

CZU 616.36-089.819.843:616.36-008.64
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.40

TRANSPLANTUL HEPATIC ÎN INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ ACUTĂ: UN SCENARIU PROVOCATOR (REVISTA LITERATURII)

²Victor PÎRVU, doctorand, anul III,

²Angela PELTEC, dr. în șt. med., conf. univ.,

¹Adrian HOTINEANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹Disciplina chirurgie nr. II

²Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

e-mail: vicu_99@mail.ru

Rezumat.

Insuficiența hepatică acută este o afecțiune medicală critică definită ca dezvoltarea rapidă a disfuncției hepatice asociate cu encefalopatie. Prognosticul la acești pacienți este foarte variabil și depinde de etiologie, intervalul dintre icter și encefalopatie, vârstă și gradul de coagulopatie. Determinarea prognosticului pentru această populație este vitală. Din păcate, nu au fost dezvoltate modele de prognostic atât cu sensibilitate ridicată, cât și cu specificitate pentru predicția morții. Transplantul hepatic a îmbunătățit dramatic supraviețuirea la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Cu toate acestea, 25% până la 45% dintre pacienți vor supraviețui cu tratament medical. Identificarea pacienților care vor necesita în cele din urmă transplant hepatic trebuie abordată cu atenție prin combinarea modelelor actuale de prognostic și a evaluării medicale continue.

Cuvinte cheie : Encefalopatie, insuficiență hepatică fulminantă, transplant hepatic, rezultat, scor prognostic.

Summary. Liver transplantation in acute liver failure: a challenging scenario

Acute liver failure is a critical medical condition defined as rapid development of hepatic dysfunction associated with encephalopathy. The prognosis in these patients is highly variable and depends on the etiology, interval between jaundice and encephalopathy, age, and the degree of coagulopathy. Determining the prognosis for this population is vital. Unfortunately, prognostic models with both high sensitivity and specificity for prediction of death have not been developed. Liver transplantation has dramatically improved survival in patients with acute liver failure. Still, 25% to 45% of patients will survive with medical treatment. The identification of patients who will eventually require liver transplantation should be carefully addressed through the combination of current prognostic models and continuous medical assessment.

Key words: Encephalopathy, Fulminant hepatic failure, Liver transplantation, Outcome, Prognostic score.

Резюме. Трансплантация печени при острой печеночной недостаточности: сложный сценарий.

Острая печеночная недостаточность является критическим заболеванием, определяемым как быстрое развитие печеночной дисфункции, связанной с энцефалопатией. Прогноз у этих пациентов сильно варьируется и зависит от этиологии, интервала между желтухой и энцефалопатией, возраста и степени коагулопатии. Определение прогноза для этой популяции имеет жизненно важное значение. К сожалению, не разработаны прогностические модели с высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования смерти. Трансплантация печени значительно улучшила выживаемость пациентов с острой печеночной недостаточностью. Тем не менее от 25% до 45% пациентов выживут после лечения. Выявление пациентов, которым в конечном итоге потребуются трансплантация печени, следует тщательно решать, сочетая современные прогностические модели и постоянное медицинское обследование.

Ключевые слова: энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность, трансплантация печени, исход, прогностическая оценка.

Introducere

Insuficiența hepatică acută (IHA) se caracterizează printr-o deteriorare rapidă a funcției hepatice (raport internațional normalizat $\geq 1,5$) și dezvoltarea encefalopatiei hepatice în 26 săptămâni de icter la un pacient fără antecedente de boală hepatică [1]. IHA reprezintă 8% din indicațiile pentru transplant hepatic (TH) în Europa și 7% în Statele Unite [1, 21]. La nivel global, infecțiile cu hepatită virală sunt probabil responsabile pentru majoritatea cazurilor de IHA. Hepatitele A și E sunt frecvente în țările în curs de dezvoltare, în timp ce hepatita B este o cauză frecventă în unele țări din Asia și America de Sud [4, 6]. În țările dezvoltate, leziunile hepatice induse de medicamente, în special cu paracetamol, reprezintă aproximativ 50% din cazuri [7]. Înainte de era TH, ratele mortalității IHA variau între 80% și 85% [13]. Cu toate acestea, progresele în domeniul managementului îngrijirilor critice și TH au îmbunătățit rezultatele de supraviețuire pentru pacienții cu IHA [9, 10]. Rezultatele actuale ale TH sunt deosebit de bune având în vedere contextul de urgență al indicației chirurgicale, cu rate de

voltare, în timp ce hepatita B este o cauză frecventă în unele țări din Asia și America de Sud [4, 6]. În țările dezvoltate, leziunile hepatice induse de medicamente, în special cu paracetamol, reprezintă aproximativ 50% din cazuri [7]. Înainte de era TH, ratele mortalității IHA variau între 80% și 85% [13]. Cu toate acestea, progresele în domeniul managementului îngrijirilor critice și TH au îmbunătățit rezultatele de supraviețuire pentru pacienții cu IHA [9, 10]. Rezultatele actuale ale TH sunt deosebit de bune având în vedere contextul de urgență al indicației chirurgicale, cu rate de

supraviețuire a pacientului la unu și cinci ani de 80%, respectiv 75% [9, 10]. Cu toate acestea, selecția candidaților TH în cadrul IHA trebuie abordată cu atenție. Riscurile transplantului de urgență la pacienții cu insuficiență multiplă de organe (MOF) în evoluție sau stabilită trebuie să fie echilibrate cu supraviețuirea doar cu asistență medicală de susținere continuă.

Obiective.

Scopul lucrării științifice a fost de a analiza date și dovezi din sursele existente, discutăm strategiile actuale de luare a deciziilor utilizate pentru a indica TH în acest scenariu clinic provocator.

Materiale și metode.

Au fost analizate publicații științifice, care prezintă dovezi ale insuficienței hepatice acute pentru transplant hepatic. Ca sursă de literatură științifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, PubMed și eLibrary. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: encefalopatie, insuficiență hepatică fulminantă, transplant hepatic, rezultat, scor prognostic.

Rezultate și discuții.

Conform datelor din literatură mai multe sisteme de evaluare de prognostic folosesc diferite variabile care se corelează cu rezultatul la pacienții cu IHA pentru a identifica pacienții cu risc ridicat de mortalitate [11, 15]. Atunci când se evaluează acuratețea unui scor prognostic pentru a identifica acei pacienți care vor muri dacă nu se efectuează un TH, ar trebui să se ia în considerare valorile predictive pozitive și negative. Valoarea predictivă pozitivă este probabilitatea ca un test de prognostic pozitiv să reflecte cu adevărat necesitatea unui TH. Pe de altă parte, valoarea predictivă negativă va descrie pacienții care vor supraviețui fără TH. Patru variabile sunt considerate determinanți cheie pentru a evalua prognosticul: etiologia, intervalul dintre icter și encefalopatie, vârsta și markerii sintetici ai severității bolii [16, 11]. Cel mai important, modelele de prognostic trebuie să fie capabile să capteze date critice în momente cruciale în timpul evoluției bolii [18]. Multe modele de prognostic sunt utilizate în întreaga lume, majoritatea bazate pe cohorte istorice de pacienți care nu au primit un transplant. Din păcate, modelele de prognostic au limitări, iar acuratețea lor predictivă variază [16, 19].

Descrise în 1989, criteriile King's College Hospital (KCC) sunt printre cele mai frecvente seturi de teste aplicate pentru selecția pacienților și au fost primele care au făcut distincția între etiologiile induse de paracetamol și alte IHA [11]. Criteriile au o specificitate acceptabilă clinic, prin aceea că pacienții care îndeplinesc criteriile sunt foarte probabil să moară dacă nu primesc transplanturi. În schimb, sensibilitatea este mai mică, întrucât un anumit număr de pacienți care nu îndepli-

nesc criteriile nu supraviețuiesc [3, 10]. O meta-analiză recentă din 18 studii care analizează performanța KCC la pacienții cu IHA non-indusă de paracetamol, totalizând 1105 pacienți, a raportat o sensibilitate globală de 68% și o specificitate de 82% [22]. Interesant, specificitatea a crescut la 88% atunci când criteriile au fost aplicate dinamic și la 93% la pacienții cu encefalopatie mai avansată. Sensibilitatea a scăzut în studiile publicate după 2005, sugerând că managementul medical modern al IHA poate afecta performanța KCC [22]. Două meta-analize separate, studiate induse de paracetamol IHA raportând o sensibilitate generală de 58% -69% și o specificitate de 92% -94% [16, 20]. Din nou, sensibilitatea a fost considerată scăzută ca urmare a aplicării nedinamice a criteriilor [16]. Modelul a fost rafinat și atât specificitatea, cât și sensibilitatea s-au îmbunătățit, de exemplu, prin includerea lactatului. [24]. Într-o cohortă de pacienți cu IHA indusă de paracetamol, adăugarea concentrației de lactat postresuscitare la KCC stability, a crescut capacitatea de a identifica pacienții cu puține probabilități de supraviețuire decât dacă au primit transplant hepatic [8]. Motivul includerii lactatului ca marker de prognostic se bazează pe faptul că hiperlactatemia reflectă nu numai disfuncția sistemică a țesutului, ci, cel mai important, clearance-ul hepatic scăzut al lactatului. Două puncte semnificative de reținut în ceea ce privește aplicarea KCC sunt: în primul rând, utilizarea sa este în mod clar cea mai eficientă la pacienții cu encefalopatie de grad înalt; și în al doilea rând, KCC nu au fost formulate ca parte a unui model static, ci mai degrabă ca un sistem dinamic de evaluare și, prin urmare, aplicarea lor cea mai eficientă va apărea din monitorizarea continuă a pacientului.

Criteriile Clichy au fost descrise în 1986 și provin din studiul unei cohorte de 115 de pacienți cu hepatită B fulminantă [12]. Modelul se bazează pe niveluri scăzute de factor V, vârstă și prezența encefalopatiei de gradul 3-4, cu o valoare predictivă pozitivă de 82% și o valoare predictivă negativă de 98% [12]. Studiile de validare au arătat că criteriile Clichy sunt nu numai mai puțin precise decât raportate inițial, dar și mai puțin precise decât KCC pentru prezicerea rezultatului [26, 62]. Căutând o alternativă mai bună la criteriile KCC și Clichy, au fost, de asemenea, evaluate următoarele scoruri: Evaluarea Secvențială a Insuficienței Organului (SOFA) și Evaluarea Fiziologiei Acute și Sănătății Cronice II (APACHE II). Motivul evaluării scorurilor non-specifice pentru ficat se bazează pe răspunsul inflamator necontrolat observat la pacienții cu IHA. Scorurile SOFA și APACHE II sunt puternic asociate cu MOF și nivelurile de lactat din sânge [17]. Într-un studiu retrospectiv care a inclus 125 de pacienți cu IHA indusă de paracetamol, evaluarea prognosticului a fost efectuată cu KCC, Model for End-Stage

Liver Disease (MELD), SOFA și APACHE II. [15]. Scorul SOFA a avut rezultate mai bune decât celelalte scoruri prognostice cu o zonă sub curba de 0,79, sensibilitate de 67% și specificitate de 80%. În mod interesant, au fost evaluate și modificările temporale ale scorului SOFA. Un scor SOFA > 6 la 72 ore sau > 7 la 96 ore după supradozajul cu paracetamol a prezis moartea/transplantului cu valori predictive negative de 97%, respectiv 99% [18]. Modelul APACHE II are o sensibilitate și specificitate similar cu KCC, dar nu poate fi aplicat mai devreme după internare [30].

Recent, interesul s-a concentrat asupra aplicării scorului MELD pentru a prezice rezultatele ALF atât în grupurile induse de paracetamol, cât și în cele neinduse de paracetamol. Cu toate acestea, un avantaj consistent nu a fost demonstrat în mod concludent [6, 19, 31, 32, 65]. Pentru a îmbunătăți valoarea predictivă a scorurilor MELD, a fost descris un scor prognostic care înlocuiește bilirubina M65 (un marker asociat cu moartea celulară) [5]. Previzibilitatea rezultatului fatal cu scorul MELD-M65 a fost superioară atât MELD clasic, cât și KCC [5]. Caracterizarea factorilor serici legați de moartea celulară a fost explorată în continuare. Acute Hever Failure Study Group a propus un index bazat pe un compozit de diferiți markeri clinici la internare (raportul internațional normalizat, gradul de comă, bilirubina și nivelul fosforului) cu un marker suplimentar de apoptoză: M30 [34]. Acest indice a depășit MELD și KCC, îmbunătățind sensibilitatea la 86%, dar reducând specificitatea la doar 65%. Markerii morții celulare sau apoptozei sunt încurajatori, deși utilizarea lor este mai complexă din punct de vedere tehnic, iar rezultatele publicate trebuie încă confirmate în studii ulterioare. Variabile alternative de prognostic au fost, de asemenea, sugerate pentru a îmbunătăți selecția candidaților la transplant. Au fost propuși o mare varietate de markeri de sânge, inclusiv: α -fetoproteină [35, 36], fosfat seric [37], markeri de apoptoză și necroză [6, 61], expresia monocitelor HLA-DR [2] și nivelurile de Gc-globulină [41]. Cu toate acestea, aplicarea clinică pe scară largă a acestor markeri de sânge și a altor scoruri de prognostic este limitată din cauza lipsei de validare externă și a disponibilității generale [45, 63].

În mod ideal, modelele de prognostic ar trebui să fie simple, precise și măsurate rapid cu valori predictive pozitive și negative ridicate, care nu ar trebui să scadă specificitatea. Pentru a îmbunătăți selecția candidaților pentru TH, modelele de prognostic ar trebui aplicate continuu în timp, ca parte a monitorizării clinice generale de către echipele multidisciplinare de transplant cu experiență.

Transplantul Hepatic

În epoca transplantului hepatic, supraviețuirea globală la pacienții cu IHA este cu o dinamica pozitivă.

Totuși, aproape 30% dintre pacienții cu IHA mor [6, 9, 10]. Motivele care limitează transplantul mai multor pacienți includ: deficit de organe, complicații clinice, probleme legate de abuzul de substanțe sau implicarea altor sisteme de organe (de exemplu: insuficiență cardiacă, malignitate). Rezultatele diferă între regiuni, în principal din cauza diferențelor de etiologie și a accesului la un organ adecvat. În Argentina, de exemplu, am raportat o serie mare de IHA fără cazuri de toxicitate pentru paracetamol, în contrast clar cu seriile din Statele Unite și Regatul Unit [6, 7, 9]. IHA asociată cu toxicitatea paracetamolului are nu numai un prognostic mai bun decât majoritatea celorlalte etiologii, dar este adesea asociat cu probleme psihosociale concomitente, explicând de ce ratele generale de transplant pentru IHA în Statele Unite sunt mai mici decât în Argentina, la 24% și, respectiv, 54% [6, 7, 46].

Supraviețuirea la un an după TH la pacienții cu IHA variază între 74% și 84%. Aceste rezultate sunt mai proaste decât cele ale pacienților grețați pentru alte indicații [7, 10, 47]. În ciuda acestui fapt, rezultatele rămân mai bune în comparație cu o supraviețuire de 64% la un an descrisă la pacienții din UTI imediat înainte de TH și cu 54% observată la pacienții sub ventilație mecanică la momentul alocării organului [7, 47]. Cele mai multe decese apar în primele trei luni după intervenție chirurgicală, din cauza complicațiilor neurologice, MOF sau sepsis [4, 10, 48]. Calitatea greței și starea clinică a primitorului au fost descrise ca fiind cei mai relevanți factori care influențează rezultatul transplantului în acest context [10, 4, 51]. Analiza multivariată a variabilelor din baza de date United Network for Organ Sharing (UNOS) a identificat patru factori asociați cu un rezultat slab: vârsta primitorului > 50 de ani, antecedente de susținere a vieții, indicele de masă corporală $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ și creatinina serică > 2,0 mg/dL [4]. Supraviețuirea la cinci ani a variat de la 47% pentru cei cu toate cele patru variabile, la 83% pentru cei fără niciuna. Limitările identificate au fost că grupul cu risc ridicat a reprezentat doar 2% din populația studiată, că efectele cumulate ale factorilor greței adversi nu au fost luate în considerare și că analiza a inclus exclusiv pacienți care au suferit TH.

Au fost analizate date din Registrul European de Transplant de Ficat (ELTR), inclusiv 4903 de pacienți cu IHA [10]. În ciuda anumitor limitări ale modelului multivariat, autorii au identificat factori de risc majori cu un impact negativ asupra mortalității post-LT ca: utilizarea de organe de dimensiuni reduse, vârsta primitorului > 50 de ani, sexul masculin, vârsta donatorului > 60 de ani și grupul ABO incompatibil. Un model de prognostic construit pentru pacienții cu vârstă > 50 de ani a indicat, în mod previzibil, că prezența mai multor factori de risc (incompatibilitate ABO,

primitor masculin, utilizarea grefei parțiale și vârsta donatorului > 60 de ani) a avut un impact negativ atât asupra supraviețuirii pacientului, cât și asupra supraviețuirii grefei. În acest model, un pacient de sex masculin cu vârsta peste 50 de ani care primește o grefă de la un donator mai în vârstă de 60 de ani, de exemplu, ar avea un risc estimat de 57% de deces sau pierdere a grefei la un an. Limitările bazei de date ELTR se referă la informații insuficiente despre funcția renală pretransplant, gradul de encefalopatie.

Spitalul King's College și-a prezentat experiența la 310 pacienți cu IHA pe o perioadă de zece ani [7]. Au fost observate patru variabile asociate cu mortalitatea la 90 de zile post-LT, și anume: vârsta primitorului > 45 de ani, necesarul de vasopresoare, epoca transplantului și utilizarea grefelor cu risc ridicat. Acestea din urmă au fost definite prin prezența a două dintre următoarele: vârsta donatorului > 60 de ani, steatoză hepatică, potrivire ABO neidentică și utilizarea grefei neîntregi. Interesant este că vârsta înaintată a primitorului a prezentat cea mai puternică legătură cu creșterea mortalității; Supraviețuirea la 90 de zile a fost de numai 47%, comparativ cu 80% în cohorta mai tânără. O reducere legată de vârstă a rezervei hepatice fiziologice a fost propusă pentru a explica rata mai mare a mortalității observată în acest grup [7].

Pe baza evaluării pre-TH a factorilor descriși, echipele de transplant ar trebui să încerce să stabilească când un rezultat ar putea fi inacceptabil. Factorii receptor și donator asociați cu rezultate slabe post-TH sunt similare în cazul transplanturilor efectuate electiv sau secundar IHA. Cauzele particulare ale eșecului grefei sau decesului pacientului ar putea explica decalajul ratelor de supraviețuire în IHA în comparație cu alte indicații pentru TH, în special în primele trei luni după intervenție chirurgicală. De exemplu, tulburarea multisistem declanșată de IHA, precum și activarea marcată a răspunsului inflamator sistemic, se pot extinde în perioada post-transplant. În analizele UNOS și ELTR ale bazelor de date, infecția a fost cea mai frecventă cauză de mortalitate după TH pentru IHA (24% și, respectiv, 18%). În mod remarcabil, în datele UNOS, aproape 22% dintre complicațiile infecțioase au fost asociate cu infecții fungice. Complicațiile neurologice au fost raportate ca fiind a doua cea mai frecventă cauză de deces după transplant (13%). Din fericire, cu un management mai bun de terapie intensivă a acestor pacienți critici, incidența hipertensiunii intracraniene a scăzut dramatic, coincidând cu îmbunătățirea supraviețuirii observată în timp. [9, 10]. O altă problemă importantă și alarmantă este moartea sau eșecul grefei legate de probleme psihosociale. Potrivit ELTR, pacienții transplantați pentru supradozaj cu paracetamol prezintă

de zece ori mai mari rate de deces sau de eșec al grefei, rezultate din sinucidere sau lipsă de complianță, decât pacienții transplantați pentru alte etiologii [10]. Constatarea este și mai alarmantă dacă luăm în considerare că în Europa, transplantul pentru IHA indus de paracetamol a crescut de șapte ori, de la 2% (1973-1978) la 14,1% (2004-2008) [10]. Pacienții cu IHA din cauza paracetamolului au nevoie de o monitorizare foarte atentă post-transplant, inclusiv de îngrijire psihologică și socială îmbunătățită a pacientului.

Probleme legate de grefă

În acest scenariu provocator în care pacienții cu IHA se deteriorează rapid și deficitul de organe rămâne una dintre principalele probleme, riscul de mortalitate pe lista de așteptare ar trebui cântărit cu riscul de complicații sau eșec rezultat din utilizarea unei grefe alternative. Diferite proceduri de TH pot fi selectate în funcție de disponibilitatea organelor donatorului, inclusiv utilizarea: donatorului de organe decedat, transplantul hepatic de la donator viu (THDV), transplantul hepatic auxiliar și statutul ABO variabil.

THDV oferă o sursă alternativă de grefe pentru a depăși problema deficitului de organe, reprezentând până la 4% din TH din Statele Unite. Cu toate acestea, această cifră ar putea reprezenta mai mult de 90% din TH în unele țări asiatice [19, 47, 64,]. Indicația în populația pediatrică IHA este bine stabilită, iar în centrele cu experiență, rezultatele pacientului și ale grefei sunt similare cu cele ale transplanturilor convenționale de donatori de cadavre [54, 55]. IHA este indicația pentru transplant la doar 1% dintre pacienții evaluați pentru THDV în Statele Unite [14]. Acest lucru contrastează puternic cu indicația THDV pentru IHA în Asia, unde diferite grupuri raportează rate între 6% și 15% [57, 58]. Utilizarea grefelor de donatori vii în situații de urgență contra cronometru este adesea complicată de timpul insuficient pentru a evalua dorința spontană a potențialului donator de a dona sau pentru ca echipele de transplant să evalueze problemele etice și medicale importante. Evaluarea presantă a donatorilor ridică preocupări speciale cu privire la posibila constrângere a donatorului. Consecințele potențiale ale evaluării accelerate a donatorului ar putea crește ratele de complicații postoperatorii ale donatorului și ar agrava problemele psihosociale. Centrele de transplant cu o mare expertiză în THDV raportează ratele de complicații ale donatorilor vii în IHA a fi de 34%, similare cu cele din alte indicații.

Dimensiunea grefei este o variabilă crucială în THDV. Raporturile de greutate grefă-primitor < 0,8% sunt în general asociate cu un rezultat slab [59]. Raportul optim de greutate grefă-primitor pare să fie mai aproape de 1,0%. Cu toate acestea, unii autori cred că grefele mai mici pot fi încă utilizate în IHA, având în

vedere că aceasta este o afecțiune acută și majoritatea pacienților nu au hipertensiune portală [60]. În țările în care ratele mortalității pe lista de așteptare sunt ridicate sau accesul la donatorii decedați este limitat, THDV permite un control mai bun asupra calendarului procedurii chirurgicale [61]. În plus, odată ce evaluarea donatorului este finalizată, THDV poate fi efectuată la primul semn de decompensare a pacientului folosind o grefă de bună calitate.

Concluzie

În ciuda îmbunătățirii progresive și constante a supraviețuirii IHA după TH, ratele ridicate ale mortalității și pierderii grefei persistă, în special în primele trei luni post-transplant. Modelele actuale de prognostic sunt utile în identificarea persoanelor care vor avea nevoie de TH; cu toate acestea, ajustarea fină a acestor scoruri este necesară pentru a îmbunătăți identificarea pacienților care ar beneficia de transplant.

Tehnologii mai noi sunt dezvoltate și îmbunătățite pentru a îmbunătăți supraviețuirea. Diferite dispozitive de suport extracorporeal au fost susținute pentru a înlocui funcția hepatică la pacienții cu IHA, fie pentru a îmbunătăți regenerarea hepatică nativă, fie pentru a stabiliza pacienții înainte de transplant. Cu toate acestea, dovezi concludente nu au fost raportate [60, 61]. Infuzia de celule stem mezenchimale pare de asemenea promițătoare, dar mai rămân câteva probleme în legătură cu utilizarea acestei terapii, inclusiv date contradictorii privind riscul potențial de transformare malignă, precum și gradul de grefă hepatică și eficacitatea lor pe termen lung [62].

Odată cu creșterea cunoștințelor despre patogeneză encefalopatiei, regenerarea hepatică și mecanismele de afectare a celulelor hepatice, rezultatele ar trebui să continue să se îmbunătățească. Trimiterea timpurie la un centru de transplant și tratamentul prompt al pacienților cu agravare a insuficienței hepatice rămân, totuși, coloana vertebrală din spatele îmbunătățirii rezultatelor.

Articol realizat în cadrul proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”

Bibliografie

1. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, et al. Evoluția indicațiilor și rezultatelor transplantului hepatic în Europa. Un raport de la Registrul european de transplant de ficat (ELTR) J Hepatol. 2012; 7:675–688.
2. Antoniadis CG, Berry PA, Davies ET, Hussain M, Bernal W, Vergani D, Wendon J. Expresia redusă a monocitelor HLA-DR: un biomarker nou al severității bolii și al rezultatului în insuficiența hepatică acută indusă de acetaminofen hepatologie. 2006; 44:34–43.
3. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Insuficiență hepatică fulminantă secundară intoxicației cu acetaminofen:

o revizuire sistematică și meta-analiză a criteriilor de prognostic care determină necesitatea transplantului hepatic. Crit Care Med. 2003; 31:299–305.

4. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Stratificarea riscului la pacienții adulți supuși unui transplant hepatic ortotopic pentru insuficiență hepatică fulminantă. Transplantul. 2006; 81 :195–201

5. Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, Sowa JP, Kassalik M, Gieseler RK, Saner F, Paul A, Trautwein C, Gerken G și colab. Modificarea pe baza de citokeratina 18 a scorului MELD îmbunătățește predicția supraviețuirii spontane după o leziune hepatică acută. J Hepatol. 2010; 53 :639–647.

6. Bechmann LP, Marquitan G, Jochum C, Saner F, Gerken G, Canbay A. Apoptoza versus rata necrozei ca predictor în insuficiența hepatică acută după intoxicația cu acetaminofen în comparație cu insuficiența hepatică acută pe cronică. Ficat Int. 2008; 28 :713–716.

7. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, Muiesan P, Rela M, Heaton N, Wendon J și colab. Rezultatul după lista de așteptare pentru transplantul hepatic de urgență în insuficiența hepatică acută: o experiență cu un singur centru. J Hepatol. 2009; 50 :306–313.

8. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Lactat de sânge ca un predictor timpuriu al rezultatului în insuficiența hepatică acută indusă de paracetamol: un studiu de cohortă. Lancet. 2002; 359 :558–563.

9. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, Rela M, Heaton N, O'Grady JG, Wendon J și colab. Lecții din privire în urmă în insuficiența hepatică acută? Un singur centru experiență de 3300 de pacienți. J Hepatol. 2013; 59 :74–80.

10. Bernal W, Wendon J, Rela M, Heaton N, Williams R. Utilizarea și rezultatul transplantului de ficat în insuficiența hepatică acută indusă de acetaminofen. hepatologie. 1998; 27 :1050–1055.

11. Bernal W, Wendon J. Insuficiență hepatică acută. N Engl J Med. 2013; 369 :2525–2534.

12. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, Degott C, Bezeaud A, Rueff B, Benhamou JP. Analiza multivariată a factorilor de prognostic în hepatita fulminantă B. Hepatologie. 1986; 6 :648–651.

13. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Insuficiență hepatică fulminantă și subfulminantă: definiții și cauze. Semin Ficat Dis. 1986; 6 :97–106.

14. Campsen J, Blei AT, Emond JC, Everhart JE, Freise CE, Lok AS, Saab S, Wisniewski KA, Trotter JF. Rezultatele transplantului de ficat de la donator vii pentru insuficiența hepatică acută: studiul de cohortă de transplant de ficat de la donator vii de la adulți la adulți. Transpl. hepatică 2008; 4:1273–1280.

15. Cholongitas E, Theocharidou E, Vasianopoulou P, Betrosian A, Shaw S, Patch D, O'Beirne J, Agarwal B, Burroughs AK. Compararea scorului de evaluare secvențial al insuficienței de organ cu criteriile King's College Hospital și modelul pentru scorul de boală hepatică în stadiu terminal pentru prognosticul insuficienței hepatice acute induse de acetaminofen. Transpl. hepatică 2012; 18:405–412.

16. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Revizuire sistematică: teste de prognostic ale insuficienței hepatice acute induse de paracetamol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; **31** :1064–1076.
17. Craig DG, Reid TW, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, Simpson KJ. Sindromul de răspuns inflamator sistemic și scorurile de evaluare a insuficienței secvențiale de organ sunt markeri de triaj eficienți după supradozajul cu paracetamol (acetaminofen). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; **34** :219–228.
18. Craig DG, Reid TW, Wright EC, Martin KG, Davidson JS, Hayes PC, Simpson KJ. Scorul de evaluare secvențială a insuficienței de organ (SOFA) este superior din punct de vedere prognostic față de modelul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) și variantele MELD în urma supradozajului cu paracetamol (acetaminofen). *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; **35**:705–713.
19. de Villa VH, Lo CM, Chen CL. Etica și rațiunea transplantului de ficat de la donator viu în Asia. *Transplant.* 2003; **75** :S2–S5.
20. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, Duseja A, Chawla Y. Indicatori timpurii de prognostic în insuficiența hepatică fulminantă: o evaluare a modelului pentru boala ficatului în stadiu terminal (MELD) și Criteriile Spitalului King's College. *Transpl. hepatică* 2007; **13** :814–821.
21. Disponibil la: <http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009>.
22. Escudié L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, Sauvanet A, Belghiti J, Valla D, Bernuau J, et al. Intoxicație cu Amanita phalloides: reevaluarea factorilor de prognostic și indicații pentru transplantul hepatic de urgență. *J Hepatol.* 2007; **46**: 466–473.
23. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, Weaver M, Figueroa J, Khan K, Vargas J și colab. Transplant hepatic pentru insuficiența hepatică fulminantă: experiența cu peste 200 de pacienți pe o perioadă de 17 ani. *Ann Surg.* 2003; **237**: 666–675; discuție 675–676.
24. Farmer DG, Vennick RS, McDiarmid SV, Duffy JP, Kattan O, Hong JC, Vargas J, Yersiz H, Busuttill RW. Insuficiență hepatică fulminantă la copii: rezultate superioare și durabile cu transplant hepatic de peste 25 de ani la un singur centru. *Ann Surg.* 2009; **250** :484–493.
25. Freeman RB, Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Transplantul de ficat și intestin în Statele Unite, 1997–2006. *Am J Transplant.* 2008; **8**: 958–976.
26. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indicația transplantului hepatic în urma intoxicației cu amatoxină. *J Hepatol.* 2005; **42**: 202–209.
27. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, Burra P, Senzolo M, Mirza D, Castaing D, et al. Transplantul hepatic pentru insuficiența hepatică acută în Europa: rezultate de peste 20 de ani din baza de date ELTR. *J Hepatol.* 2012; **57**: 288–296.
28. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M. Rezultatele tratamentului pacienților cu insuficiență hepatică acută cu utilizarea sistemului prometheus FPSA. *Transplant Proc.* 2009; **41** :3079–3081.
29. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifaï K, Klempnauer J, Wedemeyer H, Manns MP, Schneider AS. Implicațiile prognostice ale lactatului, bilirubinei și etiologiei la pacienții germani cu insuficiență hepatică acută. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; **6** :339–345.
30. Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Maehara Y. Fezabilitatea transplantului de ficat de la donator viu de la adult la adult pentru insuficiența hepatică acută. *Transpl. hepatică* 2009; **15** :117–118.
31. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyay D, Gupta RK, Sardana S, Kar P. Infecția cu virusul hepatitei E și insuficiența hepatică fulminantă în timpul sarcinii. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; **22** :676–682.
32. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO și colab. Insuficiență hepatică acută indusă de acetaminofen: rezultatele unui studiu prospectiv multicentric din Statele Unite. *hepatologie.* 2005; **42** :1364–1372.
33. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introducere în documentul de poziție revizuit al Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului privind insuficiența hepatică acută 2011. *Hepatologie.* 2012; **55** :965–967.
34. Lee WM. Etiologii ale insuficienței hepatice acute. *Semin Ficat Dis.* 2008; **28** :142–152. -----7
35. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Yong BH, Wong Y, Lau GK, Lai CL, Ng IO, Wong J. Lecții învățate de la o sută de transplanturi de ficat de donator viu din lobul drept. *Ann Surg.* 2004; **240** :151–158.
36. Lo CM. Transplant de ficat de la donator viu pentru insuficiență hepatică acută: nu există altă opțiune. *Transpl. hepatică* 2012; **18** :1005–1006.
37. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analiză a performanței criteriilor Kings College Hospital în predicția rezultatului în insuficiența hepatică acută non-indusă de paracetamol. *J Hepatol.* 2010; **53** :492–499.
38. Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, Anders M, Zerega A, Balderramo DC, Chan D, Barrabino M, Gil O, Mastai R, et al. Modificarea etiologiilor și a rezultatelor insuficienței hepatice acute: perspective din 6 centre de transplant din Argentina. *Transpl. hepatică* 2014; **20** :483–489.
39. Mitchell I, Bihari D, Chang R, Wendon J, Williams R. Identificarea timpurie a pacienților cu risc de insuficiență hepatică acută indusă de acetaminofen. *Crit Care Med.* 1998; **26** :279–284.
40. Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Reevaluarea ghidului publicat de Acute Liver Failure Study Group din Japonia în 1996 pentru a determina indicațiile transplantului hepatic la pacienții cu hepatită fulminantă. *Hepatol Res.* 2008; **38** :970–979.
41. Morioka D, Egawa H, Kasahara M, Ito T, Haga H, Takada Y, Shimada H, Tanaka K. Rezultatele transplantului de ficat al donatorului viu de la adult la adult: experiența unei singure instituții cu 335 de cazuri consecutive. *Ann Surg.* 2007; **245** :315–325.
42. O'Grady J. Timing și beneficiul transplantului de ficat în insuficiența hepatică acută. *J Hepatol.* 2014; **60** :663–670.
43. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterologie.* 1989; **97** :439–445. -----11

44. O'Grady JG. Prognosticul în insuficiența hepatică acută: un instrument sau o ancoră? *Transpl. hepatică* 2007; **13** :786–787.
45. Oh SH, Kim KM, Kim DY, Kim Y, Song SM, Lee YJ, Park SJ, Yoon CH, Ko GY, Sung KB și colab. Rezultate îmbunătățite în transplantul de ficat la copiii cu insuficiență hepatică acută. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; **58** :68–73.
46. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Modificarea etologiilor și a rezultatelor insuficienței hepatice acute: O perspectivă din Japonia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; **26 Suppl 1** : 65–71.
47. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Lévy VG. Transplant hepatic de urgență pentru insuficiență hepatică acută. Evaluarea criteriilor Londra și Clichy. *J Hepatol.* 1993; **17** :124–127.
48. Polson J. Evaluarea prognosticului în insuficiența hepatică acută. *Semin Ficat Dis.* 2008; **28** :218–225.
49. Rutherford A, King LY, Hynan LS, Vedvyas C, Lin W, Lee WM, Chung RT. Dezvoltarea unui index precis pentru prezicerea rezultatelor pacienților cu insuficiență hepatică acută. *Gastroenterologie.* 2012; **143** :1237–1243.
50. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, Barange K, Perrigault PF, Belnard M, Ichaï P, et al. Dializa cu albumină cu un dispozitiv de sprijin hepatic artificial non-celular la pacienții cu insuficiență hepatică acută: un studiu randomizat, controlat. *Ann Intern Med.* 2013; **159** :522–531.
51. Schiødt FV, Bangert K, Shakil AO, McCashland T, Murray N, Hay JE, Lee WM. Valoarea predictivă a Gc-globulinei fără actină în insuficiența hepatică acută. *Transpl. hepatică* 2007; **13** :1324–1329.
52. Schiødt FV, Rossaro L, Stravitz RT, Shakil AO, Chung RT, Lee WM. Gc-globulina și prognosticul în insuficiența hepatică acută. *Transpl. hepatică* 2005; **11** :1223–1227.
53. Schmidt LE, Dalhoff K. Alfa-fetoproteina este un predictor al rezultatului leziunilor hepatice induse de acetaminofen. *hepatologie.* 2005; **41** :26–31.
54. Schmidt LE, Dalhoff K. Fosfatul seric este un predictor timpuriu al rezultatului în hepatotoxicitatea severă indusă de acetaminofen. *hepatologie.* 2002; **36** :659–665.
55. Schmidt LE, Larsen FS. Scorul MELD ca predictor al insuficienței hepatice și al decesului la pacienții cu leziuni hepatice induse de acetaminofen. *hepatologie.* 2007; **45** :789–796.
56. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ. Infecția cu virusul hepatitei A fulminantă în Statele Unite: incidență, prognostic și rezultate. *hepatologie.* 2006; **44** :1589–1597.
57. Tessier G, Villeneuve E, Villeneuve JP. Etiologia și rezultatul insuficienței hepatice acute: experiența unui centru de transplant hepatic din Montreal. *Can J Gastroenterol.* 2002; **16** :672–676.
58. Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, Yasutomi M, Yamabe H, Tanaka K. Living donator liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantul.* 2000; **70** :152–157.
59. van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT. Transplant hepatic auxiliar versus ortotopic pentru insuficiență hepatică acută. Grupul de studiu EURALT. Registrul european de transplant hepatic auxiliar. *J Hepatol.* 1999; **30** :699–705.
60. Volarevic V, Nurkovic J, Arsenijevic N, Stojkovic M. Concise review: Therapeutic potential of mezenchymal stem cells for the treatment of acute hever failure and cirosis. *Celule stem.* 2014; **32** :2818–2823.
61. Volkmann X, Anstaett M, Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Lehner F, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Activarea caspazei este asociată cu recuperarea spontană din insuficiența hepatică acută. *hepatologie.* 2008; **47** :1624–1633.
62. WC Choi, WC Arnaout, Villamil FG, Demetriou AA, Vierling JM. Comparația aplicabilității a două sisteme de scor prognostic la pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă. *Coreean J Intern Med.* 2007; **22** :93–100.
63. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, Auzinger G, Bernal W, Heneghan MA, Wendon JA. Rezultatele bolilor hepatice severe legate de sarcină: rafinarea rolului transplantului. *Am J Transplant.* 2010; **10** :2520–2526.
64. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakayama N, Oketani M, Umeshita K, Uemoto S, Mochida S, Tsubouchi H, Kokudo N. Rezultate după transplantul de ficat al donatorului viu pentru insuficiență hepatică acută în Japonia: rezultatele unui sondaj la nivel național . *Transpl. hepatică* 2012; **18** :1069–1077.
65. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podestá LG, Villamil FG. MELD este superior criteriilor Kings College și Clichy pentru a evalua prognosticul în insuficiența hepatică fulminantă. *Transpl. hepatică* 2007; **13** :822–828.