy with jaundice to encephalopathy time > 7 d, serum bilirubin > 300 $\mu\text{mol/L}$ .                                      |
| 6        | Unfavourable nonparacetamol (such as seronegative hepatitis or idiosyncratic drug reactions) | a) Prothrombin time > 100 s or INR > 6.5<br>b) In the absence of clinical hepatic encephalopathy then INR >2 after vitamin K repletion is mandatory and any two from the following: age <10 or > 40 y, prothrombin time >50 s or INR > 3.5; serum bilirubin > 300 $\mu\text{mol/L}$ and if encephalopathy is present then jaundice to encephalopathy time > 7 d |
| 7        | Acute presentation of Wilson disease or Budd-Chiari syndrome                                 | A combination of coagulopathy and any grade of encephalopathy.  |

# CASE 6

Γυναίκα 50 ετών εισάγεται για κακουχία, πυρετό, καταβολή, ίκτερο από διμήνου. ALT=700 U/L, TBIL=19 mg/dL, INR=4.5. Χωρίς συμπτώματα ΗΕ.

Έλεγχος ρουτίνας για ΟΗΑ (+auto-Ab's): (-).

A/A: (-)

Other viruses: (-)

Drugs: (-)

Απεικονιστικός έλεγχος: κφ

# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

## 1. Ποιές άλλες εξετάσεις θα στέλνατε;

- Wilson?: low suspicion due to age (>40y)
- Biopsy

## 2. Ποιά η πιθανότερη διάγνωση;

If all above negative: **INDETERMINATE**  
(or **SERONEGATIVE**) ALF

### 3. Ποιά η πρόγνωση;

In

patients with indeterminate hepatitis on the ALFSG Adult Registry between 1998 and 2013, 57% of patients with indeterminate hepatitis were listed for transplant, with a transplant free survival rate of 27.5%.

In the remainder of the western world, the spontaneous (transplant free) survival rate for indeterminate liver failure is also quoted between 20%-25%, in comparison with 65% spontaneous survival in patients with paracetamol induced acute liver failure.

*Aliment Pharmacol Ther.* 2018;1-13.

# 4. Ποιά η ενδεικνύομενη θεραπεία;

**TABLE 5** Current UK listing criteria for super-urgent liver transplantation

| Category | Aetiology  | Criteria  |
|----------|--|---|
| 5        | Favourable nonparacetamol (such as acute viral hepatitis or ecstasy/cocaine induced ALF)     | The presence of clinical hepatic encephalopathy is mandatory and: prothrombin time >100 s, or INR >6.5, or any three from the following: age <10 or >40 y, prothrombin time > 50 s or INR > 3.5, any grade of hepatic encephalopathy with jaundice to encephalopathy time > 7 d, serum bilirubin > 300 $\mu\text{mol/L}$ .                                      |
| 6        | Unfavourable nonparacetamol (such as seronegative hepatitis or idiosyncratic drug reactions) | a) Prothrombin time > 100 s or INR > 6.5<br>b) In the absence of clinical hepatic encephalopathy then INR >2 after vitamin K repletion is mandatory and any two from the following: age <10 or > 40 y, prothrombin time >50 s or INR > 3.5; serum bilirubin > 300 $\mu\text{mol/L}$ and if encephalopathy is present then jaundice to encephalopathy time > 7 d |
| 7        | Acute presentation of Wilson disease or Budd-Chiari syndrome                                 | A combination of coagulopathy and any grade of encephalopathy.  |

## 5. Στην ασθενή, παρά τον πυρετό δεν αποδείχθηκε ποτέ λοίμωξη. Θα χορηγούσατε προφυλακτική αντιβίωση;



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:

The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

*Prophylactic antibiotics and antifungals have not been shown to improve overall outcomes in ALF and therefore **cannot be advocated in all patients, particularly those with mild hepatic encephalopathy (III).***

### **EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure<sup>☆</sup>**

Journal of Hepatology **2017** vol. 66

- Prophylactic antibiotics, non-absorbable antibiotics, and antifungal **have not been shown to improve survival** in ALF (**evidence level II-2, grade of recommendation 1**).
- Regular periodic surveillance cultures should be performed in all patients with ALF (**evidence level III, grade of recommendation 1**).

# CASE 7

Άνδρας 20 ετών εισάγεται για διερεύνηση ικτέρου. Η TBIL αυξήθηκε σταδιακά μέσα σε 3 εβδομάδες σε επίπεδα 25 mg/dL. INR=5, AST=1.500 U/L, ALT=500 U/L, ALP=80 U/L, GGT normal, UA=2 mg/dL.

A/A (-), έλεγχος ρουτίνας για ΟΗΑ (-). Αιμόλυση με αρνητική Coombs. Εμφάνιση λήθαργου.



# ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ:

## 1. Ποιές άλλες εξετάσεις θα στέλνατε;

- Urinary Cu (24 h)
- Plasma Ceruloplasmin
- Kayser–Fleischer rings
- Liver Cu quantification (biopsy)

## 2. Ποιά η πιθανότερη διάγνωση;

Νόσος Wilson

### 3. Ο εργαστηριακός έλεγχος για νόσο Wilson πρέπει να περιλαμβάνεται στις εξετάσεις ρουτίνας για ΟΗΑ;

Gastroenterology 2017;■:1-4

## AGA SECTION

---

### American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure

**Recommendation 1:** In patients presenting with acute liver failure, the AGA suggests against routinely testing all patients for Wilson's disease. *Conditional recommendation; very low quality of evidence.*

*Comments:* **In a setting of high clinical suspicion, testing for Wilson's disease can be considered, keeping in mind the low positive predictive value.** Although the management and

## 4. Ποιά η πρόγνωση;

## 5. Ποιά η ενδεικνυόμενη θεραπεία;



AASLD  
POSITION PAPER

AASLD Position Paper:

The Management of Acute Liver Failure: Update 2011

CONTENTS

[RECOMMENDATIONS](#)

FULL TEXT

REFERENCES

WEB SITE

### RECOMMENDATION 17

***Patients in whom Wilson disease is the likely cause of acute liver failure must be promptly considered for liver transplantation (III).***

### RATIONALE 17

Early identification is critical because the fulminant presentation of Wilson disease is considered to be uniformly fatal without transplantation.<sup>48</sup>

# 5. Ποιά η ενδεικνυόμενη θεραπεία;

**TABLE 5** Current UK listing criteria for super-urgent liver transplantation

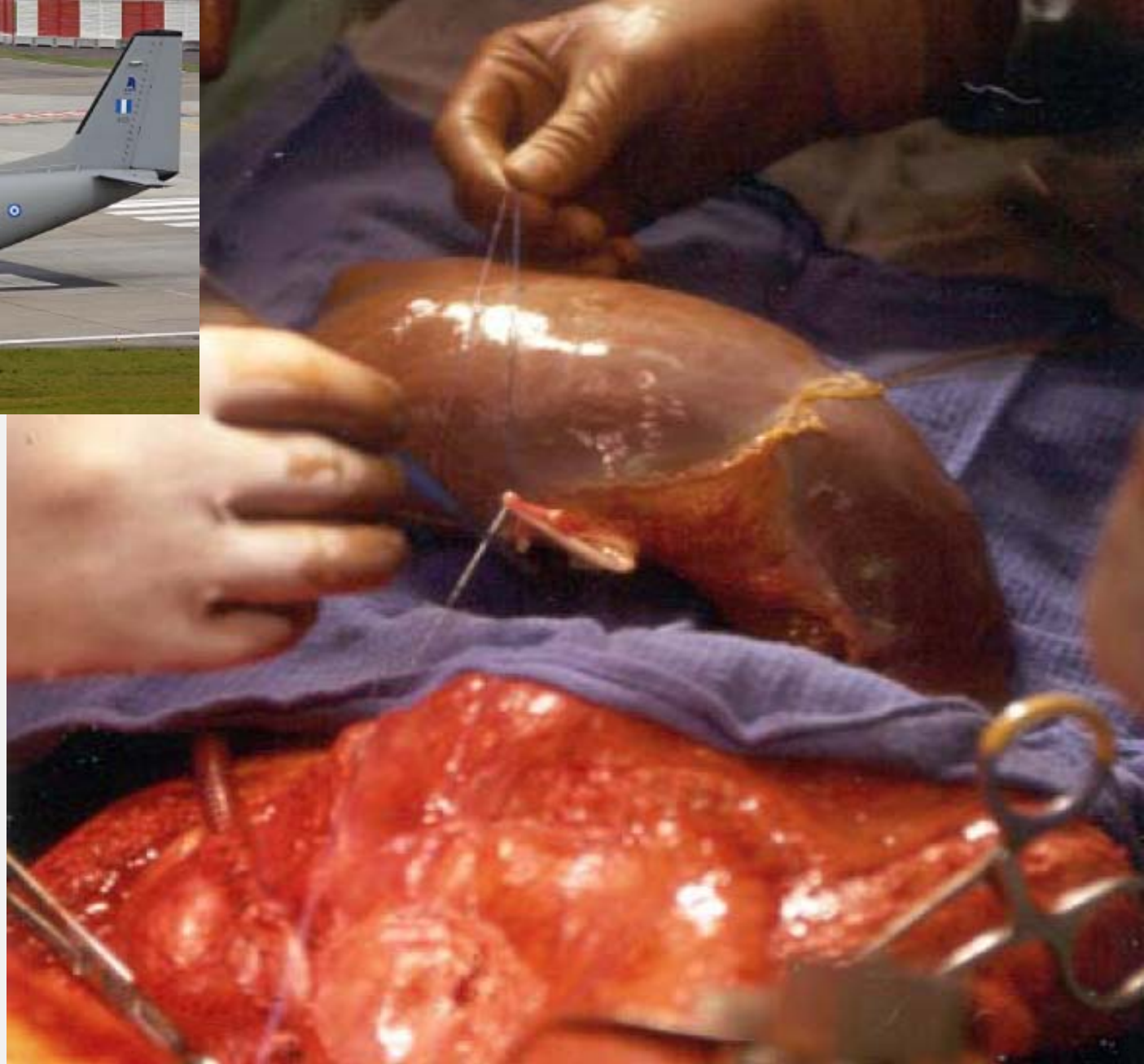
| Category | Aetiology  | Criteria   |
|----------|--|--|
| 5        | Favourable nonparacetamol (such as acute viral hepatitis or ecstasy/cocaine induced ALF)     | The presence of clinical hepatic encephalopathy is mandatory and: prothrombin time >100 s, or INR >6.5, or any three from the following: age <10 or >40 y, prothrombin time > 50 s or INR > 3.5, any grade of hepatic encephalopathy with jaundice to encephalopathy time > 7 d, serum bilirubin > 300 umol/L.                                       |
| 6        | Unfavourable nonparacetamol (such as seronegative hepatitis or idiosyncratic drug reactions) | a) Prothrombin time > 100 s or INR > 6.5<br>b) In the absence of clinical hepatic encephalopathy then INR >2 after vitamin K repletion is mandatory and any two from the following: age <10 or > 40 y, prothrombin time >50 s or INR > 3.5; serum bilirubin > 300 umol/L and if encephalopathy is present then jaundice to encephalopathy time > 7 d |
| 7        | Acute presentation of Wilson disease or Budd-Chiari syndrome                                 | A combination of coagulopathy and any grade of encephalopathy.   |

# D/D of ALF

- **Sepsis**
- **Malaria**
- **Leptospirosis**
- **Rickettsiosis**
- **Still's disease**
- **Hemophagocytosis syndrome**

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- **ΟΗΑ:** σπάνια, ύπουλη και εξαιρετικά θανατηφόρος κατάσταση, εάν δεν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα
- Έγκαιρη μεταφορά σε **ΜΕΘ**
- Έγκαιρη επικοινωνία με **ΕΟΜ** και **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ**
- Έγκαιρη μεταφορά σε **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ**
- **ΟΧΙ** χαμένη υπόθεση. Δυνατότητα επιβίωσης, αν γίνουν όλα όπως πρέπει, ακόμη και 70%



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ**